

Myotone Dystrophien, nichtdystrophe Myotonien und periodische Lähmungen

Abgesehen von Studien zur Wirkung von Kreatin-Monohydrat bei myotoner Dystrophie Typ 1 und 2 (DM 1 und DM 2), Modafinil bei DM 1 und Dichlorphenamid bei den periodischen Paralysen (Tawil et al. 2000) liegen bisher kaum systematische Studien zur Therapie der Myotonien vor, so dass die Mehrzahl der in dieser Leitlinie aufgeführten Therapieempfehlungen nicht durch evidenzbasierte Daten gestützt werden kann.

Was gibt es Neues?

- Mexiletin steht nach wie vor in Deutschland nur noch als nichtretardiertes Präparat in der Dosierung von 100 mg oder 200 mg/Kapsel als Mexitil mite zur Verfügung (deshalb mehrfach tägliche Gabe ggf. erforderlich), Tocainid ist nicht mehr erhältlich.
- In der Schweiz und Österreich sind Mexiletin und Tocainid nicht zugelassen.
- Mexiletin ist bei den myotonen Muskelerkrankungen einschließlich der myotonen Dystrophien das effektivste Medikament zur Behandlung der Myotonie (↑).
- Bei den Natriumkanalerkrankungen gibt es je nach Mutation unterschiedliche Empfehlungen (Mohammadi et al. 2005, Alfonsi et al. 2007).
- Eine Cochrane-Studie ergab für Dichlorphenamid einen positiven Effekt in Bezug auf die Vermeidung von Lähmungsattacken sowohl bei hyperkaliämischer als auch bei hypokaliämischer Lähmung (Sansone et al. 2008) Dichlorphinamid ist jedoch derzeit nicht verfügbar.
- Kausale Therapieansätze sind vor allem bei den myotonen Dystrophien Gegenstand aktueller Forschung, aber nach wie vor noch nicht in die klinische Praxis umsetzbar.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Die wichtigsten Behandlungsempfehlungen für die myotonen Dystrophien und nichtdystrophen Myotonien sowie die periodischen Lähmungen sind nachfolgend zusammengefasst:

Myotone Dystrophien

- Jährliche augenärztliche Kontrolluntersuchungen zur rechtzeitigen Erfassung und Behandlung einer Katarakt (Harper et al. 2004) (**A**).
- Halbjährliche kardiologische Kontrollen zur rechtzeitigen Erfassung von Herzrhythmusstörungen bzw. (seltener) Kardiomyopathien und ggf. Prüfung der Indikation für eine Schrittmacherversorgung (Lazarus et al. 2002, Harper et al. 2004) (**A**).
- Modafinil zur Behandlung einer Hypersomnie (Hinweise auf positive Effekte in Bezug auf die Tagesmüdigkeit bei DM 1 in einer offenen und einer doppelblinden Cross-over-Studie, jedoch nicht in zwei weiteren doppelblinden Cross-over-Studien bzw. einer Metaanalyse (Annane et al. 2006) (**B**). Alternativ kann Ritalin versuchsweise gegeben werden (van der Meché 1986) (**C**).
- Regelmäßige Physiotherapie, um Kontrakturen und einer Progredienz der Muskelschwäche entgegenzuwirken (van der Kooi et al. 2005) (**B**) und ggf. Hilfsmittelversorgung.
- Behandlung eines Diabetes mellitus (Harper et al. 2004) (**A**).
- Hormonsubstitution bei Hypogonadismus (Harper et al. 2004) (**B**).
- Mexiletin ist nur bei stark ausgeprägter Myotonie unter Berücksichtigung der kardialen Situation

indiziert (Hinweise auf einen vergleichbar positiven Effekt von Mexiletin und Tocainid in einer offenen Vergleichsstudie; Kwiecinski et al. 1992) (B). 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 ihres Nebenwirkungsspektrums jedoch kaum eingesetzt (C).

- Genetische Beratung, insbesondere bei betroffenen jungen Frauen (A).

Nichtdystrophe Myotonien

- Behandlung der Myotonie mit Mexiletin (oder je nach Mutation Propafenon oder Flecainid) als Medikament der 1. Wahl und Carbamazepin als Medikament der 2. Wahl bei Chloridkanalmyotonien, Paramyotonia congenita und kaliumsensitiver Myotonie (Ricker 2003) (A).
- Vermeidung von kalter Umgebungstemperatur zur Prophylaxe der Myotonie und Schwäche bei Paramyotonia (A).
- Vermeidung einer Hyperkaliämie und Gabe von Acetazolamid zur prophylaktischen Behandlung der Muskelsteifigkeit bei kaliumsensitiver Myotonie (B).
- Genetische Beratung, vor allem bei autosomal-dominant vererbter Chloridkanalmyotonie (Thomsen), Paramyotonia und Myotonia permanens (A), nach molekulargenetischer Diagnostik.

Periodische Lähmungen

- Hyperkaliämische periodische Paralyse: Vermeidung einer Hyperkaliämie und Gabe von Hydrochlorothiazid (A) oder Acetazolamid (B) zur prophylaktischen Behandlung. Alternative Behandlungsmöglichkeiten in der Lähmungsattacke: Kohlenhydratzufuhr und leichte körperliche Betätigung (A), Kalziumglukonat i. v. (B), Thiaziddiuretika (B), Inhalation eines α -Mimetikums (Metaprotenerol, Albuterol oder Salbutamol) (Ricker 2003) (A).
- Hypokaliämische periodische Paralyse: Vermeidung einer Hypokaliämie und Gabe von Kalium und Acetazolamid oder Spironolacton zur prophylaktischen Behandlung. Alternative Behandlungsmöglichkeiten in der Lähmungsattacke: Kalium und leichte körperliche Betätigung (A).

Übersicht über die in dieser Leitlinie behandelten Erkrankungen

Myotone Dystrophien	<ul style="list-style-type: none"> • Myotone Dystrophie Typ 1 (DM 1 / Curschmann-Steinert-Erkrankung) • Myotone Dystrophie Typ 2 (DM 2/PROMM)
Nichtdystrophe Myotonien	
Chloridkanalmyotonien	<ul style="list-style-type: none"> • Myotonia congenita Thomsen • Myotonia congenita Becker
Natriumkanalmyotonien	<ul style="list-style-type: none"> • Paramyotonia congenita (Eulenburg) • Kaliumsensitive Myotonien (Potassium aggravated myotonia/PAM) <ul style="list-style-type: none"> - Myotonia fluctuans - Azetazolamidempfindliche Myotonie - Myotonia permanens
Dyskaliämische periodische Lähmungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkaliämische periodische Paralyse mit und ohne Myotonie • Hypokaliämische periodische Lähmungen

Übersicht über die in dieser Leitlinie behandelten Erkrankungen

	<ul style="list-style-type: none"> - Familiäre hypokaliämische periodische Paralyse - Familiäre normokaliämische periodische Paralyse - Andersen-Tawil-Syndrom
--	---

Myotone Dystrophien

Myotone Dystrophie Typ 1 (DM 1 / Curschmann-Steinert-Erkrankung)

Allgemeines

Die myotone Dystrophie Typ 1 (DM 1) ist die häufigste Muskelerkrankung des Erwachsenenalters in Europa (Prävalenz ca. 5.5/100000). Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte multisystemische Erkrankung, deren Hauptsymptome eine distal betonte Muskelschwäche, Myotonie und Katarakt sind.

Ätiologie

CTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 19q13.3 am nichttranslatierten 3' -Ende des Gens für die Dystrophia-myotonica-Proteinkinase (DMPK).

Pathophysiologie

Den myotonen Dystrophien liegt pathogenetisch eine abnorme Repeat-Expansion in einem nichttranslatierten Genabschnitt auf Chromosom 19q (DM 1) bzw. 3q (DM 2) zugrunde. Prä-mRNA-Transkripte dieser Repeat-Expansionen akkumulieren in Inklusionen im Zellkern und Zytoplasma und können die Funktion RNA-bindender Proteine steigern oder vermindern, was über eine Beeinflussung des Spleißapparates und von Transkriptionsfaktoren zu fehlgesteuerten alternativen Spleißvorgängen verschiedener gewebsspezifischer Proteine mit Synthese dysfunktioneller Spleißvarianten führt. Dies kann die multisystemischen Manifestationen zumindest teilweise erklären (Schoser 2007).

Klinische Symptomatik

Es handelt sich um eine multisystemische Erkrankung mit muskulären und extramuskulären Symptomen, deren Ausprägung vor allem von der Länge der CTG-Repeat-Expansion abhängt. Bei kurzer Repeat-Expansion ist die klinische Symptomatik meist nur mild ausgeprägt. Je länger die Repeat-Expansion ist, umso schwerer sind in der Regel das klinische Bild und insbesondere auch der Grad der mentalen Beeinträchtigung.

Muskuläre Symptome

- Myotonie, vor allem im Bereich der Hände und Beine
- Muskelschwäche und Muskelatrophie
- Beginn der Muskelschwäche distal und im Bereich der Kopfbeuger, Beteiligung der facialen Muskulatur mit Facies myopathica
- Später auch proximale Extremitätenmuskeln betroffen

Extramuskuläre Symptome

- Katarakt in der hinteren Linsenkapselform, „ myotone“ Katarakt oder „ Christbaumschmuckkatarakt

- “ ; polychromatische Einschlüsse nur innerhalb eines bestimmten Zeitfensters
- Primärer Hypogonadismus: überwiegend Männer betroffen
- Stirnglatze (vor allem bei Männern)
- Diabetes mellitus (Insulinresistenz)
- Kognitive Einschränkungen: Dissimulationsneigung, fortschreitende kognitive Einschränkungen bei Repeat-Expansionsen über 1000 Repeats
- Veränderung der Persönlichkeit mit Vernachlässigungstendenzen und sozialem Rückzug
- Tagesmüdigkeit mit und ohne Schlaf-Apnoe-Syndrom

Kongenitale Form:

Schwere, oft schon vor der Geburt symptomatische Sonderform der DM 1, die postpartal unter anderem durch ein „ floppy-infant“-Syndrom, Trinkschwäche, einen zeltförmig offen stehenden Mund, einen hohen Gaumen und psychomotorische Entwicklungsretardierung gekennzeichnet ist. Diese schwerste Form der DM 1 tritt fast ausschließlich bei Vererbung durch symptomatische Mütter, sehr selten auch bei Vererbung durch betroffene Väter auf. Genetisch liegen Repeat-Expansionsen > 1000 Repeats zugrunde.

Diagnostik

Obligat

- CK, Transaminasen, einschließlich der GGT, Blutzucker, HBA_{1c}, Schilddrüsenparameter
- EMG-Untersuchung: myotone Entladungsserien, myopathietypische EMG-Veränderungen
- Augenärztliche Untersuchung auf (myotone) Katarakt
- Molekulargenetische Untersuchung auf das Vorliegen einer CTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 19q13.3
- EKG zur Erfassung von Störungen der Erregungsüberleitung und -ausbreitung (ggf. Indikation für die prophylaktische Versorgung mit einem Herzschrittmacher)

Fakultativ

- Echokardiographie zum Ausschluss einer Kardiomyopathie (selten, 1– 2 %)
- Bei klinisch manifestem Hypogonadismus Bestimmung der Hormonwerte als Grundlage für eine mögliche Substitution
- Durchführung eines Computertomogramms oder eines Kernspintomogramms der Muskulatur zur Staturerhebung, z. B. im Rahmen von Gutachten
- Durchführung 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)

Therapie

- Die Muskelschwäche sollte regelmäßig und lebenslang physiotherapeutisch behandelt werden, um Kontrakturen und einer Progredienz der Muskelschwäche entgegenzuwirken (Lindeman et al. 1995) (↔).
- 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 ist wegen möglicher Blockierungen des kardialen Reizleitungssystems nur unter Gewährleistung von regelmäßigen

EKG- und Spiegelkontrollen eingeschränkt indiziert (Harper et al. 2004) (↔). Mexiletin ist das effektivste Medikament zur Behandlung der Myotonie (Kwieceński et al. 1992) (↑) (Tab. 1).

- Eine diabetische Stoffwechsellaage und Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten entsprechend den üblichen Kautelen behandelt werden (Harper et al. 2004) (↑).
- Bei manifesten Erregungsausbreitungs- oder -überleitungsstörungen ist die Versorgung mit einem Herzschrittmacher prophylaktisch in die Wege zu leiten (Lazarus et al. 2002, Harper et al. 2004) (↑).
- Bei Hypersomnie, die sich vor allen Dingen in fortgeschrittenen Stadien entwickeln kann, wurde die Wirksamkeit von Modafinil (200– 400 mg/d) in einer offenen Studie nahe gelegt (Damian et al. 2001) (↑), in neueren Studien jedoch nicht bestätigt (Wintzen et al. 2007) (↓↓).

Tabelle 1 Antimyotonika

	Antimyotonikum	Dosis	Myotonie-Form
1. Wahl	Mexiletin (z. B. Mexitil mite) oder	2– 3 × 200 mg/d	Alle, vor allem PC-R1448/H/C/S/P
	Propafenon (z. B. Rytmonorm)	2 × 150– 300 mg/d	
	oder		
	Flecainid (z. B. Tambocor)	2 × 50– 100 mg/d	PC-T1313 M
2. Wahl	oder		
	Acetazolamid (z. B. Diamox)	1 × 250– 750 mg/d	PAM
	Carbamazepin (Tegretal)		Alle
	oder		
	Phenytoin (Phenhydan)	bis 3 × 200 mg/d	Alle
		bis 3 × 100 mg/d	

Alternativ zur Dauerbehandlung können die Medikamente auch nur 2– 3 Tage vor der gewünschten Beweglichkeit eingenommen werden. Alle Antimyotonika sind Off-Label-Medikamente.

