

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Bochum

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

## Version

Vollständig überarbeitet: 15. September 2017  
Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 17. Oktober 2017  
Gültig bis: 31. Dezember 2020  
Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

## Zitierhinweis

Schneider-Gold C. et al. S1-Leitlinie Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[Christiane.Schneider-Gold@rub.de](mailto:Christiane.Schneider-Gold@rub.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)  
[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Was gibt es Neues?

- [ Mexiletin steht in Deutschland nicht mehr zur Verfügung und kann nur noch als nicht-retardiertes Präparat aus Japan, den USA oder Kanada in einer Dosierung von 100mg oder 200mg bezogen werden.
- [ Tocainid ist ebenfalls nicht mehr erhältlich. Alternativ können Propafenon oder Flecainid verabreicht werden.
- [ In der Schweiz und in Österreich sind Mexiletin und Tocainid generell nicht zugelassen.
- [ Die Wirksamkeit von Mexiletin bei myotoner Dystrophie Typ 1 wurde in einer Studie erneut bestätigt (Logigian et al., 2010).
- [ Bei den Natriumkanalerkrankungen gibt es je nach Mutation unterschiedliche Empfehlungen (Mohammadi et al., 2005; Alfonsi et al., 2007).
- [ Eine neue Studie zu dem Carboanhydrasehemmer Dichlorphenamid hat gezeigt, dass es sowohl bei hypokaliämischer als auch bei hyperkaliämischer periodischer Paralyse die Attackenfrequenz senkt, allerdings war der Unterschied bei der hyperkaliämischen Lähmung nicht signifikant (Sansone et al., 2016). Bei dieser Studie handelt es sich um die Kombination zweier randomisierter Untersuchungen über neun Wochen, kombiniert mit einer einjährigen Extensionsphase, bei der alle Teilnehmer Dichlorphenamid erhielten. Die Studie wurde gegen Placebo durchgeführt; der ursprünglich geplante Vergleich mit Acetazolamid wurde abgebrochen, weil die an der Studie teilnehmenden Patienten Dichlorphenamid aufgrund subjektiv besserer Wirksamkeit vorzogen und deshalb keine Gruppe für einen Vergleich Dichlorphenamid/Acetazolamid gebildet werden konnte. Die Hauptnebenwirkungen waren Parästhesien, Nierensteinbildung und eine Verlangsamung des Denkens. Die Studie erlaubte keine Rückschlüsse auf die Beziehung zwischen Wirksamkeit und Genotyp; die häufigste Mutation war T704M (Nav1.4) bei der hyperkaliämischen Lähmung und R528H (Cav1.1) und R1239H (Cav1.1) bei der hypokaliämischen Lähmung. Ein Patient in der hypokaliämischen Gruppe mit der Mutation pR222W (Nav1.4) verschlechterte sich. Dichlorphenamid ist inzwischen als Keveyis in den USA im Handel. In der Europäischen Union ist Dichlorphenamid (noch) nicht zugelassen; es hat aber den Status einer „orphan drug“ und ist somit verordnungsfähig.
- [ In einer rezenten doppelblinden randomisierten placebo-kontrollierten Studie mit 22 Patienten mit nicht dystrophen Myotonien konnte gezeigt werden, dass Lamotrigin in einer Dosierung von 300 mg/d die myotone Symptomatik signifikant gegenüber dem Ausgangsbefund verbesserte (Anderson G et al., 2017).
- [ Eine offene Behandlungsstudie mit Ranolazin, einem Piperazinderivat, in einer Dosierung von 2 x 500 mg bei 13 Patienten mit Chloridkanalmyotonie ergab eine signifikant reduzierte EMG-Myotonie, eine nach Patienten- Angaben signifikant reduzierte Muskelsteifigkeit und geringer auch reduzierte Muskelschwäche und eine reduzierte Myotonie in den klinischen Tests (Arnold WD et al., 2017).

Kausale Therapieansätze sind vor allem bei den myotonen Dystrophien Gegenstand aktueller Forschung, aber nach wie vor noch nicht in der klinischen Praxis verfügbar.

# Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

## Myotone Dystrophien

- [ Halbjährliche kardiologische Kontrollen zur rechtzeitigen Erfassung von Herzrhythmusstörungen bzw. (seltener) Kardiomyopathien und ggf. Prüfung der Indikation für eine prophylaktische Schrittmacherversorgung (Lazarus et al., 2002; Harper et al., 2004; Groh et al., 2008) und jährliche augenärztliche Untersuchungen auf die Entwicklung einer Katarakt.
- [ Modafinil ist zur Behandlung einer Hypersomnie bei myotonen Dystrophien nicht mehr zugelassen, aber grundsätzlich als Off-Label-Therapie wirksam (Hilton-Jones et al., 2012). Alternativ kann Methylphenidat versuchsweise gegeben werden (van der Meché et al., 1986).
- [ Regelmäßige Physiotherapie (van der Kooi et al., 2005)
- [ Hilfsmittelversorgung
- [ Psychosoziale Beratung
- [ Behandlung eines Diabetes mellitus (Harper et al., 2004)
- [ Hormonsubstitution bei Hypogonadismus (Harper et al., 2004)
- [ Antimyotonika wie Mexiletin, Flecainid oder Propafenon sind bei ausgeprägter Myotonie unter Berücksichtigung der kardialen Situation indiziert. Strukturelle Veränderungen des Herzmuskels sollten echokardiographisch vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Unter der Behandlung mit einem Klasse-1-Antiarrhythmikum (Mexiletin, Flecainid, Propafenon oder Phenytoin, die alle auch potentiell proarrhythmogen sind) sollten unter Standarddosierung in der ersten Woche insgesamt drei EKGs abgeleitet werden. Bei nicht pathologisch verlängerter QRS-Zeit kann die Therapie fortgesetzt werden. Im weiteren Verlauf sollte alle drei Monate eine EKG-Kontrolle erfolgen. In je einer kleinen Cross-over-Studie kurzzeitige Verbesserung der Myotonie durch Clomipramin und Imipramin sowie geringe positive Langzeiteffekte von Taurin (Trip et al., 2006). In der Praxis werden diese Substanzen aufgrund ihrer Nebenwirkungen jedoch nicht eingesetzt.
- [ Genetische Beratung der Familien.

## Nicht dystrophe Myotonien

- [ Bei Chloridkanalmyotonien, Paramyotonia congenita und kaliumsensitiver Myotonie Behandlung der Myotonie mit Propafenon oder Flecainid oder, wenn verfügbar, Mexiletin als Medikamente der 1. Wahl und Carbamazepin und Lamotrigin als Medikamente der 2. Wahl (Ricker, 2003; Anderson, 2017).
- [ Bei Paramyotonia Vermeidung von kalter Umgebungstemperatur zur Prophylaxe der Myotonie und Schwäche.

