

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof Dr. Christiane Schneider-Gold, Bochum
PD Dr. Frank Weber, Köln

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbeziehung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnummer: 6.1

Vollständig überarbeitet: 15. Dezember 2023

Gültig bis: 14. Dezember 2028

Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

Zitierhinweis

Schneider-Gold C., Weber F. et al., Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralyse, S1-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Christiane.Schneider-Gold@rub.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. A. Abicht, Medizinisch Genetisches Zentrum, MGZ, München und Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München
- Dr. F. Montagnese, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München
- Prof. Dr. C. Schneider-Gold, Neurologische Klinik St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum
- Prof. Dr. B. Schoser, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München
- C. Weber, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
- PD Dr. F. Weber, Zentrum für Luft- und Raumfahrtmedizin der Luftwaffe, Köln

Vertreter aus Österreich und der Schweiz

- Dr. S. Nagy, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel (SNG)
- Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. H. Cetin, DPhil, Universitätsklinik für Neurologie Medizinische Universität Wien
- Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn, Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich (ÖGN, GfH)

Federführend

- Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold, Neurologische Klinik St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum, Tel.: +49 (0)234 5092410
E-Mail: Christiane.Schneider-Gold@rub.de
- PD Dr. F. Weber, Zentrum für Luft- und Raumfahrtmedizin der Luftwaffe, Köln

07.02.2024 – Bitte beachten Sie:

Hinsichtlich der Mexiletin-Dosierung wurden auf folgenden Seiten Anpassungen durchgeführt:

- S. 4: erster Bulletpoint unter „Was gibt es Neues?“
- S. 6: Ergänzung der Fußnote
- S. 20: in Tabelle 2

Außerdem wurde auf S. 21 bei „Chloridkanalmyotonien“ und „Natriumkanalmyotonien“ jeweils die Zuordnung der Medikamente zur Kategorie 1. und 2. Wahl aktualisiert.

Unter „Was gibt es Neues?“ auf S. 4 wurde zudem:

- der folgende Satz gestrichen: *„Tocainid ist nicht mehr erhältlich. Alternativ können Propafenon oder Flecainid verabreicht werden.“* Begründung: Das Medikament ist nicht mehr am Markt, was keine neue Veränderung darstellt.
- der Satz *„In der Schweiz und in Österreich sind Mexiletin und Tocainid generell nicht zugelassen“* umformuliert in: *„In der Schweiz und in Österreich gelten für die Verordnung von Mexiletin abweichende Bedingungen.“*

Was gibt es Neues?

- Im Dezember 2018 hat die europäische Kommission Mexiletin zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht dystropher Myotonie zugelassen. Seit Februar 2019 ist Mexiletin mit dieser neuen Indikation in Deutschland als verschreibungsfähiges Medikament verfügbar. Die Einzeldosis beträgt 167 mg.
- In der Schweiz und in Österreich gelten für die Verordnung von Mexiletin abweichende Bedingungen.
- Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin bei myotoner Dystrophie Typ 1 wurde in mehreren Studien bestätigt (Logigian et al., 2010; Heatwole et al., 2020; Mousele et al., 2021).
- Zukünftige Therapieoptionen (aktuelle klinische Studien):

Myotone Dystrophie Typ 1: Neben symptomatischen Therapien werden einige ursächliche therapeutische Ansätze im Rahmen von klinischen Studien der Phase I/II getestet.

Besonders erwähnenswert sind Therapien mit ASOs oder „small molecules“, die eine Degradierung (Abbau) oder reduzierte Expression von DMPK-mRNA erzielen (ACHIEVE-Studie Phase I/II und MARINA-Studie Phase I/II). Für die kongenitale myotone Dystrophie (CDM) befindet sich das Präparat Tideglusib (GSK3B-Hemmer) in der Phase III (REACH-CDM).

Myotone Dystrophie Typ 2, nicht dystrophe Myotonien: aktuell keine laufenden Studien zu neuen ursächlichen Therapien.

- Eine neue Studie zu dem Carboanhydrasehemmer Dichlorphenamid hat gezeigt, dass er sowohl bei hypokaliämischer als auch bei hyperkaliämischer periodischer Paralyse die Attackenfrequenz senkt, allerdings war der Unterschied bei der hyperkaliämischen Lähmung nicht signifikant (Sansone et al., 2021). Bei dieser Studie handelt es sich um die Kombination zweier randomisierter Untersuchungen über neun Wochen, kombiniert mit einer einjährigen Extensionsphase, bei der alle Teilnehmer Dichlorphenamid erhielten. Die Studie wurde gegen Placebo durchgeführt; der ursprünglich geplante Vergleich mit Acetazolamid wurde abgebrochen, weil die an der Studie teilnehmenden Patienten/Patientinnen Dichlorphenamid aufgrund subjektiv besserer Wirksamkeit vorzogen und

deshalb keine Gruppe für einen Vergleich Dichlorphenamid/Acetazolamid gebildet werden konnte. Die Hauptnebenwirkungen waren Parästhesien, Nierensteinbildung und eine Verlangsamung des Denkens. Die Studie erlaubte keine Rückschlüsse auf die Beziehung zwischen Wirksamkeit und Genotyp; die häufigste Mutation war T704M (Nav1.4) bei der hyperkaliämischen Lähmung und R528H (Cav1.1) und R1239H (Cav1.1) bei der hypokaliämischen Lähmung. Ein Patient in der hypokaliämischen Gruppe mit der pathogenen Variante pR222W (Nav1.4) verschlechterte sich. Dichlorphenamid ist inzwischen als Keveyis in den USA im Handel. In der Europäischen Union ist Dichlorphenamid (noch) nicht zugelassen; es hat aber den Status einer „orphan drug“ und ist somit verordnungsfähig.

Muskulärer Natriumkanal Nav1.4 (Gen SCN4A)

Neuere Studien haben gezeigt, dass pathogene Varianten im SCN4A-Gen je nach Art und Lokalisation einen hypo-, hyper- oder normokaliämischen Phänotyp der periodischen Lähmung oder einen myotonen oder paramyotonen Phänotyp bzw. Übergänge hervorrufen können (Mantegazza et al., 2021).

Epidemiologie

Die Prävalenz muskulärer Ionenkanalerkrankungen ist in der Vergangenheit wahrscheinlich unterschätzt worden. Eine aktuelle britische Studie berichtet die folgenden Zahlen:

Myotonia congenita (pathogene Varianten in *CLCN1*) 1.13/100.000 (95% CI 1.123–1.137)

Pathogene Varianten in *SCN4A*, die Paramyotonia congenita und Natriumkanalmyotonien verursachen 0.35/100.000 (95% CI 0.346–0.354)

Periodische Paralysen (hyper- und hypokaliämische periodische Paralyse) 0.41/100.000 (95% CI 0.406–0.414)

Andersen-Tawil-Syndrom 0.1/100.000 (95% CI 0.098–0.102)

(Vivekanandam et al., 2023)

Alles in allem beträgt die Punktprävalenz für sämtliche muskuläre Ionenkanalerkrankungen 1.99/100.000 (95% CI 1.981–1.999)

Im Vergleich zu älteren Untersuchungen konnten v.a. mehr Fälle von Myotonia congenita entdeckt werden. Eine niederländische Studie hatte 2018 ähnliche Zahlen erheben können:

Prävalenz für Myotonia congenita 0.75/100.000 (95% CI 0.63–0.90)

periodische Paralysen 0.69/100.000 (95% CI 0.57–0.83)

Andersen-Tawil-Syndrom 0.10/100.000 (95% CI 0.06–0.16)

Hier ergab sich eine Punktprävalenz für sämtliche muskuläre Ionenkanalerkrankungen von 2.38/100.000 (95% CI 2.16–2.63)

(Stunnenberg et al., 2018)

Die myotone Dystrophie hat eine Prävalenz von etwa 1 zu 8000. Für die myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) zeigte eine aktuelle Studie eine höhere Prävalenz im Neugeborenen-Screening in den USA (Staat New York) (Johnson et al., 2021). Hier fand sich eine Prävalenz von 4.76 auf 10.000 Geburten (95% CI 2.86–6.67).

Es gibt keine neuen epidemiologischen Studien zur myotonen Dystrophie Typ 2 (DM2). Die Prävalenz für Deutschland liegt im Rahmen der DM1 wie in einigen anderen Ländern Mittel-/Nordeuropas, während die DM2 weltweit etwa einen Anteil von 10–20% der Patienten/Patientinnen mit myotoner Dystrophie ausmacht.

Medikation

*Mexiletin*¹

Seit Dezember 2018 ist Mexiletin zur Behandlung nicht dystropher Myotonien in Europa zugelassen. Damit ist Mexiletin das einzige in Deutschland offiziell für die Behandlung der Myotonie bei nicht dystrophen Myotonien zugelassene Medikament, welches schon im Off-Label-Status mit gutem Effekt eingesetzt wurde und daher bereits zuvor in dieser Leitlinie als eines der Medikamente der 1. Wahl klassifiziert wurde. Die Einzeldosis beinhaltet 167 mg Mexiletin pro Kapsel, die maximale Dosierung beträgt 3 x 167 mg pro die. Eine Dosissteigerung sollte ggf. wöchentlich erfolgen. Häufigste Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit (Somnolenz), Kopfschmerzen, Kribbeln und Schmerzen in den Extremitäten, verschwommenes Sehen, Vertigo, beschleunigter Herzschlag, Hautrötungen, niedriger Blutdruck, Übelkeit/Unwohlsein, Akne, Müdigkeit, Schwäche und Beschwerden im Brustraum. Vor und unter Therapie mit Mexiletin sollten nach Dosissteigerung und dann in 6-monatlichen Abständen EKG-Ableitungen durchgeführt werden, da Mexiletin, welches zur Gruppe der Ib-Antiarrhythmika gehört, verschiedene Erregungsausbreitungsstörungen bis hin zu Torsades de Pointes hervorrufen kann. Insbesondere die frequenzkorrigierte QTc-Zeit kann als Verlaufsparemeter herangezogen werden und sollte nicht über 20% gegenüber dem Ausgangswert vor Therapie zu- oder abnehmen. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Gabe von Mexiletin kontraindiziert, bei vorbestehenden kardialen Arrhythmien ist die Indikation sehr streng zu prüfen.

Die gute antimyotone Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mexiletin im Dosisbereich von 200 bis 600 mg/d ist mehrfach bestätigt worden (Vicart et al., 2021; Vereb et al., 2021). Neben Mexiletin ist die Wirksamkeit von Lamotrigin belegt. Etwa die Hälfte der Betroffenen verzichtet auf eine medikamentöse Behandlung der Myotonie (Vereb et al., 2021).

¹ Mexiletin war bis 2009 als Mexitil® in Deutschland im Handel. Mexitil enthielt 200 mg Mexiletinhydrochlorid. Diese Dosis entspricht 167 mg Mexiletin, wie es z. B. in Namuscla® enthalten ist. Die älteren Dosierungsempfehlungen 3 x 200 mg entsprechen somit 3 x 167 mg in der aktuellen Darreichungsform.

Dichlorphenamid

Dichlorphenamid ist seit einigen Jahren in den USA, nicht aber in Europa zur Behandlung der periodischen Lähmungen zugelassen. Anwendungsbeobachtungen bestätigen Wirksamkeit und Nebenwirkungsarmut (Sansone et al., 2021).

Retigabin

Der Kaliumkanalagonist Retigabin war als Antikonvulsivum wegen mangelnden Zusatznutzens vom Markt genommen worden. Im Mausmodell der hypokaliämischen periodischen Paralyse ist nun nachgewiesen worden, dass Retigabin die muskuläre Schwäche während der Attacke verhindern kann, weil es die Repolarisation durch Verbesserung der Kaliumleitfähigkeit fördert (Quiñonez et al., 2023). Wenn sich dies bestätigt, gäbe es ein neues Therapieprinzip. Retigabin wurde ebenfalls im Mausmodell der Myotonia congenita getestet und führte zu einer Verbesserung der Myotonie (Dupont et al., 2019).

Klinische Neurophysiologie*LET (Long Exercise Test)*

Auch im Zeitalter der genetischen Diagnostik ist der klinisch-neurophysiologische Long Exercise Test nach McManis sinnvoll. Ein abnormer Befund weist die abnorme Erregbarkeit des Sarkolemm nach und korreliert positiv mit der Häufigkeit von Lähmungsattacken (Ribeiro et al., 2022). Der Test gewinnt wieder an Bedeutung bei Patienten/Patientinnen, deren Phänotyp für eine periodische Lähmung spricht, bei denen genetisch aber keine bisher bekannten Mutationen in Myotonie-Genen nachgewiesen werden konnten (Logigian et al., 2022).

Klinisches Bild*Trigger*

Ein bekannter Trigger für Attacken der hypokaliämischen periodischen Paralyse ist die Ruhe nach muskulärer Belastung (weniger die Belastung an sich). Untersuchungen im Mausmodell lassen darauf schließen, dass dies durch die pH-Normalisierung nach Azidose zusammen mit Veränderungen der Chloridleitfähigkeit der Muskelfasermembran verursacht wird (Mi et al., 2019).

Hypokaliämische periodische Paralyse*Mikrovakuoläre Myopathie*

Man weiß seit Langem, dass die Attacken der hypokaliämischen periodischen Paralyse auf Dauer zu einer strukturellen mikrovakuolären Myopathie führen können. Systematische aktuelle Untersuchungen an Patientinnen und Patienten mit hypokaliämischer periodischer Paralyse, die alle Mutationen im muskulären Kalziumkanal $Ca_v1.1$ aufwiesen, haben nun gezeigt, dass Mikrovakuolen regelmäßig auftreten, sogar bei Patienten/Patientinnen, die noch keine Lähmungsattacken erlebt hatten (Holm-Yildiz et al., 2020). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine hypokaliämische periodische Paralyse differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden sollte, wenn bei einer Myopathie histologisch ein mikrovakuolärer Befund nachgewiesen wurde.

Schmerzen

Fibromyalgische Schmerzen treten bei etwa der Hälfte der Patienten/Patientinnen mit periodischer Lähmung auf (Giacobbe et al., 2021).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Myotone Dystrophien

- Internationale „Consensus Care Recommendations“ zur Behandlung und Management von Patienten/Patientinnen mit DM1 und DM2 sind veröffentlicht worden und können unter diesem Link in verschiedenen Sprachen inkl. Deutsch heruntergeladen werden:
<https://www.myotonic.org/toolkits-publications>
- Jährliche kardiologische Kontrollen zur rechtzeitigen Erfassung von Herzrhythmusstörungen bzw. (seltener) Kardiomyopathien und ggf. Prüfung der Indikation für eine prophylaktische Schrittmacherversorgung (Boentert et al., 2020; McNally et al., 2020; Johnson et al., 2019; Schoser et al., 2019; Ashizawa et al., 2018).
- Augenärztliche Untersuchungen alle 2 Jahre im Hinblick auf die Entwicklung einer Katarakt.
- Lungenfunktionsprüfung (FVC, MIP, MEP) bei asymptomatischen Patienten/Patientinnen mit einer VC > 75% jährlich, bei Patienten/Patientinnen mit einer VC < 75% und/oder respiratorischen Symptomen halbjährlich. Eine Ergänzung mit Schlaflabordiagnostik ist ebenfalls indiziert.
- Modafinil ist zur Behandlung einer Hypersomnie bei myotonen Dystrophien nicht zugelassen, aber grundsätzlich als Off-Label-Therapie wirksam (Hilton-Jones et al., 2012). Alternativ kann Methylphenidat gegeben werden (van der Meché et al., 1986). Weiterhin sind auch als Off-Label-Alternativen Pitolisant (Wakix), Sodiumoxybat (Xyrem, Xywav) und Solriamfetol (Sunosi) in Erwägung zu ziehen.
- Regelmäßige Physio- und Ergotherapie, angemessene Hilfsmittelversorgung, psychosoziale Beratung und Behandlung der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Hypogonadismus, Hypothyroidismus) stellen einen wesentlichen Teil der symptomatischen Behandlung dar.
- Antimyotonika wie Mexiletin, Lamotrigin, Flecainid oder Propafenon sind bei Myotonie unter Berücksichtigung der kardialen Situation indiziert. Strukturelle Veränderungen des Herzmuskels sollten echokardiographisch vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Unter der Behandlung mit einem Klasse-1-Antiarrhythmikum sollten unter Standarddosierung in der ersten Woche insgesamt zwei EKGs (vor und nach Therapie) abgeleitet werden. Bei nicht pathologisch verlängerter QRS-Zeit kann die Therapie fortgesetzt werden.
- Genetische Beratung: Aufklärung über autosomal-dominanten Erbgang bei DM1 und DM2, Wiederholungswahrscheinlichkeit von 50% bei Kindern.
- Besonderheit bei der DM1: Antizipation (Verschlechterung des klinischen Bildes) von Generation zu Generation bei der Weitergabe über betroffene Väter und Mütter, Risiko einer schweren kongenitalen DM1 bei Kindern von betroffenen Müttern.
- Bei Paaren mit Kinderwunsch, ein Partner von einer DM1 betroffen: Angebot einer pränatalen Diagnostik in einer Schwangerschaft oder einer Präimplantationsdiagnostik im Rahmen einer künstlichen Befruchtung.
- Narkoserisiko besteht vor allem bei DM1; Verwendung von triggerfreien Narkosemitteln.

Nicht dystrophe Myotonien

- Bei Chloridkanalmyotonien, Paramyotonia congenita und kaliumsensitiver Myotonie Behandlung der Myotonie mit Propafenon oder Flecainid oder, wenn verfügbar, Mexiletin als Medikamente der 1. Wahl und Carbamazepin und Lamotrigin als Medikamente der 2. Wahl (Anderson, 2017).
- Neu: Bei Chloridkanalmyotonien, Paramyotonia congenita und kaliumsensitiver Myotonie Behandlung der Myotonie mit Mexiletin und Lamotrigin als Medikamente der 1. Wahl und Carbamazepin als Medikament der 2. Wahl. Propafenon oder Flecainid kommen ebenso infrage (Anderson, 2017).
- Bei Paramyotonia Vermeidung von kalter Umgebungstemperatur zur Prophylaxe der Myotonie und Schwäche.
- Bei kaliumsensitiver Myotonie Vermeidung einer Hyperkaliämie und Gabe von Acetazolamid zur prophylaktischen Behandlung der Muskelsteifigkeit.
- Genetische Beratung: Aufklärung über autosomal-dominanten Erbgang (mit Ausnahme der Myotonie Typ Becker: autosomal-rezessiv), 50% Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Kindern, klinisches Bild auch innerhalb der Familie variabel.
- Antimyotonika wie Mexiletin, Flecainid oder Propafenon sind bei ausgeprägter Myotonie unter Berücksichtigung der kardialen Situation indiziert. Strukturelle Veränderungen des Herzmuskels sollten echokardiographisch vor Therapie ausgeschlossen werden.
- Unter der Behandlung mit einem Klasse-1-Antiarrhythmikum (Mexiletin, Flecainid, Propafenon oder Phenytoin, die alle auch potenziell proarrhythmogen sind) sollten unter Standarddosierung in der ersten Woche insgesamt drei EKGs abgeleitet werden. Bei nicht pathologisch verlängerter QRS-Zeit kann die Therapie fortgesetzt werden. Im weiteren Verlauf sollte alle drei Monate eine EKG-Kontrolle erfolgen.

Periodische Lähmungen

- Hyperkaliämische periodische Paralyse: Vermeidung einer Hyperkaliämie und Gabe von Hydrochlorothiazid, Acetazolamid oder Dichlorphenamid zur prophylaktischen Behandlung. Behandlungsmöglichkeiten in der Lähmungsattacke: Kohlenhydratzufuhr und leichte körperliche Betätigung, Kalziumglukonat i.v., Thiaziddiuretika, Inhalation eines β -Mimetikums (Metaproterenol, Albuterol oder Salbutamol).
- 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.
- Genetische Beratung: Aufklärung über autosomal-dominanten Erbgang, Wiederholungswahrscheinlichkeit von 50% bei Kindern, klinisches Bild auch innerhalb der Familie variabel.

Inhalt

1	Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	12
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer LL.....	12
1.2	Ziel der Leitlinie	12
1.3	Patientenzielgruppe	12
1.4	Versorgungsbereich	12
1.5	Adressaten der Leitlinie.....	12
1.6	Schlüsselwörter	12
2	Definition und Klassifikation.....	13
2.1	Begriffsdefinitionen.....	13
2.2	Klassifikation.....	13
2.3	Aspekte, die diese LL nicht behandelt.....	16
3	Diagnostik.....	17
3.1	Präambel.....	17
3.2	Diagnostik der myotonen Dystrophien	17
3.3	Diagnostik der Chloridkanalmyotonien.....	18
3.4	Diagnostik der Natriumkanalmyotonien	18
4	Therapie	20
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie	20
4.2	Übersichtstabelle Antimyotonika	20
4.3	Pharmakotherapie	20
4.4	Weitere, spezielle Therapieformen	23
5	Versorgungskoordination.....	25
6	Erklärung und Prüfung von Interessen	26
7	Finanzierung der Leitlinie	27
8	Methodik der Leitlinienentwicklung	27
8.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	27
8.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	27
8.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	27

9	Abkürzungen	28
	Literatur.....	29

1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer LL

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

1.2 Ziel der Leitlinie

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

1.3 Patientenzielgruppe

Patientinnen und Patienten mit myotonen Muskelerkrankungen (Johnson et al., 2019).

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologen und Neurologinnen und zur Information für Humangenetiker/Humangenetikerinnen, Pädiater/Pädiaterinnen.

1.6 Schlüsselwörter

Myotone Dystrophie Typ 1, myotone Dystrophie Typ 2, muskuläre Ionenkanalerkrankungen, Chloridkanalmyotonie, Paramyotonie, kaliumsensitive Myotonie, periodische Paralysen (ICD-10-Ziffern, die die LL umfasst: G71.1, G72.3).

2 Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinitionen

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

2.2 Klassifikation

Myotone Dystrophien

Die myotonen Dystrophien Typ 1 (DM1) und Typ 2 (DM2) sind zusammengefasst die häufigsten Muskelerkrankungen des Erwachsenenalters in Europa. Es handelt sich um autosomal-dominant vererbte multisystemische Erkrankungen, deren Hauptsymptome im Erwachsenenalter eine distal betonte Muskelschwäche (DM1) bzw. eine proximal betonte Muskelschwäche (DM2), Myotonie, Katarakt und Herzmuskelerkrankung mit potenziell lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen sind. Genetisch liegt der DM1 eine CTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 19q13.3 am nicht translatierten 3'-Ende des Gens für die Dystrophia-myotonica-Proteinkinase (DMPK), der DM2 eine CCTG-Repeat-Expansion im 1. Intron des *CNBP*-Gens (frühere Bezeichnung: ZNF9) zugrunde (Schneider-Gold et al., 2010).

Die myotone Dystrophie Typ 1 kann in jedem Alter auftreten, man unterscheidet somit je nach Symptombeginn: kongenitale (<1. Monat nach der Geburt, CTG > 1500), infantile (zwischen 1. Monat und 10. LJ, CTG 500 bis > 1000), juvenile (11.–20. LJ, CTG 400 bis > 1000), adulte (21.–40. LJ, CTG 200 bis 750) und late-onset (minimal symptomatisch und spät beginnend, nach dem 41. LJ, CTG 100 bis 400) DM1 (Antonio et al., 2019). Die Korrelation zum Genotyp (CTG-Repeats-Anzahl) ist nur bedingt vorhanden. Während im Erwachsenenalter die Myotonie und die Muskelschwäche dominieren, steht bei der kongenitalen und infantilen Form zunächst eine motorische und geistige Entwicklungsstörung im Vordergrund (Soltandazeh, 2022; Ho et al., 2019). Eine multidisziplinäre Anbindung und Förderung betroffener Kinder sind wichtig.