Operative Verfahren

Kataraktoperation und Implantation eines Herzschrittmachers bei entsprechender Indikation.

Risiken/Komplikationen operativer Verfahren

- Kataraktoperation: Infektionen am Auge
- Herzschrittmacherimplantation: lokale Infektionen und Blutungen, Dislokation und deren Folgen

Weiterbehandlung:

Kontinuierliche Physiotherapie, Hilfsmittelversorgung in den fortgeschrittenen Stadien, regelmäßige EKG-Kontrollen, ggf. Schrittmacherkontrollen, Kontrollen der Blutzucker- und Schilddrüsenwerte.

Myotone Dystrophie Typ 2 (DM 2/PROMM)

Allgemeines

Bei der myotonen Dystrophie Typ 2 (DM 2) handelt es sich wie bei der myotonen Dystrophie Typ 1 um eine multisystemische Erkrankung, deren Hauptmanifestation jedoch neben Myotonie und Katarakt eine proximale Muskelschwäche ist. Myalgien sind häufig und typisch (George et al. 2004). Aufgrund der proximalen Muskelschwäche wurde das Krankheitsbild zunächst als proximale myotone Myopathie (PROMM) bezeichnet (Ricker et al. 1994).

Ätiologie

CCTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 3q213 im 1. Intron des Zinkfingerprotein-9-(ZNF9)-Gens. Die Repeatlänge korreliert nicht mit der Schwere des Krankheitsbildes.

Pathophysiologie

Siehe hierzu entsprechenden Abschnitt zu DM 1, Seite 664.

Klinische Symptomatik

Es handelt sich um eine multisystemische Erkrankung mit muskulären und extramuskulären Manifestationen. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel milder als bei der DM 1. Eine kongenitale Form wurde bisher nicht beschrieben.

Muskuläre Symptome

- Oft nur gering ausgeprägte myotone Symptomatik, vor allem im Bereich der Hände und Beine
- Proximale Muskelschwäche und Muskelatrophie
- Beginn meist im Bereich der Hüftbeuger und -strecker und Kopfbeuger
- Gelegentlich auch distale Extremitätenmuskeln betroffen
- Selten Ausprägung einer myopathischen Fazies wie bei der DM 1
- Myalgien

Extramuskuläre Symptome

- Katarakt der hinteren Linsenkapsel, häufig nur unspezifische Trübungen, aber auch sog. „myotone“ Katarakt oder „Christbaumschmuckkatarakt“ mit polychromatischen Einschlüssen
- Primärer Hypogonadismus (vor allem bei Männern)
- Stirnglatze: viel seltener als bei der DM 1
- Diabetes mellitus (vermutlich Insulinresistenz)
- Kognitive Einschränkungen: mentale und kognitive Einschränkungen sind bei PROMM/DM 2 selten (ca. 1%)

Diagnostik/Therapie

Wie bei der myotonen Dystrophie Typ 1 (Harper et al. 2004), wobei eine wesentliche therapiebedürftige Myotonie oder Hypersomnie bei der myotonen Dystrophie Typ 2 seltener vorkommen. Bei der myotonen Dystrophie Typ 2 sind hingegen ausgeprägte körperliche Erschöpfungszustände typisch. Die Myalgien sind oft therapierefraktär. Bei einigen Patienten hat eine Behandlung mit Gabapentin bis zu 4 × 400 mg, Diclofenac 2 × 50 mg oder auch Kreatinmonohydrat 4 g/d einen positiven Effekt auf die Schmerzsymptomatik. In einer kontrollierten Studie konnte keine signifikante Verbesserung der Muskelkraft unter Einnahme von Kreatin-Monohydrat, wohl aber bei einzelnen Patienten eine

Besserung der Schmerzen nachgewiesen werden (Schneider-Gold et al. 2003) (↓↓).

Nichtdystrophe Myotonien

Hereditäre Erkrankungen des muskulären Chlorid- oder Natriumkanals, die mit einer Über- oder Untererregbarkeit der muskulären Zellmembranen einhergehen. Übererregbarkeit führt zu einer Relaxationsstörung, Untererregbarkeit zu einer Störung der Muskelkontraktion mit einer Muskelschwäche. Die Funktionsstörung betrifft ausschließlich die Skelettmuskulatur. Die nichtdystrophen Myotonien sind klinisch durch eine Störung der Erschlaffung des Muskels (Myotonie) oder der Muskelkontraktion mit daraus resultierender transientser Schwäche gekennzeichnet. Bei bestimmten Mutationen kann sich eine permanente Muskelschwäche entwickeln (Lehmann-Horn et al. 2004).

Chloridkanalmyotonien

Allgemeines

Die Chloridkanalmyotonien gehen klinisch vor allem mit einer Störung der Erschlaffung des Muskels (Myotonie) oder im Fall der Becker-Myotonie auch mit einer passageren Störung der Muskelkontraktion mit daraus resultierender transientser Schwäche einher. Charakteristisch für die Chloridkanalmyotonien ist das Warm-up-Phänomen, d. h. die Besserung der Steifigkeit durch wiederholte Bewegungen (Lehmann-Horn et al. 2004).

Ätiologie

Punktmutationen oder Deletionen im muskulären Chloridkanal-1-Gen (CLCN1) auf Chromosom 7q (Lehmann-Horn et al. 2004).

Pathophysiologie

Bei den Chloridkanalmyotonien ist die Aktivität der Chloridkanäle am Ruhemembranpotenzial vermindert. Der inhibierende Chloridstrom durch die Muskelfasermembran ist verringert, was die Erregbarkeit der Membran erhöht (Rüdel et al. 1988, Koch et al. 1992, Pusch et al. 1995). Unwillkürliche repetitive Muskelaktionspotentiale bewirken die myotone Muskelsteifigkeit.

Myotonia congenita Thomsen

Allgemeines

Der Myotonia congenita Thomsen liegen autosomal-dominant vererbte Punktmutationen in verschiedenen Exonen des Chloridkanal 1-(CLCN1)-Gens zugrunde (Übersicht bei Lehmann-Horn et al. 2004). Die Patienten wirken häufig athletisch. Frauen sind meist etwas leichter betroffen als Männer. Die Störung besteht wahrscheinlich von Geburt an, Manifestation meist im Kleinkindalter. Die Prävalenz liegt bei ca. 1:400000.

