

KAPITEL
Erkrankungen der Muskulatur

Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien
und periodische Paralysen

Entwicklungsstufe: S1
Stand September 2012
Gültig bis: maximal 5 Jahre
AWMF-Registernummer: 030/055
[COI-Erklärung](#)

Federführend: PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Bochum
Christiane.Schneider-Gold@rub.de

Zusätzlich federführend für das Unterkapitel "Dyskaliämische periodische Lähmungen":
Prof. Dr. Frank Lehmann, Ulm
frank.lehmann-horn@uni-ulm.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 100 mg oder 200 mg bezogen werden, Tocainid ist ebenfalls nicht mehr erhältlich. Alternativ können Propafenon oder Flecainid verabreicht werden. In der Schweiz und 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 Cochrane-Studie ergab für Dichlorphenamid (einen Carboanhydrasehemmer) einen positiven Effekt in Bezug auf die Vermeidung von Lähmungsattacken sowohl bei hyperkaliämischer als auch bei hypokaliämischer Lähmung (Sansone et al. 2008). Dichlorphenamid ist derzeit nur noch über die Klinikumsapotheke Ulm erhältlich. 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

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. Alternativ kann Methylphenidat versuchsweise gegeben werden (van der Meché 1986).
- regelmäßige Physiotherapie (van der Kooi et al. 2005)
- Hilfsmittelversorgung
- Behandlung eines Diabetes mellitus (Harper et al. 2004)
- Hormonsubstitution bei Hypogonadismus (Harper et al. 2004)
- Antimyotonika wie Mexiletin, Flecainid oder Propafenon sind nur bei stark ausgeprägter Myotonie unter Berücksichtigung der kardialen Situation indiziert (Hinweise auf einen vergleichbar positiven Effekt von Mexiletin und Tocainid gibt eine offene Vergleichsstudie; Kwiecinski et al. 1992). 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 kaum eingesetzt.

- genetische Beratung, insbesondere bei betroffenen jungen Frauen

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 als Medikament der 2. Wahl (Ricker 2003)
- 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 nach molekulargenetischer Diagnostik

Periodische Lähmungen

- hyperkaliämische periodische Paralyse: Vermeidung einer Hyperkaliämie und Gabe von Hydrochlorothiazid oder Acetazolamid zur prophylaktischen Behandlung. Behandlungsmöglichkeiten in der Lähmungsattacke: Kohlenhydratzufuhr und leichte körperliche Betätigung, Kalziumgluconat i.v., Thiaziddiuretika, Inhalation eines α -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

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

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

Klassifikation

Myotone Dystrophien

Die myotonen Dystrophien Typ 1 (DM 1) 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 (DM 1) bzw. eine proximal betonte Muskelschwäche (DM 2), Myotonie und Katarakt sind. Genetisch liegt der DM 1 eine CTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 19q13.3 am nicht translatierten 3'-Ende des Gens für die Dystrophia-myotonica-Proteinkinase (DMPK), der DM 2 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 Besserung 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 Paramyotonia

Zu den Natriumkanalmyotonien zählen die Paramyotonia congenita und die kaliumsensitiven Myotonien. Die Augenlidmuskeln zeigen eine paradoxe myotone Reaktion, also das Gegenteil des warm-up der Chloridkanalmyotonie. Die Extremitätenmuskeln weisen warm-up oder paradoxe Myotonie auf. Ursächlich sind autosomal-dominante Punktmutationen im SCN4A-Gen auf Chromosom 17q23 für den muskulären Natriumkanal

Na_v1.4. 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).

1. Paramyotonia congenita:

Bei der Paramyotonia bestehen in Wärme oft nur geringe oder keine Symptome. Bei Abkühlung und bei Muskelarbeit in Kälte sind das Auftreten einer zunehmenden Myotonie und nachfolgende, mehrere Stunden anhaltende Schwäche charakteristisch.

2. Kaliumsensitive Myotonien (Potassium Aggravated Myotonia, PAM):

Im Gegensatz zur Paramyotonia congenita und zur hyperkaliämischen periodischen Paralyse besteht keine Muskelschwäche und kaum Kälteempfindlichkeit. Im Unterschied zu den Chloridkanalmyotonien wird die Myotonie durch die Gabe von Kalium verstärkt. 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):

- Myotonia fluctuans
- Acetazolamid-empfindliche Myotonie: Sonderform der Myotonia fluctuans mit gutem Ansprechen auf Acetazolamid (Diamox) 2–4 × 500 mg/d (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).