Die myotone Dystrophie Typ 2 beginnt hingegen in der Regel erst ab dem 30.–40. Lebensjahr und eine kongenitale und eindeutig abzugrenzende infantile oder juvenile Form wurde nicht beobachtet.

Nicht dystrophe Myotonien

Hereditäre Erkrankungen von Ionenkanälen, die mit einer Über- oder Untererregbarkeit der muskulären Zellmembranen einhergehen.

Chloridkanalmyotonien

Die Chloridkanalmyotonien werden je nach Erbgang in autosomal-dominant (Myotonie Typ Thomsen) oder autosomal-rezessiv (Myotonie Typ Becker) klassifiziert.

Sie 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 transienter Schwäche einher. Charakteristisch für eine Chloridkanalmyotonie ist das Warm-up-Phänomen, d. h. die Verringerung der Muskelsteifigkeit (Myotonie) durch wiederholte Bewegungen. Den Chloridkanalmyotonien liegen monoallelische Varianten mit mehrheitlich dominant negativem Effekt (Myotonia congenita Thomsen) oder biallelische Varianten mit Funktionsverlust (Myotonia congenita Becker) im muskulären Chloridkanal-1-Gen (*CLCN1*) auf Chromosom 7q zugrunde.

Natriumkanalmyotonien und Paramyotonie

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

Paramyotonia congenita

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

Kaliumsensitive Myotonien (Potassium aggravated myotonia/PAM)

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

Acetazolamid-empfindliche Myotonie

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

Myotonia permanens

Bei dieser Form der kaliumsensitiven Myotonie handelt es sich um die am stärksten ausgeprägte Form der Myotonie überhaupt. Die Patienten/Patientinnen können durch eine schwere myotone Verkrampfung der Thoraxmuskeln ateminsuffizient werden.

Eine besonders schwere, potenziell lebensbedrohliche Form der Myotonia permanens ist der „schwere neonatale episodische Laryngospasmus“ (SNEL). Säuglinge erleiden rezidivierende Attacken von Laryngospasmus und Atemnot/Zyanose, getriggert durch Stress, Kälte, Infektionen oder Reflux. Weitere Symptome sind schlaffer Muskeltonus, Schluckbeschwerden und schwaches Weinen. Im Verlauf entwickeln sie einen Myotonia-permanens-Phänotyp. Hier wird ein gutes Ansprechen auf Flecainid, Mexiletin oder Carbamazepin berichtet.

Dyskaliämische periodische Paralysen

Diese umfassen hereditäre Erkrankungen des muskulären Kalzium-(Cav1.1-), Natrium-(Nav1.4-) oder verschiedener Kaliumkanäle (Kir2.1, Kir2.6 und Kir3.4), die mit einer transienten Untererregbarkeit der muskulären Zellmembranen und konsekutiver Muskelschwäche einhergehen (Venance et al., 2006; Cannon, 2015). Bei 80% der Patienten/Patientinnen mit hypokaliämischer periodischer Paralyse werden heterozygote (autosomal-dominante) pathogene Sequenzvarianten (meist die Aminosäure Arginin betreffend) im *CACNA1S*-Gen auf Chromosom 1q32.1 nachgewiesen. Bei etwa 10% der Patienten/Patientinnen liegen autosomal-dominante pathogene Sequenzvarianten im *SCNA4*-Gen auf Chromosom 17q23 für den muskulären Natriumkanal Nav1.4 zugrunde (Matthews et al., 2021).

Wesentliches Merkmal dieser Erkrankungen ist die Fluktuation der Symptomatik in Abhängigkeit von Triggern (Ruhe nach Belastung, Temperatur, Serumkaliumspiegel). Bei ausgeprägter Hyper- oder Hypokaliämie kann es während einer Attacke sekundär zu Herzrhythmusstörungen (Cave: Komplikation bei Provokationstests!) kommen. Pathophysiologisch ist den dyskaliämischen periodischen Paralysen eine Unerregbarkeit der Muskelfasermembran aufgrund einer anhaltenden Depolarisation gemeinsam. Im Lauf der Jahre führen die Mutationen auch zu einer erhöhten intramuskulären Natriumkonzentration, zu intramuskulärem Ödem und zu fettiger Degeneration des Muskels. Dies trifft v.a. auf Kalziumkanalmutationen zu (Weber et al., 2006).

Das sehr seltene Andersen- oder Andersen-Tawil-Syndrom ist durch heterozygote pathogene Varianten im *KCNJ2*-Gen des einwärts gleichrichtenden Kaliumkanals Kir 2.1 (Plaster et al., 2001; Tawil et al., 1994) oder im *KCNJ5*-Gen, welches einen anderen Kaliumkanal (Kir3.4) kodiert (Kokunai et al., 2014), bedingt. Nur ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Andersen-Syndrom zeigt das Vollbild, das aus der Trias periodische Paralyse, kardiale Überleitungsstörungen und Dysmorphien (Mikrognathie, tiefer Ohransatz, Hypertelorismus, Klinodaktylie, Syndaktylie der Zehen) besteht.

Übersichtstabelle Klassifikation der myotonen Muskelerkrankungen und periodischen Paralysen

Tabelle 1: Übersicht über die in dieser Leitlinie behandelten myotonen Muskelerkrankungen und periodischen Paralysen.

Übersicht myotone Muskelerkrankungen und periodische Paralysen	
Myotone Dystrophien	<ul style="list-style-type: none"> – myotone Dystrophie Typ 1 (DM1/Curschmann-Steinert-Erkrankung) – myotone Dystrophie Typ 2 (DM2/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

2.3 Aspekte, die diese LL nicht behandelt

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

3 Diagnostik

3.1 Präambel

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

3.2 Diagnostik der myotonen Dystrophien

Obligat

- Klinische Untersuchung
- CK, Transaminasen, einschließlich der GGT, Blutzucker, HBA1c, Schilddrüsenparameter, Cholesterin (LDL, HDL, Triglyzeride)
- EMG-Untersuchung: myotone Entladungsserien, Myopathie-typische EMG-Veränderungen
- Augenärztliche Untersuchung auf Katarakt
- EKG-Ableitung mit Langzeit-EKG
- Lungenfunktionsprüfung
- Molekulargenetische Untersuchung:

DM1: CTG-Repeat-Expansion in der 3'-UTR des *DMPK*-Gens auf Chromosom 19q13.3, diagnostischer Befund ab 51 CTG-Repeats (Kamsteeg et al., 2012)

DM2: CCTG-Repeat-Expansion in Intron 1 des *CNBP*-Gens auf Chromosom 3q21.3, diagnostischer Befund ab 75 CCTG-Repeats (Kamsteeg et al., 2012)

- Genetische Beratung:

DM1: autosomal-dominanter Erbgang mit 50% Erkrankungsrisiko bei Kindern von Betroffenen; deutliche Antizipation (Zunahme der CTG-Repeats und des Schweregrades) bei der Weitergabe an Kinder, infantile und juvenile DM1 gleichermaßen bei paternaler oder maternaler Transmission, kongenitale DM1 (CDM) meist bei maternaler Transmission (Stokes et al., 2019)

DM2: autosomal dominanter Erbgang ohne Hinweis auf Antizipation, 50% Erkrankungsrisiko bei Kindern von Betroffenen

- Pränatale Risikoeinordnung für DM1: Im deutschsprachigen Raum können Paare mit einem Risiko für eine DM1 bei Kindern eine Pränataldiagnostik bei bestehender Schwangerschaft in Anspruch nehmen. Für die Präimplantationsdiagnostik (PID) gibt es national unterschiedliche Regelungen. In Deutschland wird die Erlaubnis für eine PID individuell über die Ethikkommissionen der Bundesländer erteilt und nur an spezialisierten Zentren durchgeführt. Die PID ist in Österreich grundsätzlich erlaubt, wenn eine schwere gesundheitliche Einschränkung bei Kindern nach der Geburt zu befürchten ist, dies kann bei Müttern mit einer DM1 der Fall sein. In der Schweiz kann die PID-Diagnostik in einem vom Bundesrat zugelassenen Zentrum nach individuellem Ethikvotum durchgeführt werden.

Fakultativ

- Echokardiographie
- Bei klinisch manifestem Hypogonadismus Bestimmung der Hormonwerte als Grundlage für eine mögliche Substitution
- Durchführung eines Kernspintomogramms der Muskulatur zur Statuserhebung
- 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/Patientinnen Erniedrigung von IgG und/oder IgM)
- Muskelbiopsie kann bei unklarem Phänotyp (z.B. milde DM2, keine myotonen Runs in EMG) zur DD mit anderen Myopathien durchgeführt werden.

3.3 Diagnostik der Chloridkanalmyotonien

Obligat

- Klinische Untersuchung (Aktions-/Perkussionsmyotonie, Warm-up-Phänomen)
- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist in der Regel um nicht mehr als das Fünffache erhöht.
- EMG-Untersuchung zum Nachweis myotoner Entladungsserien
- Molekulargenetische Diagnostik des CLCN1-Gens (massiv-parallele Sequenzierung)
- Genetische Beratung: 70% autosomal-rezessiver Erbgang (Myotonia congenita Typ Becker), 30% autosomal-dominanter Erbgang (Myotonia congenita Typ Thomsen)

Fakultativ

- In unklaren Fällen molekulargenetischer Ausschluss von DM1 und DM2 und anderer Kanalmyotonien
- Short und Long Exercise Test

3.4 Diagnostik der Natriumkanalmyotonien

Diagnostik der Paramyotonie

Obligat

- Klinische Untersuchung (paradoxe Myotonie, d.h. zunehmende Myotonie bei repetitiven Bewegungen)
- EMG-Untersuchung mit Kühlung der Extremität
- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist häufig um mehr als das Dreifache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik des SCN4A-Gens (massiv-parallele Sequenzierung)
- Genetische Beratung: autosomal-dominanter Erbgang

Diagnostik der kaliumsensitiven Natriumkanalmyotonien

Obligat

- Klinische Untersuchung
- EMG-Untersuchung während muskulärer Steifigkeit, z.B. bei Myotonia fluctuans, 20 Minuten nach Beendigung körperlicher Tätigkeit, mit Nachweis myotoner Entladungsserien bei normaler Temperatur
- Bestimmung der CK und der Transaminasen
- Molekulargenetische Diagnostik des SCN4A-Gens (massiv-parallele Sequenzierung)
- Genetische Beratung: autosomal-dominanter Erbgang

Fakultativ

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

3.5 Diagnostik der dyskaliämischen periodischen Paralyen

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 Dreifache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik des SCN4A- und des CACNA1S-Gens (massiv-parallele Sequenzierung)
- Sonderform: Andersen-Tawil-Syndrom: Analyse der Gene KCNJ2 und KCNJ5
- Genetische Beratung: autosomal-dominanter Erbgang

Fakultativ

- Langzeit- und Belastungs-EKG zum Ausschluss gehäufte ventrikulärer Arrhythmien

4 Therapie

4.1 Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

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

4.2 Übersichtstabelle Antimyotonika

Tabelle 2: Antimyotonika.

	Antimyotonikum	Dosis	Myotonieform
1. Wahl	Mexiletin	1 – 3 × 167mg/d	alle
	Lamotrigin	1 × 50–300mg/d	alle
	Acetazolamid oder	1 × 250–750mg/d	nur PAM und PP*
	Dichlorphenamid	2 × 50–100mg/d	nur PAM und PP*
2. Wahl	Propafenon	2 × 150–300mg/d	alle
	Flecainid	2 × 50–100mg/d	alle
	Carbamazepin	bis 3 × 200mg/d	alle
	Phenytoin	bis 3 × 100mg/d	alle
	<ul style="list-style-type: none"> – *hyperkaliämische PP, ggf. auch hypokaliämische PP (so gering wie möglich zu dosieren) (s.u.) – Alternativ zur Dauerbehandlung können die Medikamente auch nur 2–3 Tage vor der gewünschten Beweglichkeit eingenommen werden. Alle Antimyotonika außer Mexiletin sind Off-Label-Medikamente. 		

4.3 Pharmakotherapie

Myotone Dystrophien

Eine Behandlung der myotonen Relaxationsstörung mit Antimyotonika ist wegen möglicher Blockierungen des kardialen Reizleitungssystems nur unter Gewährleistung von regelmäßigen EKG-Kontrollen eingeschränkt indiziert. Mexiletin ist ein effektiver Wirkstoff zur Behandlung der Myotonie (Logigian et al., 2010; Mousele et al., 2021) (Tab. 2). Eine diabetische Stoffwechsellage und Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten entsprechend den üblichen Kautelen behandelt werden. Kreatin-Monohydrat hat keinen eindeutig positiven Effekt auf die Muskelschwäche (Walter et al., 2002; Tarnopolsky et al., 2004).

Eine Behandlung des Diabetes mit Metformin könnte sich positiv auf die motorische Funktion bei DM1-Patienten/-Patientinnen auswirken, eine Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Metformin bei DM1-Patienten/-Patientinnen ist derzeit noch nicht abgeschlossen (Pascual-Gilabert et al., 2023; García-Puga et al., 2022; Bassez et al., 2018).

Bei manifesten Erregungsausbreitungs- oder Überleitungsstörungen ist die prophylaktische Versorgung mit einem Herzschrittmacher oder Defibrillator in die Wege zu leiten (Lazarus et al., 2002; Groh et al., 2008). Bei restriktiver Ventilationsstörung oder Schlaf-Apnoe-Syndrom soll die

Indikation für eine nicht invasive Beatmung geprüft werden. Bei Hypersomnie wurde die Wirksamkeit von Modafinil (200–400mg/d) in einer offenen Studie nahegelegt (Damian et al., 2001), später jedoch nicht bestätigt (Wintzen et al., 2007). Im Einzelfall kann der Einsatz von Modafinil aber als individueller Heilversuch hilfreich sein (Hilton-Jones et al., 2012).

Cave: Modafinil ist in Deutschland nur noch für Narkolepsie bei Erwachsenen zugelassen. Absolute Kontraindikationen sind arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft und Stillzeit, Allergieneigung, psychiatrische Erkrankungen. Off-Label-Alternativen sind Pitolisant (Wakix), Sodiumoxybat (Xyrem, Xywav) und Solriamfetol (Sunosi).

Chronische (muskuläre) Schmerzen treten bei über 60% der DM1- und DM2-Patienten/-Patientinnen auf. Eine multimodale schmerztherapeutische Behandlung soll frühzeitig angeboten werden, um weitere Chronifizierungen zu vermeiden. Für die medikamentöse Behandlung können folgende Wirkstoffe als Mono- oder Add-on-Therapie probiert werden: Muskelrelaxanzien (z.B. Methocarbamol), NSAR, schmerzmodulierende Medikamente (z.B. Amytryptilin, Duloxetin), Gabapentin, Pregabalin (Montagnese et al., 2021; Montagnese, 2021).

Einige Studien bei kleinen DM-Kohorten zeigten eine mögliche Wirksamkeit von Cannabis-Präparaten zur Verbesserung der Myotonie und der Schmerzen (Beauchesne et al., 2021; Ghovanloo et al., 2021; Montagnese et al., 2020).

Chloridkanalmyotonien

Indikation zur Therapie: Im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik oder beruflich/sozial erwünschte Symptommfreiheit. Medikamentös werden Natriumkanalblocker verwendet (Stunnenberg et al., 2020). Die Behandlung besteht also in der Modulation der Funktion der intakten Kanäle.

Neu:

- **1. Wahl:** Mexiletin 1- bis 3-mal 167mg/d, oder Lamotrigin bis zu 300 mg/d, kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen. Cave: kardiale Reizleitungsstörungen!
- **2. Wahl:** Flecainid 2 x 50–100mg, Propafenon 2 x 150–300mg/d, Carbamazepin ret. bis zu 3 x 200 mg/d, oder Phenytoin bis zu 3 x 100 mg/d (Sechi et al., 1983; Ricker, 2003). Cave: Blutbildveränderungen und Hyponatriämie bei Carbamazepin und kardiale Reizleitungsstörungen bei Phenytoin. Seltener auch bei Carbamazepin

Natriumkanalmyotonien

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

Neu:

- **1. Wahl:** Mexiletin 1- bis 3-mal 167mg/d, oder Lamotrigin 50–330 mg/d, kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen. Cave: kardiale Reizleitungsstörungen!
- **2. Wahl:** Propafenon 2 x 150 mg/d bis 2 x 300 mg/d, Flecainid 2 x 50 mg/d bis 2 x 100 mg/d (z.B. bei T1313 M; Alfonsi et al., 2007), meist nur prophylaktisch 2 Tage vor einer bestimmten Situationen einzunehmen oder auch kontinuierlich. Darüber hinaus Carbamazepin ret. bis zu 3 x 200 mg/d. Damit können die in Kälte aggravierte Myotonie und die kälteinduzierte Lähmung vermieden werden.

Kardiologische Voruntersuchung und Kontrollen empfohlen (Ricker, 2003; Heatwole & Moxley, 2007). Unter Therapie mit einem der o.g. Antiarrhythmika sollte sich bei Patienten/Patientinnen mit Herzinsuffizienz oder Arrhythmien die QRS-Zeit nicht um mehr als 20% verlängern und die QT-Zeit nicht länger als 500ms sein. Die absolute frequenzkorrigierte QTc-Zeit sollte stabil bleiben. Bei allen Patienten/Patientinnen sind regelmäßige kardiologische Kontrollen zu empfehlen.

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

Hyperkaliämische Lähmung

In der Attacke

Kupierung einer Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung oder Kohlenhydratzufuhr (2g Glukose/kg KG) bei einigen Patientinnen und Patienten möglich. Im Anfall Inhalation eines Mimetikums (Aktivierung der Na/K-Pumpe) 3 Hübe 1,3mg Metaproterenol, nach 15 Minuten wiederholbar, 2 Hübe 0,18mg Albuterol oder 2 Hübe 0,1mg Salbutamol (Jurkat-Rott & Lehmann-Horn, 2007)

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

Prophylaktische Therapie

- **1. Wahl:** Acetazolamid 2–4 × 250mg/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. Alternativ Dichlorphenamid 2 × 50mg/d bis 2 × 100mg/d
- **2. Wahl:** Hydrochlorothiazid 25mg jeden 2. Tag bis 75mg/d unter Kontrolle des Serumkaliumspiegels (Kaliumspiegel sollte 3,0mmol/l nicht unterschreiten, Natriumwert sollte über 135mmol/l liegen)

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

Hypokaliämische Lähmung

In der Attacke

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

Prophylaktische Therapie

Kochsalzarme Diät und regelmäßige Bewegung. 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: 125mg/d jeden 2. Tag bis zu 2 × 250mg/d) oder Dichlorphenamid CAI wirken sich bei HypoPP-Patienten/-Patientinnen häufig günstig aus, obwohl sie das Serumkalium geringfügig senken. Um diesem Kaliumverlust entgegenzuwirken, sollte zusätzlich Kalium gegeben werden. Manche

Patienten/Patientinnen verschlechtern sich unter CAI-Einnahme (Ikeda et al., 2002; eigene unpublizierte Beobachtungen, Patienten/Patientinnen mit R1239G-Mutation im Kalziumkanal). Acetazolamid hilft bei Patientinnen und Patienten mit Mutationen im Kalziumkanal besser als bei solchen mit Mutationen im Natriumkanal (Matthews et al., 2011).

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

Alternativ zu oder in Kombination mit CAI können kaliumsparende Diuretika wie Amilorid oder Triamteren 150mg/d (als Monosubstanz über die Auslandsapothekenzu beziehen) eingesetzt werden.

Normokaliämische Lähmung

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

4.4 Weitere, spezielle Therapieformen

Physiotherapie

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

Ergotherapie

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

Kognitive Verhaltenstherapie für die myotone Dystrophie Typ 1

Die kognitive Verhaltenstherapie erhöhte die Fähigkeit zur Aktivität und sozialen Teilhabe bei Patienten/Patientinnen mit myotoner Dystrophie Typ 1 nach 10 Monaten (Okkersen et al., 2018). Ohne kurative Behandlung und mit wenigen symptomatischen Behandlungen könnte eine kognitive Verhaltenstherapie für den Einsatz bei stark ermüdeten Patientinnen und Patienten mit myotoner Dystrophie Typ 1 in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft und Geburt

Myotone Dystrophie Typ 1: Schwangerschaften bei DM1-Frauen zeigen erhöhte Komplikationsraten (Rudnik-Schöneborn et al., 2004). Insbesondere bei Schwangerschaften mit kongenital betroffenen Kindern ist häufig mit Polyhydramnion, verminderten Kindsbewegungen und Gelenkkontrakturen zu rechnen. Bei der Mutterschaftsvorsorge sind erhöhte geburtshilfliche Risiken (Frühgeburtslichkeit, auffälliger Geburtsverlauf, erhöhte Sectio-Raten und perinatale Mortalität) zu berücksichtigen.

Myotone Dystrophie Typ 2: Aufgrund des meist späteren Beginns der DM2 hat die Erkrankung in der Regel keinen Einfluss auf die Familienplanung. Zu berücksichtigen sind aber eine mögliche Einflussnahme einer Schwangerschaft im Hinblick auf einen früheren Beginn und eine Verschlechterung der DM2, wenngleich sich diese Information bisher nur auf kleine Fallserien stützt (Rudnik-Schöneborn et al., 2006). In Fällen mit einer manifesten DM2 in der Schwangerschaft ist eine erhöhte Frühgeburtslichkeit beschrieben.

Nicht dystrophe Myotonien: Aufgrund der Seltenheit liegen auch keine größeren Studien zu Schwangerschaftsverläufen bei den einzelnen genetischen Subtypen vor. Erhöhte geburtshilfliche Risiken sind bisher nicht bekannt, aber auch hier kann es zu einer meist temporären Verschlechterung der neuromuskulären Symptomatik in der Schwangerschaft kommen (Snyder et al., 2015).

Verhaltensmaßnahmen/Ernährung

Hyperkaliämische PP

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

Hypokaliämische PP

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 Kaliumsalze enthält, ohne den Geschmack zu beeinträchtigen. Vermeidung von kohlenhydratreichen Mahlzeiten und starker körperlicher Aktivität.

Narkose

Fenoterol 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 wird (Klingler et al., 2005). Allgemein wird empfohlen, eine Lokalanästhesie einer Vollnarkose, soweit möglich, vorzuziehen, bezüglich der Wahl der Narkotika vorzugehen wie beim Vorliegen einer malignen Hyperthermie und eine Hypothermie zu vermeiden (van den Bersselaar et al., 2022).

Vorgehen bei intensivpflichtigen Patienten/Patientinnen mit myotonen Muskelerkrankungen

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

Atemtherapie und nicht invasive Heimbeatmung

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

5 Versorgungskoordination

Bei den myotonen Dystrophien sollte initial nach Möglichkeit eine stationäre Abklärung zur Erfassung des gesamten Spektrums der multisystemischen Beteiligung durchgeführt werden. Dies ist die Grundlage für eine optimale weitere ambulante Versorgung. Bei nicht dystrophischen Myotonien kann in besonders schweren Fällen eine stationäre Abklärung notwendig sein. Eine diagnostische Abklärung ist durch erfahrene Ärztinnen und 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. bei 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 sollte in zertifizierten Muskelzentren erfolgen.