Klinische Symptomatik

- Kontrakturen der Wadenmuskulatur mit Spitzfußneigung
- Häufiges Hinfallen und ungeschicktes Greifen im Kleinkindalter
- Athletischer Körperbau mit überdurchschnittlicher Kraft bei leichter Myotonie
- Kraftentfaltung bei starker Myotonie oft verhältnismäßig gering

- Akute Verstärkung der Myotonie bis hin zum Sturz bei heftigem Erschrecken oder sehr plötzlichen Bewegungen
- Verstärkung der myotonen Symptomatik z. B. bei Hypothyreose oder Schwangerschaft
- Abnahme der myotonen Symptomatik mit zunehmender Anzahl der Bewegungen („Warm-up-Phänomen“)
- Untersuchung: Faustschlussmyotonie, Perkussionsmyotonie der Zungen- oder Extremitätenmuskulatur, Lid-lag

Myotonia congenita Becker

Allgemeines

Der Myotonia congenita Becker (Becker 1977) liegen autosomal-rezessiv vererbte Nonsense-Mutationen zugrunde, die zu einem gestörten Spleißen oder zu einem vorzeitigen Abbruch des Ablesevorgangs führen, alternativ treten auch Missense-Mutationen im Chloridkanal 1-(CLCN1)-Gen auf. Bisher wurden über 30 Nonsense- oder Missense-Mutationen identifiziert (Lehmann-Horn et al. 2004).

Klinische Symptomatik

- Prävalenz ca. 1:25000
- Erstmanifestation im 10.– 14., seltener auch erst um das 30. Lebensjahr
- Myotone Symptomatik meist etwas ausgeprägter als bei Myotonia congenita Thomsen
- Myotonie in den Armmuskeln häufig stärker ausgeprägt als in den Beinmuskeln
- Gelegentlich Achillessehnenkontrakturen mit Zehengang und konsekutiver Lordose der Wirbelsäule
- Fakultativ Kontrakturen im Bereich der Ellbogen- und Schultergelenke
- Selten im Verlauf auch Paresen, vor allem der Armmuskeln
- Hals-, Schulter- und Armmuskeln in der Regel eher schwächtigt ausgeprägt
- Dagegen Bein- und Glutealmuskulatur eher hypertroph
- Untersuchung: Perkussionsmyotonie an Zunge und Extremitäten, Lid-lag, transiente Parese mit sukzessiver Abnahme der Kraft bei wiederholten Muskelkontraktionen (in der Regel bei der 2. und 3. Kontraktion am deutlichsten ausgeprägt) und Erholung der Kraft nach 20– 60 Sekunden

Diagnostik der Chloridkanalmyotonien

Obligat

- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist in der Regel nicht mehr als um das Zweifache erhöht
- EMG-Untersuchung zum Nachweis myotoner Entladungsserien
- Molekulargenetische Diagnostik bei Differenzialdiagnose Natriumkanalmyotonie und anschließende genetische Beratung

Fakultativ

- In unklaren Fällen molekulargenetischer Ausschluss von DM 1 und DM 2 und evtl. Muskelbiopsie

Therapie der Chloridkanalmyotonien

- **Indikation zur Therapie:** Im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik oder beruflich/sozial erwünschte Symptomfreiheit

- **1. Wahl:** Mexiletin (Mexitil) mit 2– 3 × 200 mg/d, kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen, Serumspiegelbestimmungen und ggf. Ausschleichen über 2 Wochen werden empfohlen. An Nebenwirkungen können epileptische Anfälle, Sehstörungen und Atemstörungen auftreten (Kwecinski et al. 1992) (↑) (Ricker 2003) (Heatwole u. Moxley 2007) (**A**).

Cave

Kardiale Reizleitungsstörungen!

- **2. Wahl:** Carbamazepin (z. B. Tegretal ret. bis zu 3 × 200 mg) oder Phenytoin (z. B. Phenydan 3 × 100 mg/d) (Ricker 2003) (**B**).

Cave

Blutbildveränderungen und Hyponatriämie bei Carbamazepin und kardiale Reizleitungsstörungen bei Phenytoin

- **Weiterbehandlung:** Keine Behandlung bis auf die symptomatische Behandlung mit z. B. Mexiletin.

Tokolyse

Fenoterol (Partusisten) 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 werden (Klingler et al. 2005).

Natriumkanalmyotonien

Allgemeines

Zu den Natriumkanalmyotonien zählen die Paramyotonia congenita und die Kalium-sensitiven Myotonien.

Ätiologie

Autosomal-dominante Punktmutationen im SCN4A-Gen auf Chromosom 17q23 für den muskulären Natriumkanal Nav1.4.

Pathophysiologie

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)
- Eine Verlangsamung der Inaktivierung (Paramyotonia congenita)

In beiden Fällen kommt es zu einem vermehrten Natriumeinstrom in die Muskelzelle und zu einer transienten zellulären Natriumakkumulation (Weber et al. 2006). Ist der Natriumeinstrom in die Muskelzellen leicht vergrößert, werden repetitiv Aktionspotenziale generiert und es entsteht eine Myotonie (kaliumsensitive Myotonie). Ist der Natriumeinstrom deutlich vermehrt, kommt es zu einer so

ausgeprägten Membrandepolarisation, dass die Natriumkanäle inaktivieren und die Muskelzellen dadurch unerregbar werden (Paramyotonia und hyperkaliämische periodische Paralyse). Aufgrund des Pathomechanismus kann es zu überlappenden Phänotypen kommen, z. B. einer Paramyotonia in Kombination mit hyperkaliämischer periodischer Lähmung (Lehmann-Horn et al. 2004).

Paramyotonia congenita (Eulenburg)

Allgemeines

In Wärme oft nur geringe oder keine Symptome, bei Abkühlung und bei Muskelarbeit in Kälte zunehmende Myotonia und nachfolgende, mehrere Stunden anhaltende Schwäche.

Ätiologie und Pathophysiologie

Siehe oben.