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 Herzrhythmusstörungen (Cave: Komplikation bei Provokationstests!) kommen. Pathophysiologisch ist den dyskaliämischen periodischen Paralysen eine Unerregbarkeit der Muskelfasermembran aufgrund einer anhaltenden Depolarisation gemeinsam. 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 Na_v1.4 zugrunde. Das sehr seltene Andersen- oder Andersen-Tawil-Syndrom ist durch Mutationen im KCNJ2-Gen des einwärts gleichrichtenden Kaliumkanals Kir 2.1 bedingt (Tawil et al. 1994, Plaster et al. 2001, 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 Dysmorphien besteht. Die Lähmungen können mit Hyper-, Normo- und Hypokaliämie einhergehen.

Eine Übersicht über die in dieser Leitlinie behandelten Erkrankungen gibt ► Tab. 66.1.

Tab. 66.1 Übersicht über die in dieser Leitlinie behandelten myotonen Muskelerkrankungen und periodischen Paralyse.

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

Diagnostik

Die myotonen Muskelerkrankungen lassen sich durch eine ausführliche klinische und elektromyografische Untersuchung meist gut differenzieren. Bei den periodischen Paralyse sind oft eine genaue Anamneseerhebung, Labordiagnostik im Intervall und in der Attacke und ggf. die Durchführung eines Provokationstests erforderlich.

Myotone Dystrophien

Obligate Untersuchungen:

- klinische Untersuchung
- CK, Transaminasen, einschließlich der GGT, Blutzucker, HBA_{1c}, Schilddrüsenparameter
- EMG-Untersuchung: myotone Entladungsserien, myopathietypische EMG-Veränderungen
- augenärztliche Untersuchung auf (myotone) Katarakt
- molekulargenetische Untersuchung (CTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 19q13.3)
- wiederholte EKG-Ableitungen

Fakultative Untersuchungen:

- Echokardiografie zum Ausschluss einer Kardiomyopathie (selten, 1–2 %)
- bei klinisch manifestem Hypogonadismus Bestimmung der Hormonwerte als Grundlage für eine mögliche Substitution
- Computertomografie oder Kernspintomografie der Muskulatur zur Stuserhebung, z. B. im Rahmen von Gutachten
- 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)

Chloridkanalmyotonien

Obligate Untersuchungen:

- klinische Untersuchung (Warm-up-Phänomen)
- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist in der Regel um nicht mehr als das Zweifache erhöht.
- EMG-Untersuchung zum Nachweis myotoner Entladungsserien
- molekulargenetische Diagnostik zur Klärung des Erbgangs und bei Differenzialdiagnose Natriumkanalmyotonie und anschließende genetische Beratung

Fakultative Untersuchungen:

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

Natriumkanalmyotonien:

1. Paramyotonie

Obligate Untersuchungen:

- klinische Untersuchung (paradoxe Myotonie der Augenlidmuskulatur, d.h. zunehmende Myotonie bei repetitiven Bewegungen)
- 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

Fakultative Untersuchungen:

- genetische Beratung
- Muskelbiopsie in unklaren Fällen

2. Kaliumsensitive Natriumkanalmyotonien

Obligate Untersuchungen:

- 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
- Bestimmung der CK und der Transaminasen
- molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung

Fakultative Untersuchungen:

- 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!

Dyskaliämische periodische Lähmungen

Obligate Untersuchungen:

- Bestimmung des Serumkaliums (mehrfach interiktal und wenn möglich während einer Lähmungsattacke)
- Ruhe- und Langzeit-EKG zum Ausschluss eines Long-QT-Syndroms und ventrikulärer Arrhythmien, ggfs. Echokardiografie
- EMG-Untersuchung (Nachweis myotoner Aktivität spricht für hyper- und gegen hypokaliämische Form der Lähmung) 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.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.

Fakultative Untersuchungen:

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

Therapie

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

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 Reizeitungssystems 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, Logigian et al. 2010) (► Tab. 66.2). Eine diabetische Stoffwechselleage und Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten entsprechend den üblichen Kautelen behandelt werden (Harper et al. 2004).