- [ Bei kaliumsensitiver Myotonie Vermeidung einer Hyperkaliämie und Gabe von Acetazolamid zur prophylaktischen Behandlung der Muskelsteifigkeit.
- [ Genetische Beratung, vor allem bei autosomal-dominant vererbter Chloridkanalmyotonie (Thomsen), Paramyotonie und Myotonia permanens molekulargenetischer Diagnostik.
- [ Antimyotonika wie Mexiletin, Flecainid oder Propafenon sind bei ausgeprägter Myotonie unter Berücksichtigung der kardialen Situation indiziert. Strukturelle Veränderungen des Herzmuskels sollten echokardiographisch vor Therapie ausgeschlossen werden.
- [ Unter der Behandlung mit einem Klasse-1-Antiarrhythmikum (Mexiletin, Flecainid, Propafenon oder Phenytoin, die alle auch potentiell proarrhythmogen sind) sollten unter Standarddosierung in der ersten Woche insgesamt drei EKGs abgeleitet werden. Bei nicht pathologisch verlängerter QRS-Zeit kann die Therapie fortgesetzt werden. Im weiteren Verlauf sollte alle drei Monate eine EKG-Kontrolle erfolgen.
- [ Für das in Einzelfällen bei Chloridkanalmyotonien erfolgreich eingesetzte Chinidinsulfat kann aufgrund des Nebenwirkungsprofils und fehlender kontrollierter Studien derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden.
- [ In je einer kleinen Cross-over-Studie kurzzeitige Verbesserung der Myotonie durch Clomipramin und Imipramin sowie geringe positive Langzeiteffekte von Taurin (Trip et al., 2006). In der Praxis werden diese Substanzen aufgrund ihrer Nebenwirkungen jedoch nicht eingesetzt.

## Periodische Lähmungen

- [ Hyperkaliämische periodische Paralyse: Vermeidung einer Hyperkaliämie und Gabe von Hydrochlorothiazid, Acetazolamid oder Dichlorphenamid zur prophylaktischen Behandlung. Behandlungsmöglichkeiten in der Lähmungsattacke: Kohlenhydratzufuhr und leichte körperliche Betätigung, Kalziumglukonat i.v., Thiaziddiuretika, Inhalation eines  $\beta$ -Mimetikums (Metaprotenerol, Albuterol oder Salbutamol) (Ricker, 2003)
- [ Hypokaliämische periodische Paralyse: Vermeidung einer Hypokaliämie und Gabe von Kalium und einem Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid oder Dichlorphenamid) oder einem Aldosteronantagonisten (Spironolacton oder Nachfolger Eplerenon) oder einem kaliumsparenden Diuretikum (Amilorid oder Triamteren als Monosubstanz) zur prophylaktischen Behandlung. Alternative Behandlungsmöglichkeiten in der Lähmungsattacke: Kalium und leichte körperliche Betätigung.

# Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

## Begründung der Notwendigkeit einer LL

Die Leitlinie behandelt eine große Gruppe verschiedener seltener (Ionenkanal-)Erkrankungen des Skelettmuskels mit ähnlichen Therapiestrategien.

## Ziel der Leitlinie

Ziel ist die übersichtliche zusammenfassende Darstellung des diagnostischen und therapeutischen Procedere bei myotonen Muskelerkrankungen.

## Patientenzielgruppe

Erwachsene Patienten mit myotonen Muskelerkrankungen.

## Versorgungsbereich

Ambulante, teilstationäre und stationäre Diagnostik und Therapie der myotonen Muskelerkrankungen und periodischen Paralysen.

## Adressaten der Leitlinie

Neurologen

## Schlüsselwörter

Myotone Dystrophie Typ 1, myotone Dystrophie Typ 2, muskuläre Ionenkanalerkrankungen, Chloridkanalmyotonie, Paramyotonie, kaliumsensitive Myotonie, periodische Paralysen (ICD-10 Ziffern, die die LL umfasst).

# Definition und Klassifikation

## Begriffsdefinitionen

Eine myotone Muskelerkrankung ist charakterisiert durch eine gestörte Muskelrelaxation (Myotonie). Periodische Paralysen sind charakterisiert durch Lähmungsattacken, die auf einer transienten Unerregbarkeit der Skelettmuskelfibrillen beruhen.

## Klassifikation

### Myotone Dystrophien

Die myotonen Dystrophien Typ 1 (DM1) und Typ 2 (DM2) sind zusammengefasst die häufigsten Muskelerkrankungen des Erwachsenenalters in Europa (Prävalenz ca. 5.5/100.000). Es handelt sich um autosomal-dominant vererbte multisystemische Erkrankungen, deren Hauptsymptome eine distal betonte Muskelschwäche (DM1) bzw. eine proximal betonte Muskelschwäche (DM2), Myotonie, Katarakt und Herzmuskelerkrankung mit potentiell lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen sind. Genetisch liegt der DM1 eine CTG-Repeat-

Expansion auf Chromosom 19q13.3 am nichttranslatierten 3'-Ende des Gens für die Dystrophia-myotonica-Proteinkinase (DMPK), der DM2 eine CCTG-Repeat-Expansion im 1. Intron des ZNF9-Gens zugrunde (Schneider-Gold et al., 2010).

## Nicht dystrophe Myotonien

Hereditäre Erkrankungen des muskulären Chlorid- oder Natriumkanals, die mit einer Über- oder Untererregbarkeit der muskulären Zellmembranen einhergehen.

### Chloridkanalmyotonien

Die Chloridkanalmyotonien gehen klinisch vor allem mit einer Störung der Erschlaffung des Muskels (Myotonie) oder im Fall der Myotonia congenita Becker auch mit einer passageren Störung der Muskelkontraktion mit daraus resultierender transientser Schwäche einher. Charakteristisch für eine Chloridkanalmyotonie ist das Warm-up-Phänomen, d.h. die Verringerung der Muskelsteifigkeit (Myotonie) durch wiederholte Bewegungen (Lehmann-Horn et al., 2004). Den Chloridkanalmyotonien liegen Punktmutationen oder Deletionen im muskulären Chloridkanal-1-Gen (CLCN1) auf Chromosom 7q zugrunde (Lehmann-Horn et al., 2004).

### Natriumkanalmyotonien und Paramyotonie

Zu den Natriumkanalmyotonien zählen die Paramyotonia congenita und die Kalium-sensitiven Myotonien. Ursächlich sind autosomal-dominante Punktmutationen im SCN4A-Gen auf Chromosom 17q23 für den muskulären Natriumkanal Nav1.4. Bei den Natriumkanalmyotonien kommt es zu einer gestörten Inaktivierung der Natriumkanäle, wobei 2 Varianten unterschieden werden können: eine unvollständige Inaktivierung mit inkomplettem Schluss eines bestimmten Prozentsatzes der Kanäle am Ende der Depolarisationsphase (kaliumsensitive Myotonie, hyperkaliämische periodische Paralyse) und eine Verlangsamung der Inaktivierung (Paramyotonia congenita).

### Paramyotonia congenita

Bei der Paramyotonie bestehen in Wärme oft nur geringe oder keine Symptome. Bei Abkühlung und bei Muskelarbeit in Kälte sind das Auftreten einer zunehmenden Myotonie (daher „paradoxe“ Myotonie genannt) und eine nachfolgende, mehrere Stunden anhaltende Schwäche charakteristisch.

### Kaliumsensitive Myotonien (Potassium aggravated myotonia/PAM)

Im Gegensatz zur Paramyotonia congenita und zur hyperkaliämischen periodischen Paralyse bestehen bei der typischerweise wechselnd stark ausgeprägten Kalium-sensitiven Myotonie oder **Myotonia fluctuans** keine Muskelschwäche und kaum Kälteempfindlichkeit. Im Unterschied zu den Chloridkanalmyotonien zeigt sich jedoch eine Verstärkung der Myotonie durch die Gabe von Kalium. Die klinische Abgrenzung zur Chloridkanalmyotonie kann sehr schwierig sein, wenn die Myotonie ein Warm-up-Phänomen zeigt. Es kommen verschiedene Ausprägungsgrade vor (Lehmann-Horn et al., 2004).

### **Acetazolamid-empfindliche Myotonie**

Sonderform der Myotonia fluctuans mit gutem Ansprechen auf Acetazolamid (Diamox) 2–4 x 500mg (Heatwole & Moxley, 2007).

### **Myotonia permanens**

Bei dieser Form der kaliumsensitiven Myotonie handelt es sich um die am stärksten ausgeprägte Form der Myotonie überhaupt. Die Patienten können durch eine schwere myotone Verkrampfung der Thoraxmuskeln ateminsuffizient werden (Lehmann-Horn et al., 2004).

## **Dyskaliämische periodische Paralysen**

Diese umfassen hereditäre Erkrankungen des muskulären Kalzium-(Cav1.1-), Natrium-(Nav1.4-) oder verschiedener Kaliumkanäle (Kir2.1, Kir2.6, and Kir3.4), die mit einer transienten Untererregbarkeit der muskulären Zellmembranen und konsekutiver Muskelschwäche einhergehen (Venance et al., 2006; Cannon, 2015). Wesentliches Merkmal dieser Erkrankungen ist die Fluktuation der Symptomatik in Abhängigkeit von Triggern (Ruhe nach Belastung, Temperatur, Serum-Kaliumspiegel). Bei ausgeprägter Hyper- oder Hypokaliämie kann es während einer Attacke sekundär zu Herzrhythmusstörungen (Cave: Komplikation bei Provokationstests!) kommen. Pathophysiologisch ist den dyskaliämischen periodischen Paralysen eine Unerregbarkeit der Muskelfasermembran aufgrund einer anhaltenden Depolarisation gemeinsam. Im Lauf der Jahre führen die Mutationen auch zu einer erhöhten intramuskulären Natriumkonzentration, zu intramuskulärem Ödem und zu fettiger Degeneration des Muskels. Dies trifft v.a. auf Kalziumkanalmutationen zu (Weber et al., 2006). Bei den hyperkaliämischen periodischen Paralysen mit und ohne Myotonie wird die primäre Form mit autosomal-dominanter Vererbung von den sekundären Formen bei renaler Kaliumretention abgegrenzt. Pathophysiologisch liegen autosomal-dominante Punktmutationen im SCNA4-Gen auf Chromosom 17q23 für den muskulären Natriumkanal Nav1.4 zugrunde. Das Andersen- oder Andersen-Tawil-Syndrom ist durch Mutationen im KCNJ2-Gen des einwärts gleichrichtenden Kaliumkanals Kir 2.1 bedingt (Plaster et al., 2001; Tawil et al., 1994; Andelfinger et al., 2002; Venance et al., 2006). Nur ein Teil der Patienten mit Andersen-Syndrom zeigt das Vollbild, das aus der Trias periodische Paralyse, kardiale Arrhythmien und Dismorphien (Micrognathie, niedriger Ohransatz, Hypertelorismus, Klinodactylie DigV, Syndactylie der Zehen) besteht.



## Übersichtstabelle Klassifikation der myotonen Muskelerkrankungen und periodischen Paralysen (bitte noch richtig einrücken/formatieren)

**Tabelle 1**

**Übersicht über die in dieser Leitlinie behandelten myotonen Muskelerkrankungen und periodischen Paralysen.**

Übersicht myotone Muskelerkrankungen und periodische Paralysen
Myotone Dystrophien <ul style="list-style-type: none"><li>– myotone Dystrophie Typ 1 (DM1/Curschmann-Steinert-Erkrankung)</li><li>– myotone Dystrophie Typ 2 (DM2/PROMM)</li></ul>
Nicht dystrophe Myotonien <ul style="list-style-type: none"><li>– Chloridkanalmyotonien<ul style="list-style-type: none"><li>– Myotonia congenita Thomsen</li><li>– Myotonia congenita Becker</li></ul></li><li>– Natriumkanalmyotonien<ul style="list-style-type: none"><li>– Paramyotonia congenita (Eulenburg)</li><li>– kaliumsensitive Myotonien (Potassium aggravated myotonia/PAM)<ul style="list-style-type: none"><li>– Myotonia fluctuans</li><li>– Acetazolamid-empfindliche Myotonie</li><li>– Myotonia permanens</li></ul></li></ul></li></ul>
Dyskaliämische periodische Lähmungen <ul style="list-style-type: none"><li>– hyperkaliämische periodische Paralyse mit und ohne Myotonie</li><li>– hypokaliämische periodische Lähmungen<ul style="list-style-type: none"><li>– familiäre hypokaliämische periodische Paralyse</li><li>– familiäre normokaliämische periodische Paralyse</li></ul></li><li>– Andersen-Tawil-Syndrom</li></ul>

## Aspekte, die diese LL nicht behandelt

Detaillierte klinische Charakterisierung und klinische Untersuchungsmethoden und Befunde, Differentialdiagnose, Komorbiditäten und Fragen der Versorgungskoordination, z.B. bei Auftreten anderer schwerer Erkrankungen sowie Differentialdiagnosen werden in dieser Leitlinie nicht behandelt.

## Diagnostik

### Präambel

Die myotonen Muskelerkrankungen lassen sich durch eine ausführliche klinische und elektromyographische Untersuchung meist gut differenzieren. Bei den periodischen Paralysen ist oft die genaue Anamneseerhebung, Labordiagnostik im Intervall und in der Attacke und ggf. die Durchführung eines Provokationstests erforderlich. Der Short- und Long-Exercise-Test

kann bei der Differenzierung der Myotonien und zur Diagnose der periodischen Paralyse hilfreich sein.

## Diagnostik

### Diagnostik der myotonen Dystrophien

#### Obligat

- [ Klinische Untersuchung
- [ CK, Transaminasen, einschließlich der GGT, Blutzucker, HBA1c, Schilddrüsenparameter
- [ EMG-Untersuchung: myotone Entladungsserien, myopathietypische EMG-Veränderungen
- [ Augenärztliche Untersuchung auf (myotone) Katarakt
- [ Molekulargenetische Untersuchung (CTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 19q13.3 für DM1, oder CCTG Repeat-Expansionen auf Chromosom 3q21.3 für DM2)
- [ Genetische Beratung
- [ EKG-Ableitung mit Langzeit-EKG
- [ Lungenfunktionsprüfung

#### Fakultativ

- [ Echokardiographie zum Ausschluss einer Kardiomyopathie (selten, 1–2%) Beurteilung der Blasenfunktion (Restharnsonographie)
  - [ Short- und Long-Exercise-Test
- [ Bei klinisch manifestem Hypogonadismus Bestimmung der Hormonwerte als Grundlage für eine mögliche Substitution
- [ Durchführung eines Kernspintomogramms der Muskulatur zur Stuserhebung
- [ Durchführung einer neuropsychologischen Leistungstestung und eines Kernspintomogramms des Gehirns mit der Frage nach einer zerebralen Beteiligung
- [ Bestimmung der Immunglobuline im Serum als ergänzender serologischer Parameter (bei ca. 50% der Patienten Erniedrigung von IgG und/oder IgM)
- [ Muskelbiopsie in unklaren Fällen

### Diagnostik der Chloridkanalmyotonien

#### Obligat

- [ Klinische Untersuchung (Warm-up-Phänomen)
- [ Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist in der Regel um nicht mehr als das Fünffache erhöht
- [ EMG-Untersuchung zum Nachweis myotoner Entladungsserien
- [ Short- und Long-Exercise-Test
- [ Molekulargenetische Diagnostik bei Differentialdiagnose Natriumkanalmyotonie und anschließende genetische Beratung

### **Fakultativ**

- [ In unklaren Fällen molekulargenetischer Ausschluss von DM1 und DM2 und evtl. Muskelbiopsie

## **Diagnostik der Natriumkanalmyotonien**

### **Diagnostik der Paramyotonie**

#### **Obligat**

- [ Klinische Untersuchung (Paradoxe Myotonie, d.h. zunehmende Myotonie bei repetitiven Bewegungen)
- [ EMG-Untersuchung mit Kühlung der Extremität
- [ Short- und Long-Exercise-Test
- [ Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist häufig um mehr als das Zweifache erhöht.
- [ Molekulargenetische Diagnostik wegen mutationsabhängiger Therapieempfehlung
- [ Genetische Beratung

#### **Fakultativ**

- [ Muskelbiopsie in unklaren Fällen

### **Diagnostik der kaliumsensitiven Natriumkanalmyotonien**

#### **Obligat**

- [ Klinische Untersuchung
- [ EMG-Untersuchung während muskulärer Steifigkeit, z.B. bei Myotonia fluctuans 20 Minuten nach Beendigung körperlicher Tätigkeit mit Nachweis myotoner Entladungsserien bei normaler Temperatur
- [ Short- und Long-Exercise-Test
- [ Bestimmung der CK und der Transaminasen.
- [ Molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung

#### **Fakultativ**

- [ Muskelbiopsie bei unklarem molekulargenetischem Befund
- [ Durchführung des sogenannten Kaliumbelastungstests bei geringer Ausprägung der Myotonie bei Myotonia fluctuans (Gabe von 1 Tbl. Kalinor Brause) unter intensivmedizinischer Überwachung, keinesfalls bei Myotonia permanens (Die Kaliumbelastungstests werden im Zeitalter der genetischen Diagnostik kaum noch empfohlen)

## Diagnostik der dyskaliämischen periodischen Paralysen

### Obligat

- [ Bestimmung des Serumkaliums (mehrfach interiktal und wenn möglich während einer Lähmungsattacke)
- [ Ruhe-EKG zum Ausschluss eines Long-QT-Syndroms und ventrikulärer Arrhythmien
- [ EMG-Untersuchung (Nachweis myotoner Aktivität spricht für hyper- und gegen hypokaliämische Form der Lähmung)
- [ Short- und Long-Exercise-Test
- [ Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist häufig um mehr als das Zweifache erhöht.
- [ Molekulargenetische Diagnostik in SCN4A und KCNJ2 (DD: Hyperkaliämische periodische Paralyse bei Andersen-Syndrom, s. unten). Zur Erklärung des molekulargenetischen Befundes sollte eine genetische Beratung erfolgen.

### Fakultativ

- [ Langzeit- und Belastungs-EKG zum Ausschluss gehäufte ventrikulärer Arrhythmien
- [ Muskelbiopsie bei unklarem molekulargenetischem Befund

## Therapie

### Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Die Therapie sollte immer unter Berücksichtigung des Schweregrades der jeweiligen Symptome erfolgen und im Verlauf der Erkrankung abhängig von der Symptomentwicklung angepasst werden.

## Übersichtstabelle Antimyotonika

**Tabelle 2**  
**Antimyotonika.**

	Antimyotonikum	Dosis	Myotonie-Form
1. Wahl	Mexiletin*	2–3 × 200mg/d	alle, vor allem PC-R1448/H/C/S/P
	Propafenon	2 × 150–300mg/d	alle, vor allem PC-T1313 M
	Flecainid	2 × 50–100mg/d	alle, vor allem PC-T1313 M
	Acetazolamid oder Dichlorphenamid	1 × 250–750mg/d 2 × 50 -100 mg/d	PAM PAM
2. Wahl	Lamotrigin	1 x 50-300mg/d	alle, vor allem MC
	Carbamazepin	bis 3 × 200mg/d	alle
	Phenytoin	bis 3 × 100mg/d	alle
<ul style="list-style-type: none"> <li>– *soweit verfügbar (Verfügbarkeit derzeit eingeschränkt)</li> <li>– Alternativ zur Dauerbehandlung können die Medikamente auch nur 2–3 Tage vor der gewünschten Beweglichkeit eingenommen werden. Alle Antimyotonika sind Off-Label-Medikamente.</li> </ul>			

## Pharmakotherapie

### Myotone Dystrophien

Kreatin-Monohydrat hat keinen eindeutig positiven Effekt auf die Muskelschwäche (Walter et al., 2002; Tarnopolsky et al., 2004). Eine Behandlung der myotonen Relaxationsstörung mit Mexiletin, Propafenon oder Flecainid ist wegen möglicher Blockierungen des kardialen Reizleitungssystems nur unter Gewährleistung von regelmäßigen EKG- und Spiegelkontrollen eingeschränkt indiziert (Harper et al., 2004). Mexiletin ist der effektivste Wirkstoff zur Behandlung der Myotonie (Kwiecinski et al., 1992; Logigian et al., 2010) (Tab. 2). Eine diabetische Stoffwechsellage und Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten entsprechend den üblichen Kautelen behandelt werden (Harper et al., 2004).

Bei manifesten Erregungsausbreitungs- oder Überleitungsstörungen ist die prophylaktische Versorgung mit einem Herzschrittmacher oder Defibrillator in die Wege zu leiten (Lazarus et al., 2002; Harper et al., 2004; Groh et al., 2008). Bei Hypersomnie wurde die Wirksamkeit von Modafinil (200–400mg/d) in einer offenen Studie nahegelegt (Damian et al., 2001), später

jedoch nicht bestätigt (Wintzen et al., 2007). Im Einzelfall kann der Einsatz von Modafinil aber als individueller Heilversuch hilfreich sein (Hilton-Jones et al., 2012)

**Cave:** Modafinil ist in Deutschland nur noch zugelassen für Narkolepsie bei Erwachsenen. Absolute Kontraindikationen sind arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Alter <18 Jahre, Schwangerschaft und Stillzeit, Allergieneigung, psychiatrische Erkrankungen).

## Chloridkanalmyotonien

**Indikation zur Therapie:** Im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik oder beruflich/sozial erwünschte Symptommfreiheit. Medikamentös werden Natriumkanalblocker verwendet. Die Behandlung besteht also in der Modulation der Funktion der intakten Kanäle.

**1. Wahl:** Flecainid 2 x 50–100mg oder Propafenon 2 x 150–300mg/d, kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen. Cave: Kardiale Reizleitungsstörungen!

**2. Wahl:** Carbamazepin ret. bis zu 3 x 200mg, Lamotrigin bis zu 300mg oder Phenytoin bis zu 3 x 100mg/d (Sechi et al., 1983; Ricker, 2003). Cave: Blutbildveränderungen und Hyponatriämie bei Carbamazepin und kardiale Reizleitungsstörungen bei Phenytoin. Seltener auch bei Carbamazepin.

**Weiterbehandlung:** Keine Behandlung bis auf die symptomatische pharmakologische Behandlung.

## Natriumkanalmyotonien

**Indikation zur Therapie:** Im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik und kälteinduzierte Lähmungsattacken, beruflich/sozial erwünschte Symptommfreiheit

**1. Wahl:** Je nach Mutation Propafenon 2 x 150mg bis 2 x 300mg oder Flecainid 2 x 50mg bis 2 x 100mg (z.B. bei T1313 M; Alfonsi et al., 2007), meist nur prophylaktisch 2 Tage vor einer bestimmten Situation einzunehmen oder auch kontinuierlich. Damit können die in Kälte aggravierte Myotonie und die kälteinduzierte Lähmung vermieden werden. Kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen empfohlen (Ricker, 2003; Heatwole & Moxley, 2007) (A). Unter Therapie mit einem der o.g. Antiarrhythmika sollte sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Arrhythmien die QRS-Zeit nicht um mehr als 20% verlängern und die QT-Zeit nicht länger als 500ms sein. Die absolute QTc-Zeit sollte stabil bleiben. Bei allen Patienten sind regelmäßige kardiologische Kontrollen zu empfehlen.

**2. Wahl:** Carbamazepin ret. bis zu 3 x 200mg; Ricker, 2003 (B); Lamotrigin bis 300mg.

Prophylaktisch Wärme! Die Rückbildung der Schwäche wird dadurch aber nicht beschleunigt.

## Therapie der hyperkaliämischen Lähmung

### In der Attacke

Kupierung einer Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung oder Kohlenhydratzufuhr (2g Glukose/kg KG) bei einigen Patienten möglich. Im Anfall Inhalation

eines Mimetikums (Aktivierung der Na/K-Pumpe) 3 Hübe 1,3mg Metaprotenerol, nach 15 Minuten wiederholbar, 2 Hübe 0,18mg Albuterol oder 2 Hübe 0,1mg Salbutamol (Ricker, 2003; Jurkat-Rott & Lehmann-Horn, 2007)

Thiaziddiuretika (25–50mg) zur Senkung des Kaliumspiegels, Acetazolamid 2 × 500mg oder auch Kalziumglukonat 0,5–2g i.v. (nicht bei allen Patienten wirksam).

### **Prophylaktische Therapie**

**1. Wahl:** Hydrochlorothiazid 25mg jeden 2. Tag bis 75mg täglich unter Kontrolle des Serumkaliumspiegels (Kaliumspiegel sollte 3,0mmol/l nicht unterschreiten, Natriumwert sollte über 135mmol/l liegen).

**2. Wahl:** Acetazolamid 2–4 × 250mg täglich je nach Verträglichkeit. Ein permanent niedrig-normaler bis leicht erniedrigter Kaliumspiegel im Serum ist das erwünschte Therapieziel, dem nicht mit oralen Kaliumgaben gegengesteuert werden soll. Alternativ Dichlorphenamid 2 x 50mg täglich bis 2 x 100mg täglich.

Narkose: Vermeidung einer Hypothermie und Hypoglykämie, Vermeidung depolarisierender Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin (Ricker, 2003; Klingler et al., 2005).

## **Therapie der hypokaliämischen Lähmung**

### **In der Attacke**

Kupierung einer leichten Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung. Vermeidung von kohlenhydratreichen Mahlzeiten und starker körperlicher Aktivität. Kaliumgabe oral oder in schweren Fällen per infusionem.

### **Prophylaktische Therapie**

Kochsalzarme Diät und ständiges In-Bewegung-Bleiben. Die Verwendung von Pansalz an Stelle von Kochsalz ist günstig, da es weniger NaCl und dafür Kaliumsalze enthält, ohne den Geschmack zu beeinträchtigen. Carboanhydrasehemmer (CAI) wie Acetazolamid (Dosis so niedrig wie möglich: 125mg/d jeden 2. Tag bis zu 2 × 250mg/d) oder Dichlorphenamid CAI wirken sich bei HypoPP-Patienten häufig günstig aus, obwohl sie das Serumkalium geringfügig senken. Um diesem Kaliumverlust entgegenzuwirken, sollte zusätzlich Kalium gegeben werden. Manche Patienten verschlechtern sich unter CAI-Einnahme (Ikeda et al., 2002; z.B. nach eigenen, unpublizierten Beobachtungen, Patienten mit R1239G-Mutation im Kalziumkanal). Acetazolamid hilft bei Patienten mit Mutationen im Kalzium-Kanal besser als bei Mutationen im Natrium-Kanal (Matthews et al., 2011).

**Alternativ** zu oder in Kombination mit CAI kann Spironolacton 100–200mg/d oder der spezifischere Aldosteronantagonist Eplerenon 25–50mg eingesetzt werden. Besonders Patienten, bei denen Carboanhydrasehemmer alleine nur geringe Effekte erzielen, sollten eine kombinierte Behandlung in Form einer Triple-Therapie (Carboanhydrasehemmer, Eplerenon und Kalium) in Anspruch nehmen. Die Gefahr einer Hypokaliämie ist gegeben, aber geringer als üblicherweise befürchtet. Häufige Serumkaliumkontrollen sind nötig.

**Alternativ** zu oder in Kombination mit CAI können kaliumsparende Diuretika wie Amilorid oder Triamteren 150mg/d als Monosubstanz über die Auslandsapotheke zu beziehen eingesetzt werden (Lehmann-Horn et al., 2004)

## Normokaliämische Lähmung

Die Anfallsprophylaxe besteht in der Vermeidung einer Hyperkaliämie und in der Gabe von Acetazolamid.

## Weitere, spezielle Therapieformen

### Physiotherapie

Bei den myotonen Dystrophien sollte die Muskelschwäche regelmäßig und lebenslang physiotherapeutisch behandelt werden, um Kontrakturen und einer Progredienz der Muskelschwäche entgegenzuwirken (Lindeman et al., 1995). Auch Patienten mit einer Muskelschwäche im Rahmen einer Myotonia congenita Becker oder einer hypokaliämischen Lähmung sollten lebenslang physiotherapeutisch behandelt werden.

### Ergotherapie

Eine randomisierte kontrollierte Studie mit 35 DM1-Patienten konnte einen positiven Effekt eines Hand-Training-Programms für Faustschluss, Handkraft und Alltagsaktivität nachweisen. Nach 12 Wochen Training zeigte eine Intention-to-treat-Analyse einen signifikanten Interventionseffekt für die isometrische Hand-Flexorkraft ( $p = 0,048$ ) und für die Canadian Occupational Performance Measure ( $p = 0,047$ ) sowie die Zufriedenheit und Arbeitsfähigkeit ( $p = 0,027$ ). DM1-Betroffene können durch ein gezieltes Ergotherapie-Handtraining ihre Alltagsfähigkeiten und den gezielten Krafteinsatz verbessern. Widerstandstraining der Handmuskulatur in einem Silicon- oder Paraffine-Becken kann die Handkraft und -funktion verbessern (Aldehag et al., 2013).

## Verhaltensmaßnahmen/Ernährung

### Hyperkaliämische PP

In der Attacke Kupierung einer Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung oder Kohlenhydratzufuhr (2g Glukose/kg KG) bei einigen Patienten möglich.

### Hypokaliämische PP

**Prophylaxe:** Kochsalzarme Diät und ständiges Bewegen. Vermeidung von kohlenhydratreichen Mahlzeiten und starker körperlicher Aktivität.

Die Verwendung von Pansalz an Stelle von Kochsalz ist günstig, da es weniger Kaliumsalze enthält, ohne den Geschmack zu beeinträchtigen. Vermeidung von kohlenhydratreichen Mahlzeiten und starker körperlicher Aktivität.



## Operative Verfahren

Bei myotonen Dystrophien Kataraktoperation und Implantation eines Herzschrittmachers bei entsprechender Indikation.

## Narkose und Tokolyse

Feneterol zur Wehenhemmung in der Schwangerschaft und Succinylcholin bei Narkosen sind kontraindiziert, da beide Substanzen die myotone Symptomatik massiv verstärken können. Insbesondere kann es durch Succinylcholin in der Einleitungsphase zu einer erheblichen Verkrampfung der Kiefer- und Thoraxmuskulatur kommen, so dass eine Intubation oder Ventilation erschwert wird (Klingler et al., 2005).

## Vorgehen bei intensivpflichtigen Patienten mit myotonen Muskelerkrankungen

Bei der DM1 kann eine zentral bedingte Hypoventilation in Kombination mit einer Schwäche der Atemmuskulatur eine Pneumonie begünstigen und zur Beatmungspflichtigkeit führen. Pulmonale Infektionen sind eine der Haupttodesursachen bei EM1 (Harper et al., 2004). Vor allem bei der DM1, seltener auch bei der DM2 ist im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung aufgrund einer schwerwiegenden Zweiterkrankung und nach Operationen prinzipiell eine verlängerte Nachbeatmungszeit einzukalkulieren, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. Um die Entwöhnung vom Respirator zu unterstützen, sollten Elektrolytverschiebungen und pulmonale Infekte möglichst zügig behandelt werden. Grundsätzlich sollten bei allen Myotonien eine Hypothermie, Elektrolytentgleisungen und die Verabreichung depolarisierender Muskelrelaxantien vermieden werden (Klingler et al., 2005). Beatmete Patienten mit einer myotonen Muskelerkrankung sollten, wie oben ausgeführt, je nach Art der Erkrankung konsequent behandelt werden. Auch wenn ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer malignen Hyperthermie im Rahmen der Anästhesie bei den myotonen Muskelerkrankungen nicht belegt ist (Klingler et al., 2005), sind Narkosen mit Propofol zu bevorzugen (Rosenbaum & Miller, 2002).

## Atemtherapie und nichtinvasive Heimbeatmung

Zur Prophylaxe von Atemwegsinfektionen bei alveolärer Hypoventilation wird eine Atemtherapie empfohlen. Zur Behandlung einer fortschreitenden Ateminsuffizienz bei DM1 steht die nichtinvasive Heimbeatmung zur Verfügung. (Sansone et al., 2015)

## Versorgungskoordination

Bei den myotonen Dystrophien sollte initial nach Möglichkeit eine stationäre Abklärung zur Erfassung des gesamten Spektrums der multisystemischen Beteiligung durchgeführt werden. Dies ist die Grundlage für eine optimale weitere ambulante Versorgung. Bei nichtdystrophen

Myotonien kann in besonders schweren Fällen eine stationäre Abklärung notwendig sein. Eine diagnostische Abklärung ist durch erfahrene Ärzte prinzipiell auch ambulant möglich. Bei den periodischen Paralysen ist zur genauen Klassifizierung und Durchführung der Provokationsversuche eine stationäre Untersuchung notwendig. Im weiteren Verlauf kann sich insbesondere bei ungünstiger Entwicklung der Erkrankung bzw. Hinzutreten anderer Erkrankungen, die die Grunderkrankung negativ beeinflussen, in allen Fällen die Notwendigkeit einer weiteren stationären Abklärung und Behandlung ergeben. Die langfristige Behandlung und Behandlungscoordination sollten in zertifizierten Muskelzentren erfolgen.

## Expertengruppe

Dr. G. Ellrichmann, Neurologische Klinik St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum  
Prof. Dr. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie der Universität Ulm  
PD Dr. C. Schneider-Gold, Neurologische Klinik St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum  
Prof. Dr. B. Schoser, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München

### **Als Vertreter aus Österreich und der Schweiz waren beteiligt:**

Prof. Dr. S. Quasthoff, Neurologische Klinik der Universität Graz, Österreich  
Prof. Dr. M. Sinnreich, Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel, Schweiz

### **Federführend:**

PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Neurologische Klinik St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum,  
Tel.: +49 (0)234 5092410  
E-Mail: Christiane.Schneider-Gold@rub.de

### **Zusätzlich federführend für dyskaliämische periodische Lähmungen:**

Prof. Dr. F. Lehmann-Horn.

Die Leitlinie wurde im Rahmen eines modifizierten Delphi-Verfahrens erstellt.

**Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1**

## Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle an der Leitlinie Mitwirkenden haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben, Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator eingereicht.

Alle Interessenerklärungen wurden durch einen anonymen, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessenkonflikte geprüft.

Die 50%-Regel der DGN (d.h. mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogenen Interessenkonflikte besitzen) wurde somit eingehalten.