Klinische Symptomatik

- Die Symptomatik besteht von Geburt an und bleibt im Laufe des Lebens konstant
- In einigen Familien ab der Adoleszenz hyperkaliämische periodische Lähmungen
- Prädilektion der Myotonia: Augenlidmuskulatur, Augenmuskeln, Gesicht, Hals, obere Extremitäten (vor allem distal) und untere Extremitäten
- Paradoxe Myotonia: Zunahme der Myotonia durch repetitive Bewegungen, Verschlechterung der bewegungsinduzierten Myotonia durch Kälte
- Bei Kälte wird das Gesicht der Patienten maskenhaft steif und es kommt zu einer zunehmenden Bewegungsbehinderung mit schmerzloser Beugstellung der Finger
- Schwäche nach ausdauernder körperlicher Tätigkeit und Kälteexposition
- Rückbildung der Schwäche über Stunden
- Bei Hypothermie im Rahmen von Narkosen oder durch Baden im kalten Wasser kann sich eine generalisierte Schwäche entwickeln, wobei es aufgrund des vor Abkühlung relativ gut geschützten Diaphragmas nur extrem selten zu einer Einschränkung der Funktion der Atemmuskulatur kommt.
- Untersuchung: Lid-lag, aber nur selten Faustschlussmyotonia, Perkussionsmyotonia oder auffälliger „Treppentest“ (Demonstration der Myotonia der Beinmuskulatur beim Treppensteigen). Bei mehrfachem forciertem Augenschluss zunehmende Verlangsamung der Lidöffnung (paradoxe Myotonia), vor allem wenn vorher ein kaltes Tuch aufgelegt wurde. Distale Atrophien bei bestimmten Mutationen möglich (z. B. R1448C/P).

Diagnostik

Obligat

- EMG-Untersuchung mit Kühlung der Extremität
- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist häufig mehr als um das Zweifache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik wegen mutationsabhängiger Therapieempfehlung

Fakultativ

- Genetische Beratung
- Muskelbiopsie in unklaren Fällen

Therapie

- **Indikation zur Therapie:** Im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik und kälteinduzierte Lähmungsattacken, beruflich/sozial erwünschte Symptomfreiheit
- **1. Wahl:** Je nach Mutation Mexiletin (3 × 100 mg bis maximal 3 × 200 mg Mexitil) (z. B. bei R1448 H/C/P; Mohammadi et al. 2005), Propafenon (z. B. Rytmonorm 2 × 150 mg bis 2 × 300 mg) oder Flecainid (z. B. Tambocor (D) oder Aristocor (A) 2 × 50 mg bis 2 × 100 mg) (z. B. bei T1313 M; Alfonsi et al. 2007; unpublizierte Beobachtung), meist nur prophylaktisch 2 Tage vor einer bestimmten Situation einzunehmen oder auch kontinuierlich, z. B. in Form von 2– 3 × 200 mg Mexitil mite. Damit können die in Kälte aggravierte Myotonie und die kälteinduzierte Lähmung vermieden werden. Kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen empfohlen (Kwiecinski et al. 1992) (↑) (Ricker 2003) (Heatwole u. Moxley 2007) (A). Unter Therapie mit einem der o. g. Antiarrhythmika sollten sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Arrhythmien die QRS-Zeit nicht um mehr als 20 % verlängern und die QT-Zeit nicht länger als 500 ms sein. Die absolute QTc-Zeit sollte stabil bleiben. Bei allen Patienten sind regelmäßige kardiologische Kontrollen zu empfehlen.
- **2. Wahl:** Carbamazepin (z. B. Tegretal bis zu 3 × 200 mg ret.; Ricker 2003) (B)
- Prophylaktisch Wärme (A)! Die Rückbildung der Schwäche wird dadurch aber nicht beschleunigt.

Kaliumsensitive Myotonien (Potassium aggravated myotonia/PAM)

Allgemeines

Im Gegensatz zur Paramyotonia congenita und zur hyperkaliämischen periodischen Paralyse keine Muskelschwäche und kaum Kälteempfindlichkeit. Im Unterschied zu den Chloridkanalmyotonien jedoch Verstärkung der Myotonie durch die Gabe von Kalium. Die klinische Abgrenzung zur Chloridkanalmyotonie ist sehr schwierig, wenn die Myotonie ein Warm-up-Phänomen zeigt. Es kommen verschiedene Ausprägungsgrade vor (Lehmann-Horn et al. 2004).

Ätiologie und Pathophysiologie

Siehe oben.

Myotonia fluctuans

Klinische Symptomatik

- Kälteempfindlichkeit nur gering ausgeprägt oder nicht vorhanden
- Myotone Steife nach oder während anhaltender Muskelarbeit in Wärme, z. B. bei anstrengenden Tätigkeiten mit den Händen (Ricker et al. 1994)
- Keine Schwäche

Azetazolamidempfindliche Myotonie

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

Myotonia permanens

Am stärksten ausgeprägte Form der Myotonie überhaupt. Die Patienten können durch eine schwere

myotone Verkrampfung der Thoraxmuskeln ateminsuffizient werden (Lehmann-Horn et al. 2004).

Klinische Symptomatik

- Ständig vorhandene, in der Ausprägung etwas fluktuierende Muskelsteife
- Beteiligung der Atemmuskulatur möglich
- Selten schon bei Neugeborenen und Säuglingen
- Bei Schreck und plötzlichen Bewegungen Auslösung von Atemproblemen infolge Verkrampfungen des Zwerchfells möglich

Diagnostik der kaliumsensitiven Natriumkanalmyotonien

Obligat

- EMG-Untersuchung während muskulärer Steifigkeit, z. B. bei Myotonia fluctuans 20 Minuten nach Beendigung der körperlicher Tätigkeit mit
- Nachweis myotoner Entladungsserien bei normaler Temperatur
- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist häufig mehr als um das Zweifache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik und nachfolgend Erklärung des Befundes

Fakultativ

- Muskelbiopsie bei unklarem molekulargenetischem Befund
- Durchführung des sogenannten „Kaliumbelastungstest“ bei geringer Ausprägung der Myotonie bei Myotonia fluctuans (Gabe von 1 Tbl. Kalinor Brause) unter intensivmedizinischer Überwachung, keinesfalls bei Myotonia permanens

Therapie der kaliumsensitiven Myotonien

- **Indikation zur Therapie:** Im Alltag subjektiv beeinträchtigende myotone Symptomatik, beruflich/sozial erwünschte Symptomfreiheit, Atemnotattacken
- Zurückhaltung bei kaliumreichen Lebensmitteln wie z. B. getrocknetes oder gepresstes Obst und Gemüse sowie Nüsse und Fleisch
- Vermeidung körperlicher Überanstrengung, z. B. Bergtouren
- **1. Wahl:** Mexiletin 2– 3 × 200 mg oder Propafenon (z. B. Rytmonorm 2 × 150 mg bis 2 × 300 mg) oder Flecainid (z. B. Tambocor (D) oder Aristocor (A) 2 × 50 mg bis 2 × 100 mg) langfristig oder für 2– 3 Tage vor Belastung (**A**) oder Diamox bei der Myotonia fluctuans. (Ricker 2003)
- **2. Wahl:** Carbamazepin (z. B. Tegretal ret. bis zu 3 × 200 mg), Nebenwirkungen siehe oben (**B**)
- **Narkose:** Vermeidung von Hyperkaliämie, Hypothermie oder Hypoglykämie, Vermeidung depolarisierender Muskelrelaxanzien, insbesondere Succinylcholin (Klingler et al. 2005) (**A**)

Dyskaliämische periodische Lähmungen

Hereditäre Erkrankungen des muskulären Kalzium-, Natrium- oder Kaliumkanals, die mit einer transienten Untererregbarkeit der muskulären Zellmembranen und konsekutiver Muskelschwäche einhergehen (Venance et al. 2006). Bei ausgeprägter Hyper- oder Hypokaliämie kann es während einer Attacke sekundär zu Rhythmusstörungen kommen. Bei bestimmten Mutationen kann sich eine permanente Muskelschwäche entwickeln (Lehmann-Horn et al. 2004). Die morphologischen Veränderungen wie Vakuolen und tubuläre Aggregate sind nicht spezifisch für eine bestimmte Form.

Alternativ sind das Andersen-Syndrom (siehe unten) und internistische Erkrankungen mit sekundärer

Dyskaliämie zu erwägen.

Wenn auch die Pathophysiologie bei den einzelnen Krankheiten dieser Gruppe verschieden ist, so ist ihnen doch eines gemeinsam: eine Depolarisation der Muskelfasermembran für die Dauer der Attacke. Im anhaltend depolarisierten Zustand ist die Muskelfasermembran unerregbar. Daraus resultiert die Lähmung. Die Muskelfaserkraft wird erst wieder hergestellt, wenn das Ruhemembranpotential der Muskelfasern wieder normale Werte annimmt. Bei dieser gemeinsamen pathologischen Endstrecke der episodischen Lähmungen ist es nicht verwunderlich, dass auch die morphologischen Veränderungen ähnlich sind.

Hyperkaliämische periodische Paralyse mit und ohne Myotonie

Allgemeines

Von der primären Form mit autosomal-dominanter Vererbung werden sekundäre Formen bei renaler Kaliumretention abgegrenzt.

Ätiologie

Autosomal-dominante Punktmutationen im SCN4A-Gen auf Chromosom 17q23 für den muskulären Natriumkanal Nav1.4

Pathophysiologie

Bei der primären hyperkaliämischen periodischen Paralyse kommt es zu einer unvollständigen Inaktivierung der Natriumkanäle mit inkomplettem Schluss eines bestimmten Prozentsatzes der Kanäle am Ende der Depolarisationsphase. Bei den sekundären hyperkaliämischen periodischen Lähmungen z. B. beim Morbus Addison ist im Gegensatz zur familiären Form die Kaliumkonzentration auch im Intervall erniedrigt und es kann sich eine permanente Muskelschwäche ausbilden, die sich nach adäquater Behandlung der Ursache der Hyperkaliämie meist zurückbildet.

Klinische Symptomatik

- Manifestation oft schon im Kleinkind- oder Schulalter, gelegentlich auch erst im jungen Erwachsenenalter
- Vereinzelt bis hin zu täglichen Attacken mit spontaner Rückbildung
- Häufig leichte fluktuierende Schwäche im Intervall
- Myotone Symptomatik in der Regel mild, kann sich aber zu Beginn einer Attacke verstärken
- Dauer der Attacken: meist 30 Minuten bis 2 Stunden, selten bis zu 1– 2 Tagen
- Schwächeattacken in Ruhephasen in Kombination mit fehlender Kohlenhydrataufnahme am Morgen
- Zu Beginn einer Attacke leichte Parästhesien an den Extremitäten und faszikulationsartige Zuckungen als Ausdruck einer hyperkaliämisch bedingten Übererregbarkeit peripherer Nerven
- Schlucken und Sprechen sind in der Attacke möglich.
- Atemvolumen kann lebensbedrohlich eingeschränkt sein
- Nur bei einer bestimmten Mutation (T704 M) fortschreitende Myopathie mit Muskelatrophie und permanenter Schwäche (Jurkat-Rott u. Lehmann-Horn 2007)
- Untersuchung: Lid-lag, gelegentliches Hängenbleiben der Augen bei forciertem Blickwechsel, Steife der Halsmuskulatur und der Beine bei raschen Bewegungen

Diagnostik

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)
- 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). Dagegen ist eine Untersuchung des KCNE3-Gens überflüssig (Jurkat-Rott u. Lehmann-Horn 2005). 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

In der Attacke

- Koupierung einer Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung oder Kohlenhydratzufuhr (2g Glukose/kg KG) bei einigen Patienten möglich (**B**)
- Im Anfall Inhalation eines α -Mimetikums (**A**) (Aktivierung der Na/K-Pumpe) 3 Hübe 1,3 mg Metaprotenerol, nach 15 Minuten wiederholbar, 2 Hübe 0,18 mg Albuterol oder 2 Hübe 0,1 mg Salbutamol (Ricker 2003, Jurkat-Rött u. Lehmann-Horn 2007)
- Thiaziddiuretika (25– 50 mg) zur Senkung des Kaliumspiegels (**A**), Acetazolamid (Diamox 2 \times 500 mg) oder auch Kalziumglukonat 0,5– 2 g i. v. bei einigen, aber nicht allen Patienten wirksam (**B**)

Prophylaktische Therapie

- **1. Wahl:** Hydrochlorothiazid 25 mg jeden 2. Tag bis 75 mg täglich unter Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels (Kaliumspiegel sollte 3,0 mmol/l nicht unterschreiten, Natriumwert sollte über 135 mmol/l liegen) (**A**)
- **2. Wahl:** Acetazolamid 2– 4 \times 250 mg 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 (**B**).
- **Narkose:** Vermeidung einer Hypothermie und Hypoglykämie, Vermeidung depolarisierender Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin (Ricker 2003, Klingler et al. 2005) (**A**)

Hypokaliämische periodische Lähmungen

Allgemeines

Es werden primäre Formen mit autosomal-dominanter Vererbung von sekundären Formen bei Hyperthyreose oder renalen oder gastrointestinalen Kaliumverlusten abgegrenzt. Bei den primären hypokaliämischen Lähmungen gibt es neben der eigentlichen familiären hypokaliämischen Paralyse

das Andersen-Tawil-Syndrom, für das die Trias (meist hypokaliämische) periodische Paralyse, ventrikuläre Arrhythmien und muskuloskeletale Dismorphien typisch ist (Venance et al. 2006). Bei den sekundären hypokaliämischen periodischen Lähmungen ist im Gegensatz zu den primären Formen die Kaliumkonzentration auch im Intervall erniedrigt. Die thyreotoxische hypokaliämische periodische Lähmung kann von dieser Regel abweichen und ausschließlich bei Lähmungsattacken, dann aber meist sehr niedrige Kaliumspiegel zwischen 1 und 2 mM aufweisen (Übersicht: Lehmann-Horn et al. 2004). Bei primären und sekundären Formen kann sich eine permanente Muskelschwäche entwickeln, die sich nach Behandlung der Hypokaliämie (z. B. verursacht durch ein Conn-Syndrom) meist zurückbildet.

Familiäre hypokaliämische periodische Paralyse

Ätiologie

Punktmutationen meist im CACNA1S-Gen auf Chromosom 1q31–32 für den muskulären L-Typ Kalziumkanal Cav1.1 oder weniger häufig im SCN4A-Gen für den muskulären Natriumkanal Na_v1.4 (Fontaine et al. 1994, Jurkat-Rott et al. 1994, Jurkat-Rott et al. 2000, Sternberg et al. 2001, Carle et al. 2006).

Klinische Symptomatik

- Manifestation meist in der Adoleszenz, bei schwerer Verlaufsform oder im Rahmen von Infekten auch früher
- Vereinzelte Attacken bis hin zu nahezu wöchentlichen schweren Attacken mit spontaner Rückbildung
- Häufig leichte fluktuierende Schwäche im Intervall
- Dauer der Attacken 3–6 Stunden bis hin zu Tagen
- Langsame Rückbildung
- Schwächeattacken in der 2. Nachthälfte und am Morgen nach körperlicher Belastung und exzessiver Kohlenhydrataufnahme am Vortag
- Atemvolumen kann lebensbedrohlich eingeschränkt sein
- Mutationsabhängig progressive permanente Schwäche mit Myopathie

Diagnostik

Obligat

- Bestimmung des Serumkaliums (mehrfach interiktal und wenn möglich während einer Lähmungsattacke)
- EMG-Untersuchung (Ausschluss myotoner Aktivität spricht eher für hypo- und gegen hyperkaliämische Form der Lähmung)
- Ruhe-EKG zum Ausschluss eines Long-QT-Syndroms und ventrikulärer Arrhythmien
- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist häufig um mehr als das Zweifache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik in SCN4A und KCNJ2 (DD: hypokaliämische periodische Paralyse bei Andersen-Syndrom, s. u.). Dagegen ist eine Untersuchung des KCNE3-Gens überflüssig (Jurkat-Rott u. Lehmann-Horn 2005). Zur Erklärung des molekulargenetischen Befundes sollte eine genetische Beratung erfolgen.

Fakultativ

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

Therapie

In der Attacke

- Koupierung einer leichten Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung
- Kaliumgabe oral oder in schweren Fällen per infusionem

Prophylaktische Therapie

- Kochsalzarme Diät und ständiges In-Bewegung-Bleiben
- Vermeidung von kohlenhydratreichen Mahlzeiten und starker körperlicher Aktivität
- Carboanhydrasenhemmer (CAI) wie Acetazolamid (Dosis so niedrig wie möglich: 125 mg/d jeden 2. Tag bis zu 2 × 250 mg/d) oder Dichlorphenamid (Tawil et al. 2000), das nur noch in Italien als Antidrazi mit ungewisser Qualität erhältlich ist. Manche Patienten verschlechtern sich unter CAI-Einnahme (Ikeda et al. 2002; z. B. nach eigenen, unpublizierten Beobachtungen Patienten mit R1239G-Mutation im Kalziumkanal)
- Alternativ oder in Kombination mit CAI kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton 100– 200 mg/d oder Triamteren 150 mg/d (Lehmann-Horn et al. 2004)
- **Narkose:** Vermeidung einer Hypothermie und Hyperglykämie, Vermeidung depolarisierender Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin (Klingler et al. 2005) (A)

Familiäre normokaliämische periodische Paralyse

Bestimmte Punktmutationen im SCN4A-Gen für den muskulären Natriumkanal Na_v1.4 verursachen die normokaliämische Form der familiären periodischen Paralyse (NormoPP; Vicart et al. 2004). NormoPP kombiniert Eigenschaften der hypokaliämischen (Attackendauer) und der hyperkaliämischen Form (Auslösung von Lähmungsattacken durch Kalium, manchmal myotone Aktivität im EMG ableitbar). Die Diagnostik verläuft wie bei den beiden häufigeren Formen. Die Anfallsprophylaxe besteht in der Vermeidung von Hyperkaliämien und in der Gabe von Acetazolamid.

Andersen-Tawil-Syndrom

Ätiologie und Pathophysiologie

Das Andersen-Syndrom oder Andersen-Tawil-Syndrom ist durch Mutationen im KCNJ2-Gen des einwärts gleichrichtenden Kaliumkanals Kir2.1 bedingt (Plaster et al. 2001). Mutante Kir2.1 Kanäle zeigen eine Verminderung des Kaliumstroms, wodurch die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials gestört ist und es zu Membrandepolarisationen kommen kann, die zur Lähmung der Skelettmuskulatur führen.

Da das Gen nicht nur im Skelettmuskel, sondern auch im Herzmuskel (und anderen Geweben) exprimiert wird, können neben hyper-, normo- oder hypokaliämischen periodischen Paralysen auch im lähmungsfreien Intervall ventrikuläre Arrhythmien auftreten und skeletomuskuläre Dysmorphien bestehen (Tawil et al. 1994, Andelfinger et al. 2002, Venance et al. 2006).

Klinische Symptomatik

- Nur ein Teil der Andersen-Patienten zeigt das Vollbild, das aus der Trias periodische Paralyse,

kardiale Arrhythmien und Dysmorphien besteht.

- Angeborene Dysmorphien fazial (Hypertelorismus, tiefsitzende Ohren, Unterkieferhypoplasie) und Skelettanomalien an Händen oder Füßen (z. B. Syndaktylie)
- Manifestation von periodischen Paralysen und/oder kardialen Arrhythmien meist in der Adoleszenz
- Die Lähmungsattacken können hypo-, normo- oder hyperkaliämisch sein.
- Im EKG häufige ventrikuläre Extrasystolen, pathologische T-U-Morphologie mit vergrößerter und später U-Welle; dagegen nur geringe Verlängerung der QT-Zeit; daher Synkopen und plötzlicher Herztod im Vergleich zum Long QT-Syndrom selten

Diagnostik

Obligat

- EKG-Untersuchungen (in Ruhe, bei Belastung und Langzeitableitung)
- Kardiologische Abklärung (Echokardiographie)
- Bestimmung des Serumkaliums (wenn möglich während einer Lähmungsattacke) und der CK
- Molekulargenetische Diagnostik in KCNJ2, CACNA1S und SCN4A (DD: hypo- oder hyperkaliämische periodische Paralyse). Zur Erklärung des molekulargenetischen Befundes sollte eine genetische Beratung erfolgen.

Fakultativ

- Muskelbiopsie bei unklarem molekulargenetischem Befund

Therapie

In der Attacke

- Koupierung einer leichten Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung
- Normalisierung des Serumkaliumspiegels

Prophylaktische Therapie

- Ständiges In-Bewegung-Bleiben und Vermeidung starker körperlicher Aktivität
- Carboanhydrasenhemmer (CAI) wie Acetazolamid (Dosis so niedrig wie möglich: 125 mg/d jeden 2. Tag bis zu 2 × 250 mg/d) zur Prophylaxe der Lähmungsattacken
- Extrasystolen nicht um jeden Preis therapieren; oftmals verschwinden die Arrhythmien bei Tachykardie, z. B. bei mäßiger körperlicher Anstrengung oder Fieber. Behandlung mit Natriumkanal-, Kalziumkanal- oder Betablockern gängig, aber oft nicht wirksam. Nach älteren Berichten ist Imipramin wirksam; nur in schweren Fällen sollte wegen der ausgeprägten Nebenwirkungen Amiodaron, das bei Long QT kontraindiziert ist, gegeben werden (Junker et al. 2002). Bei rhythmogenen Synkopen kann die Implantation eines Schrittmachers oder eines kombinierten Schrittmachers/Defibrillators indiziert sein. Alle Medikamente, die die QT-Zeit verlängern können, sind prinzipiell kontraindiziert.
- **Narkose:** Vermeidung dyskaliämischer Zustände, Hypothermie und depolarisierender Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin (A)

Vorgehen bei intensivpflichtigen Patienten mit myotonen Muskelerkrankungen

Bei der myotonen Dystrophie Typ 1 kann eine zentral bedingte Hypoventilation in Kombination mit einer Schwäche der Atemmuskulatur eine Pneumonie begünstigen und zur Beatmungspflichtigkeit fü

hren. Pulmonale Infektionen sind eine der Haupttodesursachen bei myotoner Dystrophie Typ 1 (Harper et al. 2004). Vor allem bei der myotonen Dystrophie Typ 1, seltener auch bei der myotonen Dystrophie Typ 2 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 u. Miller 2002).

Adressen für weitere Informationen und für humangenetische Diagnostik

Internetadressen mit Informationen zu den myotonen Dystrophien und Myotonien

- Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. Freiburg: www.dgm.org/
- Gene Test Reviews: <http://www.genetests.org>
- The Muscular Dystrophy Campaign, Großbritannien: www.muscular-dystrophy.org/
- Muscular Dystrophy Association, USA: www.mdausa.org/
- Neuromuscular Disease Center, USA: www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/
- GeneClinics, USA: www.geneclinics.org/
- National Center for Biotechnology Information, USA: www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Myotonic.html
- Mendelian Inheritance in Man Catalogue, USA: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/
- National Library of Medicine, PubMed, USA: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/
- www.channelopathies.com

Humangenetische Diagnostik für myotone Dystrophien (DM 1 und DM 2)

- Dr. W. Kreß, Humangenetisches Institut der Universität Würzburg, Am Hubland, 97084 Würzburg
- Prof. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie, Albert-Einstein-Allee 11, Universität Ulm, 89081 Ulm
- Prof. M. C. Koch, Institut für Humangenetik, Universität Marburg, Bahnhofstraße 7, 35037 Marburg
- Humangenetisches Institut der Universität Lübeck
- Humangenetisches Institut der Universität Magdeburg
- Zentrum für Anatomie und Zellbiologie, Abteilung für Angewandte Anatomie, Medizinische Universität Wien, Währingerstraße 13, A-1090 Wien (DM 1 und DM 2)
- Department für Med. Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Sektion für Klinische Genetik Medizinische Universität Innsbruck, Schöpfstraße 41, A-6020 Innsbruck (DM 1)

Humangenetische Diagnostik für Chloridkanal-(CLCN1-)Mutationen

- Prof. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie, Albert-Einstein-Allee 11, Universität Ulm, 89081 Ulm
- Zentrum für Theoretisch-Klinische Medizin II, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Graz, Harrachgasse 21/8, A-8010 Graz

Humangenetische Diagnostik für Natriumkanalmyotonien und periodische Lähmungen

- Prof. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie, Albert-Einstein-Allee 11, Universität Ulm, 89081 Ulm:
 - Natriumkanal-(SCN4A)-Mutationen (PC, PAM, HyperPP, NormoPP)
 - Hypokaliämische periodische Paralyse (Kalziumkanal [CACNA1S]- und Natriumkanal [SCN4A]-Mutationen)
 - Andersen-Tawil-Syndrom (Kaliumkanal [KCNJ2]-Mutationen)

Expertengruppe

Prof. Dr. P. Fuhr, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel, Schweiz

PD Dr. K. Jurkat-Rott, Institut für Angewandte Physiologie der Universität Ulm

Prof. Dr. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie der Universität Ulm

Prof. Dr. W. Löscher, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. H.-M. Meinck, Neurologische Klinik der Universität Heidelberg

Prof. Dr. K. Reiners, Neurologische Klinik, Universität Würzburg

PD Dr. C. Schneider-Gold, Neurologische Klinik St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum

Federführend: *PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Neurologische Klinik St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum, Tel.: 0234/509- 2410*

E-Mail: c.schneider-gold@med.uni-goettingen.de

Zusätzlich Federführend für das Unterkapitel – Dyskaliämische periodische Lähmungen: Prof. Dr. F. Lehmann-Horn.

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

Literatur

Alfonsi E, Merlo IM, Tonini M, Ravaglia S, Brugnoli R, Gozzini A, et al. 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.

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.

Becker PE. Myotonia and syndromes associated with myotonia. Stuttgart: Thieme, 1977.

Carle T, Lhuillier L, Luce S, Sternberg D, Devuyst O, Fontaine B, et al. Gating defects of a novel Na⁺ 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.

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.
- 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.
- Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M, Yabuki D, Igarashi O, Ichikawa Y, et al. 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, et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 1994;3:1415– 1419.
- Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kuzmenkin A, Iuzzo P, Herzog J, et al. 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.
- 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, et al. 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.
- 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.

- Rüdel R, Ricker K, Lehmann-Horn F. Transient weakness and altered membrane characteristic in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle Nerve* 1988;11:202– 211.
- Sansone V, Meola G, Links TP, Panzeri M, Rose MR. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD005045.
- Schneider-Gold C, Beck M, Wessig C, George A, Kele H, Reiners K, et al. Creatine monohydrate in DM 2/PROMM. A double blind placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2003;60:500– 502.
- Schosser BGH. Myotone Dystrophien – Phänotypen, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Nervenheilkunde* 2007;26:74– 78.
- Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K, Nicole S, Launay E, Chauveau D, et al. 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, McDermott MP, Brown R jr, Shapiro BC, Ptacek LJ, McManis PG, et al. Randomized trials of dichlorophenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. *Ann Neurol* 2000; 47:46– 53.
- Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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⁺ channelopathies: MRI detects intracellular ²³Na 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– 28.