Tab. 66.2 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) oder	2 × 150–300 mg/d	
	Flecainid (z. B. Tambocor, Aristocor) oder	2 × 50–100 mg/d	alle, vor allem PC-T1313 M
	Acetazolamid (z. B. Diamox)	1 × 250–750 mg/d	alle, vor allem PC-T1313 M PAM
2. Wahl	Carbamazepin (Tegretal) oder	bis 3 × 200 mg/d	alle
	Phenytoin (Phenhydan)	bis 3 × 100 mg/d	alle

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

Bei manifesten Erregungsausbreitungs- oder -überleitungsstörungen ist die prophylaktische Versorgung mit einem Herzschrittmacher in die Wege zu leiten (Lazarus et al. 2002, Harper et al. 2004, Groh et al. 2008). Bei Hypersomnie, wurde die Wirksamkeit von Modafinil (200–400 mg/d) in einer offenen Studie nahe gelegt (Damian et al. 2001), in neueren Studien jedoch nicht bestätigt (Wintzen et al. 2007).

► Cave

Modafinil ist in Deutschland nur noch zugelassen für die Behandlung der Narkolepsie bei Erwachsenen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird bei anderen Indikationen als nicht günstig angesehen. Absolute Kontraindikationen sind arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft und Stillzeit, Allergieneigung und psychiatrische Erkrankungen.

Chloridkanalmyotonien

Indikation zur Therapie:

im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik oder beruflich/sozial erwünschte Symptomfreiheit

1. Wahl: Flecainid 2 × 50–100 mg/d oder Propafenon 2 × 150–300 mg/d, kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen

► Cave

kardiale Reizleitungsstörungen!

2. Wahl: Carbamazepin (z. B. Tegretal ret. bis zu 3 × 200 mg/d) oder Phenytoin (z. B. Phenhydan 3 × 100 mg/d) (Sechi et al. 1983, Ricker 2003)

► Cave

Blutbildveränderungen und Hyponatriämie bei Carbamazepin und kardiale Reizleitungsstörungen bei Phenytoin!

► Weiterbehandlung: keine Behandlung bis auf die symptomatische pharmakologische Behandlung

Natriumkanalmyotonien

Indikation zur Therapie: im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik und kälteinduzierte Lähmungsattacken, beruflich/sozial erwünschte Symptomfreiheit

1. Wahl: je nach Mutation, Propafenon (z. B. Rytmonorm 2 × 150 mg/d bis 2 × 300 mg/d) oder Flecainid (z. B. Tambocor oder Aristocor 2 × 50 mg/d bis 2 × 100 mg/d) (z. B. bei T1313 M; Alfonsi et al. 2007; unpublizierte Beobachtung), 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 u. Moxley 2007). 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 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)

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

Hyperkaliämische Lähmungen

In der Attacke:

- Kupierung einer Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung oder Kohlenhydratzufuhr (2 g Glukose/kg KG) bei einigen Patienten möglich
- Im Anfall Inhalation eines α -Mimetikums (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-Rott u. Lehmann-Horn 2007)
- Thiaziddiuretika (25–50 mg) zur Senkung des Kaliumspiegels, Acetazolamid (Diamox 2 × 500 mg) oder auch Kalziumglukonat 0,5–2 g i.v., nicht bei allen Patienten wirksam

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)
- 2. Wahl: Acetazolamid 2–4 × 250 mg/d 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.
- Narkose: Vermeidung einer Hypothermie und Hypoglykämie, Vermeidung depolarisierender Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin (Ricker 2003, Klingler et al. 2005)

Hypokaliämische Lähmungen

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 anstelle 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: 125 mg/d jeden 2. Tag bis zu 2 × 250 mg/d) oder Dichlorphenamid (Tawil et al. 2000), das nur noch über die Klinikumsapotheke Ulm als Fenamide erhältlich ist. 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).
- Alternativ zu oder in Kombination mit CAI kann Spironolacton 100–200 mg/d oder der spezifischere Aldosteronantagonist Eplerenon 25–50 mg (Inspra) 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 Hyperkaliämie ist gegeben, aber geringer als üblicherweise befürchtet. Häufige Serumkaliumkontrollen sind nötig.
- Alternativ zu oder in Kombination mit CAI kaliumsparende Diuretika wie Amilorid (Modamide in Frankreich) oder Triamteren 150 mg/d (Triamterene, Dytac oder Dyrenium im Ausland) als Monosubstanz (Lehmann-Horn et al. 2004)

Normokaliämische Lähmungen

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

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.

Verhaltensmaßnahmen, Ernährung

Hyperkaliämische periodische Lähmungen:

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

Hypokaliämische periodische Lähmungen:

Prophylaxe: Kochsalzarme Diät und ständiges Bewegen. Vermeidung von kohlenhydratreichen Mahlzeiten und starker körperlicher Aktivität. Die Verwendung von Pansalz anstelle von Kochsalz ist günstig, da es weniger NaCl und dafür Kaliumsalze enthält, ohne den Geschmack zu beeinträchtigen.