Zusammengefasst ergeben sich für die Expertengruppe keine relevanten Einschränkungen seitens problematischer Interessen. Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

## Finanzierung der Leitlinie

Keine.

## Methodik der Leitlinienentwicklung

### **Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen**

Die Leitliniengruppe setzt sich aus Experten auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen zusammen, die teilweise Mitglieder der DGN sind. Herr Prof. Lehmann-Horn ist als Experte der Ionenkanalphysiologie beteiligt. Zusätzlich ist mit Herrn Prof. Sinnreich ein Experte für neuromuskuläre Erkrankungen der Schweizer Gesellschaft für Neurologie hinzugezogen worden.

### **Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege**

Bei der Literatursuche wurde eine Bezugnahme auf bestehende Leitlinien, andere wichtige Quellen mit Leitliniencharakter (z.B. internationale Konsensusstatements, IQWiG-Berichte) und Quellen systematisch aufbereiteter Evidenz (Systematic Reviews, Metaanalysen, HTA-Berichte) berücksichtigt.

### **Verfahren zur Konsensfindung**

Die Konsensusbildung erfolgte im Rahmen einer Telefonkonferenz aller Autoren und per E-Mail. Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## Abkürzungen

CAI = Carboanhydraseinhibitor; CTG = Cytidin, Thymidin, Guanosin; CCTG = Cytidin, Cytidin, Thymidin, Guanosin; DM1 = Myotone Dystrophie Typ1, DM2= Myotone Dystrophie Typ2; PAM = Potassium-aggravated myotonia, PP = Periodische Paralyse, PROMM = Proximale Myotone Myopathie; SCNA4 = Sodium channel, voltage gated, type IV, alpha subunit, KCNJ2 = Potassium channel, inwardly rectifying, type J, member 2

## Literatur

- [ Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, Kottorp A, Ansved T, Kierkegaard M. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1-a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil.* 2013;35(21):1798–807
- [ Alfonsi E, Merlo IM, Tonini M, Ravaglia S, Brugnoli R, Gozzini A, Maglia A. Efficacy of propafenone in paramyotonia congenita. *Neurology* 2007;68:1080–1081.
- [ Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL jr, DW Benson. KCNJ2 mutation results in Andersens syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002;71:663–668.
- [ Anderson G, Hedermann G, Witting N, Duno M, Andersen H, Vissing J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain* 2017; 140:2295-2305.
- [ Annane D, Moore DH, Barnes PR, Miller RG. Psychostimulants for hypersomnia excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD 003218.
- [ Arnold WD, Klinke D, Sanderson A, Hawash AA, Bartlett A, Novak KR, Rich MM, Kissel JT. Open-label trial of ranolazine for the treatment of myotonia congenita. *Neurology* 2017; 89:710-713.
- [ Becker PE. *Myotonia and syndromes associated with myotonia.* Stuttgart: Thieme, 1977.
- [ Cannon SC. Voltage-sensor mutations in channelopathies of skeletal muscle. *J Physiol.* 2010; 1;588:1887–95.
- [ Carle T, Lhuillier L, Luce S, Sternberg D, Devuyst O, Fontaine B, Tabti N. Gating defects of a novel Na<sup>+</sup> channel mutant causing hypokalemic periodic paralysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:653–661.
- [ Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:794–796.
- [ Fournier E, Arzel M, Sternberg D, Vicart S, Laforet P, Eymard B, Willer JC, Tabti N, Fontaine B. Electromyography guides towards subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol.* 2004, 55(5):650–61
- [ Fontaine B, Vale Santos JM, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime CS, et al. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31–32 in three European families. *Nature Genetics* 1994;6:267–272.
- [ George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol* 2004;61:1938–1942.
- [ Griggs RC, Mendell JR, Miller RG. *Evaluation and treatment of myopathies.* Philadelphia: F. A. Davis, 1995.
- [ Harper P. *Myotonic dystrophy* London: W. B. Saunders, 2001.
- [ Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic Abnormalities and Sudden Death in Myotonic Dystrophy Type 1. *N Engl J Med* 2008; 358:2688–2693.
- [ Harper P, Monckton DG. Myotonic dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 2004.
- [ Harper PS, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE, eds. *Myotonic dystrophy: present management, future therapy.* Oxford: Oxford University Press, 2004.

- [ Heatwole CR, Moxley RT 3rd The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics* 2007; 4:238–251.
- [ Hilton-Jones D, Bowler M, Lochmueller H, Longman C, Petty R, Roberts M, Rogers M, Turner C, Wilcox D. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1- the patients' perspective. *Neuromuscul Disord* 2012;22:597-603.
- [ Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M, Yabuki D, Igarashi O, Ichikawa Y, Satoyoshi E. Acetazolamide-induced weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Inter Med J* 2002;41:743–745.
- [ Junker J, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Paulus W, Kiefer R. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. *Neurology* 2002;59:466.
- [ Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest* 2005;115:2000–2009.
- [ Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics* 2007;4:216–224.
- [ Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg RG, Hogan K, Powers PA, Lapie P, Vale-Santos P, Weissenbach J, Fontaine B. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 1994;3:1415–1419.
- [ Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kuzmenkin A, Iazzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole S, Vale-Santos J, Chaveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F. Voltage sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9549–9554.
- [ Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M, Guo XH, Holzherr BD, Paczulla A, Nordsborg N, Joechle W, Lehmann-Horn F. K<sup>+</sup>-dependent paradoxical membrane depolarization and Na<sup>+</sup> overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:4036–41.
- [ Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disord* 2005;15:195–206.
- [ Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, Zoll B, Lehmann-Horn F, Greschik KH, Jentsch TJ. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia, *Science* 1992;257:797–800.
- [ Kwiecinski H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with anti-arrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992;86:371–375.
- [ Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1645–1652.
- [ Lehmann-Horn F, Rüdell R, Jurkat-Rott K. Nondystrophic myotonias and periodic paralysis. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 2004.
- [ Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:612–620.
- [ Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864–867.
- [ Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th, McDermott MP, Dilek N, Wiegner AW, Pearson AT, Barbieri CA, Annis CL, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2010;23:466–476.

- [ Matthews E, Portaro S, Ke Q, Sud R, Haworth A, Davis MB, Griggs RC, Hanna MG. Acetazolamide efficacy in hypokalemic periodic paralysis and the predictive role of genotype. *Neurology* 2011;77:1960-1964.
- [ Mohammadi B, Jurkat-Rott K, Alekov AK, Dengler R, Bufler J, Lehmann-Horn F. Preferred mexiletine block of human sodium channels with IVS 4 mutations and its pH-dependence. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:235-244.
- [ Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir21 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-519.
- [ Pusch M, Steinmeyer K, Koch MC, Jentsch TJ. Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the CIC-1 chloride channel. *Neuron* 1995;15:1455-1463.
- [ Ranum LPW, Rasmussen PF, Benzow KA, Koop KD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus (DM 2). *Nature Genet* 1998;19:196-198.
- [ Ricker K. Muscle ion channel myotonia. In: Brandt L, Caplan R, Dichgans J, Diener HC, Kennard C, eds. *Neurological disorders course and treatment*. Elsevier Science, 2003.
- [ Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT 3rd. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
- [ Ricker R, Moxley RT, Heine R, Lehmann-Horn F. Myotonia fluctuans, a third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol* 1994;51:1095-1102.
- [ Rosenbaum HK, Miller JD. Malignant hyperthermia and myotonic disorders. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:623-664.
- [ Rüdell R, Ricker K, Lehmann-Horn F. Transient weakness and altered membrane characteristic in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle Nerve* 1988;11:202-211.
- [ Sansone VA. *The Dystrophic and Nondystrophic Myotonias*. Continuum (Minneapolis) 2016; 1889-1915.
- [ Sansone VA, Gagnon C; participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015 May;25(5):432-442.
- [ Schneider-Gold C, Beck M, Wessig C, George A, Kele H, Reiners K, Toyka KV. Creatine monohydrate in DM 2/PROMM. A double blind placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2003;60:500-502.
- [ Schneider-Gold C, Kress W, Grimm T, Schoser B. Myotone Dystrophien. *Akt Neurologie* 2010;7:348-359.
- [ Sechi GP, Traccis S, Durelli L, Monaco F, Mutani R. Carbamazepine versus diphenylhydantoin in the treatment of myotonia. *Eur Neurol*. 1983;22:113-118.
- [ Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K, Nicole S, Launay E, Chauveau D, Tabti N, Lehmann-Horn F, Hainque B, Fontaine B. Hypokalemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain* 2001;124:1091-1099.
- [ Tarnopolsky M, Mahoney D, Thompson T, Naylor H, Doherty TJ. Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass or phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2004;29:51-58.

- [ Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, Griggs RC. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol* 1994;35:326–330.
- [ Trip J, Drost G, Van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD 004762.
- [ Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum L, Bassez G, Kress W, Schoser BG, Moxley R. DM 2/PROMM and other myotonic dystrophies – report of the 140th ENMC workshop with guidelines on management. *Neuromuscul Disord* 2006;16:403–413.
- [ van der Kooi EL, Lindeman E, Riphagen I. Strength training and aerobic exercise for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD 003907.
- [ van der Meché FG, Boogaard JM, van den Berg B. Treatment of hypersomnia in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. *Muscle Nerve* 1986;9:541–544.
- [ Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, Ptacek LJ, et al., and the CINCH investigators. The primary periodic paralyses: Diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129:8–17.
- [ Vicart S, Sternberg D, Fournier E, Ochsner F, Laforet P, Kuntzer T, Eymard B, Hainque B, Fontaine B. New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2004;63:2120–2127.
- [ Walter MC, Reilich P, Lochmüller H, Kohnen R, Schlotter B, Hautmann H, Dunkl E, Pongratz D, Müller-Felber W. Creatine monohydrate in myotonic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Neurol* 2002;249:1717–1722.
- [ Weber MA, Nielles-Vallespin S, Essig M, Jurkat-Rott K, Kauczor HU, Lehmann-Horn F. Muscle Na<sup>+</sup> channelopathies: MRI detects intracellular <sup>23</sup>Na accumulation during episodic weakness. *Neurology* 2006;67:1151–1158.
- [ Wintzen AR, Lammers GJ, van Dijk JG. Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy: a double blind placebo controlled cross-over study. *J Neurol* 2007;254:26.

# Anhang

## Erklärung von Interessen: Tabellarische Zusammenfassung

Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator/Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen müssen alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, angegeben werden.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren-/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	Mitgliedschaft / Funktion in Interessensverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen*	Arbeitgeber	Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme
<b>Christiane Schneider-Gold (Koordinatorin)</b>	ABW Wissenschaftsverlag GmbH	Actelion	CSL-Behring, Schering	Buchbeitrag: „Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen“ (Brandt, Diner, Gerloff), Buchbeitrag: „Klinik und Transition neuromusk. Erkrankungen“	nein	nein	Mitglied Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und ... (Schwerpunkt Neurophysiologie)	Myasthenie, myotone Dystrophien, Myositis, Neuropathien, Bildgebung; Myasthenie, myotone Dystrophien, Myositis, Neuropathien, Bildgebung	nein	nein	St. Josef und Elisabeth Hospital GmbH, Neurologische Klinik	keine Interessenkonflikte
<b>Gisa Ellrichmann</b>	nein	nein	Biogen, Novartis, Bayer, Almirall, TEVA	Nein	Biogen (Dimethylfumarat), TEVA, Roche, Novartis, Bayer	nein	nein	Multiple Sklerose, neurodegenerative Erkrankungen; Multiple Sklerose, Muskelerkrankungen	nein	nein	St. Josef Hospital Bochum, Ruhr-Universität, Abteilung Neurologie	keine Interessenkonflikte



Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralyse

<b>Frank Lehmann-Horn</b>	nein	nein	nein	Kapitel über Motorik in Physiologie-Buch (Thieme-Verlag), Myst. Dystr. Myoformen in period. Paralyse	Hertie-Stiftung, Dt. Duchenne-Stiftung, MWK BW	nein	nein	Kanalopathien; Betreuung von Patienten mit Myotonie oder period. Paralyse, Beratung	nein	nein	Prof. emeritus, Uni Ulm	keine Interessenkonflikte
<b>Stefan Quasthoff (A)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Neuromuskuläre Erkrankungen	nein	nein	MedUni Graz	keine Interessenkonflikte
<b>Benedikt Schoser</b>	nein	Audentes Therapeutics, Biomarin LTD, Alexion, Lupin	Sanofi Genzyme Europe und Deutschland, CLS Behring, Recordati Pharma, Amicus	nein	Sanofi Genzyme	nein	Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, European Academy of Neurology, World muscle society	Neuromuskuläre Erkrankungen; Neuromuskuläre Erkrankungen; >280 Publikationen	Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Muskelkrank e, European Academy of Neurology, World muscle society	nein	Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik München	keine Interessenkonflikte
<b>Michael Sinnreich (CH)</b>	nein	Biogen	Novartis, Mepha AG, Gruenthal	nein	Roche	Aktienbesitz: Novartis AG, Patent: Drug Screening Methode für myotone Dystrophie	Muskelgesellschaft Schweiz (Vizepräsident)	Translationelle Forschung myotone Dystrophie; neuromuskuläre Sprechstunde	Neurologische Fortbildung, Neurologische Klinik	nein	Universitäts-spital Basel	Aktienbesitz mit thematischem Bezug zur Leitlinie. Keine Beteiligung an der Formulierung von Therapieempfehlungen.
<p>Gesamtbewertung der Leitliniengruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN:                  Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder geringe themenbezogene, für die Leitlinie relevante, Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.</p>												

\*zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft als Partner oder Verwandter 1. Grades



# Impressum

© 2017 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

### **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

### **Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG),  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN),  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl,  
PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof.  
Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans-  
Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr.  
med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof.  
Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25,  
80538 München  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org