Operative Verfahren

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

Narkose und Tokolyse

Fenetrol (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, sodass eine Intubation oder Ventilation erschwert werden (Klingler et al. 2005).

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 führen. 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 Hypothermie, Elektrolytentgleisungen und Verabreichung depolarisierender Muskelrelaxanzien 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).

Versorgungskoordination

Bei den myotonen Dystrophien sollte nach Möglichkeit eine stationäre Abklärung zur Erfassung des gesamten Spektrums der multisystemischen Beteiligung erfolgen. Dies ist die Grundlage für eine optimale weitere ambulante Versorgung. Bei nicht dystrophen 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 bei allen myotonen Muskelerkrankungen und periodischen Paralysen in einem von der Deutschen Gesellschaft zur Behandlung von Muskelerkrankungen (DGM) zertifizierten Muskelzentrum erfolgen.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. P. Fuhr, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel
PD Dr. K. Jurkat-Rott, Division of Neurophysiology, Universität Ulm
Prof. Dr. F. Lehmann-Horn, Division of Neurophysiology, Universität Ulm
Prof. Dr. H.-M. Meinck, Neurologische Klinik der Universität Heidelberg
Prof. Dr. S. Quasthoff, Neurologische Klinik der Universität Graz
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,

Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Tel.: 0234/509 2410
E-Mail: Christiane.Schneider-Gold@rub.de

Zusätzlich federführend für das Unterkapitel „Dyskaliämische periodische Lähmungen“: Prof. Dr. F. Lehmann-Horn, Division of Neurophysiology, Universität Ulm, Albert-Einstein Allee 11, 89081 Ulm, Telefon: 0731/500 23250
E-Mail: frank.lehmann-horn@uni-ulm.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

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 und Frau PD Dr. Jurkat-Rott sind als Experten der Ionenkanalphysiologie beteiligt. Zusätzlich ist mit Herrn Prof. Fuhr ein Experte für neuromuskuläre Erkrankungen der Schweizer Neurologischen Gesellschaft und mit Herrn Prof. Quasthoff ein Experte der Österreichischen 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 eines modifizierten Delphi-Verfahrens einschließlich einer Telefon-Konferenz aller Autoren und per E-Mail.

Literatur

- Alfonsi E, Merlo IM, Tonini M et al. Efficacy of propafenone in paramyotonia congenita. *Neurology* 2007; 68: 1080–1081
- Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC et al. KCNJ2 mutation results in Andersen's syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 663–668
- Annane D, Moore DH, Barnes PR et al. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003218
- Becker PE. Myotonia and syndromes associated with myotonia. Stuttgart: Thieme; 1977
- Carle T, Lhuillier L, Luce S 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 et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001; 56: 794–796
- Fontaine B, Vale Santos JM, Jurkat-Rott K 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 et al. 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
- Groh WJ, Groh MR, Saha C et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358: 2688–2693
- 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 et al. Acetazolamide-induced weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Inter Med J* 2002; 41: 743–745
- Junker J, Haverkamp W, Schulze-Bahr E et al. 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 et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1415–1419
- Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C 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
- Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M et al. K^+ -dependent paradoxical membrane depolarization and Na^+ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4036–4041
- 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 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 et al. 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 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 et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2010; 23: 466–476
- Mohammadi B, Jurkat-Rott K, Alekov AK et al. 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 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 et al. Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the ClC-1 chloride channel. *Neuron* 1995; 15: 1455–1463
- Ranum LPW, Rasmussen PF, Benzow KA et al. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus (DM2). *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 et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448–1452
- Ricker R, Moxley RT, Heine R et al. 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 Am* 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 V, Meola G, Links TP et al. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD005045
- Schneider-Gold C, Beck M, Wessig C et al. Creatine monohydrate in DM2/PROMM. A double blind placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2003; 60: 500–502
- Schneider-Gold C, Kress W, Grimm T et al. Myotone Dystrophien. *Akt Neurologie* 2010; 7: 348–359
- Sechi GP, Tracis S, Durelli L et al. Carbamazepine versus diphenylhydantoin in the treatment of myotonia. *Eur Neurol* 1983; 22: 113–118
- Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat-Rott K 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 et al. 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 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 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 et al. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004762
- Udd B, Meola G, Krahe R et al. DM2/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: CD003907
- 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 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 et al. New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. Neurology 2004; 63: 2120–2127
- Walter MC, Reilich P, Lochmüller 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 et al. 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

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Tieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie