

# Myotone Dystrophien, nichtdystrophe Myotonien und periodische Lähmungen

Abgesehen von Studien zur Wirkung von Kreatin-Monohydrat bei myotoner Dystrophie Typ 1 und 2 (DM1 und DM2), Modafinil bei DM1 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. Dichlorphenamid wurde aus produktionstechnischen Gründen vom Markt genommen, so dass verfügbare Carboanhydratasehemmer nicht direkt damit verglichen werden können.

Mexiletin steht derzeit in Deutschland nur noch als nichtretardiertes Präparat, Tocainid ist nicht mehr erhältlich. In der Schweiz und Österreich stehen weder Mexiletin noch Tocainid zur Verfügung. Mexiletin ist bei den myotonen Muskelerkrankungen einschließlich der myotonen Dystrophien das effektivste Medikament zur Behandlung der Myotonie (Kwiecinski et al. 1992) (1). Bei den Natriumkanalerkrankungen gibt es je nach Mutation unterschiedliche Empfehlungen (Mohammadi et al., 2005; Alfonsi et al., 2007).

Kausale Therapieansätze sind vor allem bei den myotonen Dystrophien Gegenstand aktueller Forschung.

Die wichtigsten Behandlungsempfehlungen für die myotonen Dystrophien sind nachfolgend zusammengefasst:

- 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 (Harper et al. 2004, Lazarus et al. 2002) **(A)**
- Modafinil zur Behandlung einer Hypersomnie (Hinweise auf positive Effekte in Bezug auf die Tagesmüdigkeit bei DM1 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 nur bei stark ausgeprägter Myotonie unter Berücksichtigung der kardialen Situation (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)**

Für die nichtdystrophen Myotonien gelten folgende Empfehlungen:

- 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 Paramyotonie (**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), Paramyotonie und Myotonia permanens (**A**), nach molekulargenetischer Diagnostik

Bei den Periodischen Lähmungen sind folgende Empfehlungen zu beachten:

- 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**), Kalzium-Glukonat i.v. (**B**), Thiazid-Diuretika (**B**), Inhalation eines  $\alpha$ -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**)

← **Formatiert:** Nummerierung und Aufzählungszeichen

## Myotone Dystrophien

### Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1/Curschmann-Steinert-Erkrankung)

#### **Allgemeines**

Die myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) ist die häufigste Muskelerkrankung des Erwachsenenalters in Europa (Prävalenz ca. 5.5/100.000). 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 Repeatexpansion in einem nichttranslatierten Genabschnitt auf Chromosom 19q (DM1) bzw. 3q (DM2) zugrunde. Prä-mRNA Transkripte dieser Repeatexpansionen 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-Repeatexpansion abhängt. Bei kurzer Repeatexpansion ist die klinische Symptomatik meist nur mild ausgeprägt. Je länger die Repeatexpansion 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 fazialen Muskulatur mit Facies myopathica
- Später auch proximale Extremitätenmuskeln betroffen

### **Extramuskuläre Symptome**

- Katarakt in der hinteren Linsenkapsel, „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-Expansionen 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 DM1, 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 DM1 tritt fast ausschließlich bei Vererbung durch symptomatische Mütter, sehr selten auch bei Vererbung durch betroffene Väter auf. Genetisch liegen Repeat-Expansionen > 1000 Repeats zugrunde.

## **Diagnostik**

### **Obligat**

- CK, Transaminasen, einschließlich der GGT, Blutzucker, HBA1C, 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 z. A. 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 Statuserhebung, 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 entgegen zu wirken (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) (↑↑).
- 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 (Harper et al. 2004, Lazarus et al. 2002) (↑↑).
- Bei Hypersomnie, die sich vor allen Dingen in fortgeschrittenen Stadien entwickeln kann, wurde die Wirksamkeit von Modafinil (200–400 mg täglich) in einer offenen Studie nahe gelegt (Damian et al. 2001) (↑↑), in neueren Studien jedoch nicht bestätigt (Wintzen et al. 2007) (↓↓↓).

## **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 (DM2/PROMM)**

### **Allgemeines**

Bei der myotonen Dystrophie Typ 2 (DM2) 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. 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**

s. Abschnitt DM1.

## **Klinische Symptomatik**

Es handelt sich um eine multisystemische Erkrankung mit muskulären und extramuskulären Manifestationen. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel milder als bei der DM1. 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 DM1
- 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 DM1
- Diabetes mellitus (vermutlich Insulinresistenz)
- Kognitive Einschränkungen: mentale und kognitive Einschränkungen sind bei PROMM/DM2 selten (ca. 1%)
- Kongenitale Form nicht bekannt.

## **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 sind hingegen ausgeprägte körperliche Erschöpfungszustände typisch. Die Myalgien sind oft therapierefraktär. Bei einigen Patienten hat eine Behandlung mit Gabapentin bis zu 4 x 400 mg, Diclofenac 2 x 50 mg oder auch Kreatin 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 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 Ruhemembranpotential 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. 1:400.000.

## **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, oder auch Missense-Mutationen im Chloridkanal 1-(CLCN1)-Gen. Bisher wurden über 30 Nonsense- oder Missense-Mutationen identifiziert (Lehmann-Horn et al. 2004).

## **Klinische Symptomatik**

- Prävalenz ca. 1:25.000
- 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 schwächlich ausgeprägt
- Dagegen Bein- und Glutealmuskulatur eher hypertroph (disproportionierte Figur)
- 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 ausgeprägtesten) 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 2fache erhöht
- EMG-Untersuchung zum Nachweis myotoner Entladungsserien
- Molekulargenetische Diagnostik bei DD Natriumkanalmyotonie und anschließende genetische Beratung

### **Fakultativ**

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

## **Indikation zur Therapie**

Im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik oder beruflich/sozial erwünschte Symptombefreiheit

## **Therapie**

- **1. Wahl:** Mexiletin (Mexilitil mite 2–3 x 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 (Kwiecinski et al. 1992) (↑) (Ricker 2003) (Heatwole u. Moxley, 2007) (**A**).

### **Cave:**

Kardiale Reizleitungsstörungen!

- **2. Wahl:** Carbamazepin (z. B. Tegretal ret. bis zu 3 x 200 mg) oder Phenytoin (z.B. Phenhydan 3 x 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**

**Feneterol** (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 wird (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 Na<sub>v</sub>1.4.

### Pathophysiologie

Bei den Natriumkanalmyotonien kommt es zu einer gestörten Inaktivierung der Natriumkanäle, wobei zwei 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).

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 Aktionspotentiale 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 Myotonie und nachfolgende, mehrere Stunden anhaltende Schwäche.

### Ätiologie und Pathophysiologie: s.o.

### Klinische Symptomatik

- Symptomatik besteht von Geburt an und bleibt im Laufe des Lebens konstant
- In einigen Familien ab der Adoleszenz hyperkaliämische periodische Lähmungen
- Prädilektion der Myotonie: Augenlidmuskulatur, Augenmuskeln, Gesicht, Hals, obere Extremitäten (vor allem distal) und untere Extremitäten
- Paradoxe Myotonie: Zunahme der Myotonie durch repetitive Bewegungen, Verschlechterung der bewegungsinduzierten Myotonie 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 i. R. von Narkosen oder 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 Faustschlussmyotonie, Perkussionsmyotonie oder auffälliger „Treppentest“ (zur Demonstration der Myotonie der Beinmuskulatur beim Treppensteigen). Bei mehrfachem forcierten Augenschluss zunehmende Verlangsamung der Lidöffnung (paradoxe Myotonie), 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 2fache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik wegen mutationsabhängiger Therapieempfehlung

### **Fakultativ**

Genetische Beratung, Muskelbiopsie in unklaren Fällen

## **Indikation zur Therapie**

Im Alltag beeinträchtigende myotone Symptomatik und kälteinduzierte Lähmungsattacken, beruflich/sozial erwünschte Symptombefreiheit.

## **Therapie**

- **1. Wahl:** Je nach Mutation Mexiletin (3 x 100 mg bis maximal 3 x 200 mg Mexitil®) (z.B. bei R1448H/C/P; Mohammadi et al., 2005), Propafenon (z.B. Rytmonorm® 2 x 150 mg bis 2 x 300 mg) oder Flecainid (z.B. Tambocor® (D) oder Aristocor (A) 2 x 50 mg bis 2 x 100 mg) (z.B. bei T1313M; 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 x 200 mg Mexitil mite. Damit kann 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 x 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: s.o.**

### **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) 2–4 x 500 mg (Heatwole u. Moxley, 2007)

### **Myotonia permanens**

Ausgeprägteste 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 min nach Beendigung körperlicher Tätigkeit mit
- Nachweis myotoner Entladungsserien bei normaler Temperatur
- Bestimmung der CK und der Transaminasen. Die CK ist häufig mehr als um das 2Fache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik und nachfolgend Erklärung des Befundes

#### **Fakultativ**

- Muskelbiopsie bei unklarem molekulargenetischen 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

### **Indikation zur Therapie**

Im Alltag subjektiv beeinträchtigende myotone Symptomatik, beruflich/sozial erwünschte Symptommfreiheit, Atemnotattacken.

## **Therapie der kaliumsensitiven Myotonien**

- 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 x 200 mg oder Propafenon (z.B. Rytmonorm® 2 x 150 mg bis 2 x 300 mg) oder Flecainid (z.B. Tambocor® (D) oder Aristocor (A) 2 x 50 mg bis 2 x 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 x 200 mg), NW s.o. (**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 Na<sub>v</sub>1.4.

### **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 M. 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
- Vereinzelte Attacken 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 0,5-2 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 (T704M) 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 2fache 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 molekulargenetischen Befund

## **Therapie**

### **In der Attacke**

- Koupierung einer Schwächeattacke durch leichte körperliche Betätigung oder Kohlenhydratzufuhr (2 g Glukose/kg KG) bei einigen Patienten möglich (**B**).
- Im Anfall Inhalation eines  $\alpha$ -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-Rott u. Lehmann-Horn, 2007). Thiaziddiuretika (25–50 mg) zur Senkung des Kaliumspiegels (**A**), Acetazolamid (Diamox 2 x 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 Kaliumspiegels i. S. (Kaliumspiegel sollte 3,0 mmol/l nicht unterschreiten, Natriumwert sollte über 135 mmol/l liegen) (**A**). **2. Wahl:** Acetazolamid 2–4 x 250 mg täglich je nach Verträglichkeit. Ein permanent niedrig-normaler bis leicht erniedrigter K-Spiegel 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 Dysmorphien 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 z.B. durch ein Conn-Syndrom verursachten Hypokaliämie meist zurückbildet.

## Familiäre hypokaliämische periodische Paralyse

### Ätiologie

Punktmutationen meist im CACNA1S Gen auf Chromosom 1q31-32 für den muskulären L-Typ Kaliumkanal Cav1.1 oder weniger häufig im SCN4A Gen für den muskulären Natriumkanal Na<sub>v</sub>1.4 (Fontaine et al., 1994; Jurkat-Rott et al. 1994, Jurkat-Rott et al. 2000; Sternberg et al. 2001; Carle et al. 2006).

### Pathophysiologie

### Klinische Symptomatik

- Manifestation meist in der Adoleszenz, bei schwerer Verlaufsform oder im Rahmen von Infekten auch früher
- Vereinzelt 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 2fache erhöht.
- Molekulargenetische Diagnostik in *SCN4A* und *KCNJ2* (DD: hypokaliämische 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 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 x 250 mg/d) oder Dichlorphenamid (Tawil et al. 2000), das nur noch in Italien als Antidrasil<sup>®</sup> 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-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). Diagnostik

## 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.

## Obligat

- EKG-Untersuchungen (in Ruhe, bei Belastung und Langzeitableitung)
- kardiologische Abklärung (Echo)
- 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 molekulargenetischen Befund

## 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 x 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 beta-Blockern 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 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 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/](http://www.dgm.org/)

Gene Test Reviews

<http://www.genetests.org>

Myotonic Dystrophy, International Webpage, Frankreich

[www.umd.necker.fr/myotonic'dystrophy.html](http://www.umd.necker.fr/myotonic'dystrophy.html)

The Muscular Dystrophy Campaign, Großbritannien

[www.muscular-dystrophy.org/](http://www.muscular-dystrophy.org/)

Muscular Dystrophy Association, USA

[www.mdausa.org/](http://www.mdausa.org/)

Neuromuscular Disease Center, USA

[www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/)

GeneClinics, USA

[www.geneclinics.org/](http://www.geneclinics.org/)

National Center for Biotechnology Information, USA

[www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Myotonic.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Myotonic.html)

Mendelian Inheritance in Man Catalogue, USA

[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/)

National Library of Medicine, PubMed, USA

[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/)

[www.channelopathies.com](http://www.channelopathies.com)

## **Humangenetische Diagnostik für myotone Dystrophien (DM1 und DM2)**

Dr. W. Kress, Humangenetisches Institut der Universität Würzburg, Am Hubland, 97084 Würzburg, 0931/8884064

Prof. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie, Albert-Einstein-Allee 11, Universität Ulm, 89081 Ulm, Tel.: 0731/5023250, Fax: 0731/5023260

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 (DM1 und DM2)

Department für Med. Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Sektion für Klinische Genetik  
Medizinische Universität Innsbruck, Schöpfstr. 41, A-6020 Innsbruck (DM1)

## **Humangenetische Diagnostik für Chloridkanal (CLCN1)-Mutationen**

Prof. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie, Albert-Einstein-Allee 11, Universität Ulm, 89081 Ulm, Tel.: 0731/5023250, Fax: 0731/5023260

Prof. M.C. Koch, Institut für Humangenetik, Universität Marburg, Bahnhofstr. 7, 35037 Marburg  
Zentrum für Theoretisch-Klinische Medizin II, Institut für Humangenetik  
Medizinische Universität Graz, Harrachgasse 21/8, A-8010 Graz

## **Humangenetische Diagnostik für Natriumkanal-Myotonien und periodische Lähmungen**

Prof. F. Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie, Albert-Einstein-Allee 11, Universität Ulm, 89081 Ulm, Tel.: 0731/5023250, Fax: 0731/5023260

Natriumkanal-(SCN4A)-Mutationen (PC, PAM, HyperPP, NormoPP)

Hypokaliämische periodische Paralyse (Kalziumkanal [CACNA1S]- und Natriumkanal [SCN4A]-Mutationen)

Andersen-Tawil-Syndrom (Kaliumkanal [KCNJ2]-Mutationen)

## **Expertengruppe**

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

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

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

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

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

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

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

**Federführend:** *PD Dr. C. Schneider-Gold, Neurologische Klinik St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität Bochum Tel.: 0234/509-2410*

[e-mail: c.schneider-gold@med.uni-goettingen.de](mailto:c.schneider-gold@med.uni-goettingen.de)

## Literatur

1. Alfonsi, E., I.M. Merlo, M. Tonini, S. Ravaglia, R. Brugnoli, A. Gozzini, A. Moglia (2007): Efficacy of propafenone in paramyotonia congenita. *Neurology* 68, 1080-1081.
2. Andelfinger, G., A.R. Tapper, R.C. Welch, C.G. Vanoye, A.L. George Jr, D.W. Benson (2002): KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 71, 663-668.
3. Annane, D., D.H. Moore, P.R. Barnes, R.G. Miller (2006): Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD003218.
4. Becker, P. E. (1977): *Myotonia and syndromes associated with myotonia*. Thieme, Stuttgart.
5. Carle, T., L. Lhuillier, S. Luce, D. Sternberg, O. Devuyt, B. Fontaine, N. Tabti (2006): Gating defects of a novel Na<sup>+</sup> channel mutant causing hypokalemic periodic paralysis. *Biochem Biophys Res Commun* 348, 653-661.
6. Damian, M. S., A. Gerlach, F. Schmidt, E. Lehmann, H. Reichmann (2001): Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 56, 794-796.
7. Fontaine, B., J.M. Vale Santos, K. Jurkat-Rott, J. Reboul, E. Plassart, C.S. Rime, A. Elbaz, R. Heine, J. Guimaraes, J. Weissenbach, N. Baumann, M. Fardeau, F. Lehmann-Horn (1994): Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *Nature Genetics* 6, 267-272.
8. Griggs, R. C., J. R. Mendell, R. G. Miller (1995): *Evaluation and treatment of myopathies*. F. A. Davis, Philadelphia.
9. Harper, P. (2001): *Myotonic Dystrophy*. W. B. Saunders, London.
10. Harper, P., D. G. Monckton (2004): *Myotonic dystrophy*. In: *Myology*, Engel, A. G., C. Franzini-Armstrong (Hrsg.). Mc Graw-Hill, New York, 3. Auflage.
11. Harper, P. S., B. van Engelen, B. Eymard, D. E. Wilcox (Hrsg.; 2004): *Myotonic dystrophy: present management, future therapy*. Oxford University Press, Oxford.
12. Heatwole, C.R., R. T. Moxley 3rd. (2007): The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics* 4, 238-251.
13. Ikeda, K., Y. Iwasaki, M. Kinoshita, D. Yabuki, O. Igarashi, Y. Ichikawa et al. (2002): Acetazolamide-induced weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Internal Medicine Journal* 41, 743-745.
14. Junker, J., W. Haverkamp, E. Schulze-Bahr, L. Eckardt, W. Paulus, R. Kiefer (2002): Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. *Neurology* 59, 466.
15. Jurkat-Rott, K., F. Lehmann-Horn (2007): Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics* 4, 216-224.
16. Jurkat-Rott, K., F. Lehmann-Horn (2005): Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest* 115, 2000-2009.
17. Jurkat-Rott, K., F. Lehmann-Horn, A. Elbaz, R. Heine, R.G. Gregg, K. Hogan, P. Powers, P. Lapie, J.E. Vale-Santos, J. Weissenbach, B. Fontaine (1994): A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 3, 1415-1419.
18. Jurkat-Rott, K., N. Mitrovic, C. Hang, A. Kuzmenkin, P. Iaizzo, J. Herzog, H. Lerche, N. Nicole, J. Vale-Santos, D. Chauveau, B. Fontaine, F. Lehmann-Horn (2000): Voltage sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 9549-9554.
19. Klingler, W., F. Lehmann-Horn, K. Jurkat-Rott K. (2005): Complications of anesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disord* 15, 195-206.
20. Koch, M.C., K. Steinmeyer, C. Lorenz, K. Ricker, F. Wolf, M. Otto, B. Zoll, F. Lehmann-Horn, K.H. Grzeschik, T.J. Jentsch (1992): The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 257, 797-800.
21. Kwiecinski, H., B. Ryniewicz, A. Ostrzycki (1992): Treatment of myotonia with anti arrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 86, 371-375.
22. Lazarus, A., J. Varin, D. Babuty, F. Anselme, J. Coste, D. Duboc (2002): Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing. *J. Am Coll Cardiol* 40, 1645-1652.
23. Lehmann-Horn, F., R. Rüdell, K. Jurkat-Rott (2004): Nondystrophic myotonias and periodic paralysis. In: *Myology*, Engel, A. G., C. Franzini-Armstrong (Hrsg.). Mc Graw-Hill, New York, 3. Auflage.
24. Lindeman, E., P. Leffers, F. Spaans, J. Drukker, J. Reulen, M. Kerckhoffs, A. Koke (1995): Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch. Phys Med Rehabil* 76, 612-620.
25. Liquori, C. L., K. Ricker, M. L. Moseley et al. (2001): Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 293, 864-867.

26. Mohammadi, B., K. Jurkat-Rott, A.K. Alekov, R. Dengler, J. Bufler, F. Lehmann-Horn (2005): Preferred mexiletine block of human sodium channels with IVS4 mutations and its pH-dependence. *Pharmacogenet Genomics* 15, 235-244.
27. Plaster, N.M., R. Tawil, M. Tristani-Firouzi, S. Canun, S. Bendahhou, A. Tsunoda, M.R. Donaldson, S.T. Iannaccone, E. Brunt, R. Barohn, J. Clark, F. Deymeer, A.L. George Jr, F.A. Fish, A. Hahn, A. Nitu, C. Ozdemir, P. Serdaroglu, S.H. Subramony, G. Wolfe, Y.H. Fu, L.J. Ptacek (2001): Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 105, 511-519.
28. Pusch, M., K. Steinmeyer, M.C. Koch, T.J. Jentsch (1995): Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the ClC-1 chloride channel. *Neuron* 15, 1455-1463.
29. Ranum, L. P. W., P. F. Rasmussen, K. A. Benzow, K. D. Koop, J. W. Day (1998): Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus (DM2). *Nature Genet* 19, 196-198.
30. Ricker, K., M. C. Koch, F. Lehmann-Horn, D. Pongratz, M. Otto, R. Heine, R. T. Moxley 3rd (1994): Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 44, 1448-1452.
31. Ricker, K. (2003): Muscle ion channel myotonia. In: *Neurological Disorders. Course and treatment.* Brandt, L., R. Caplan, J. Dichgans, H. C. Diener, C. Kennard (eds.). Elsevier Science, USA.
32. Ricker, R., R. T. Moxley, R. Heine, F. Lehmann-Horn (1994): Myotonia fluctuans, a third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol* 51, 1095-1102.
33. Rosenbaum, H. K., J. D. Miller (2002): Malignant hyperthermia and myotonic disorders. *Anesthesiol Clin North America* 20, 623-664.
34. Rüdél, R., K. Ricker, F. Lehmann-Horn (1988): Transient weakness and altered membrane characteristic in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle Nerve* 11, 202-211.
35. Schneider-Gold, C., M. Beck, C. Wessig, A. George, H. Kele, K. Reiners, K. V. Toyka (2003): Creatine monohydrate in DM2/PROMM. A double blind placebo-controlled clinical study. *Neurology* 60, 500-502.
36. Schoser, B.G.H. (2007): *Myotone Dystrophien – Phänotypen, Pathogenese, Diagnostik, und Therapie.* *Nervenheilkunde* 26, 74-78.
37. Sternberg, D., T. Maisonobe, K. Jurkat-Rott, S. Nicole, E. Launay, D. Chauveau, N. Tabti, F. Lehmann-Horn, B. Hainque, B. Fontaine (2001): Hypokalemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain* 124, 1091-1099
38. Tawil, R., M.P. McDermott, R. Brown Jr, B.C. Shapiro, L.J. Ptacek LJ, P.G. McManis, M.C. Dalakas, S.A. Spector, J.R. Mendell, A.F. Hahn, R.C. Griggs (2000): Randomized trials of dichlorophenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. *Ann Neurol* 47, 46-53.
39. Tawil, R., L.J. Ptacek, S.G. Pavlakis, D.C. DeVivo, A.S. Penn, C. Ozdemir, R.C. Griggs (1994): Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol* 35, 326-330.
40. Udd, B., G. Meola, R. Krahe, C. Thornton, L. Ranum, G. Bassez, W. Kress, B.G.H. Schoser, R. Moxley (2006): *DM2/PROMM and other myotonic dystrophies – report of the 140th ENMC workshop with guidelines on management.* *Neuromuscul Disord* 16, 403-413.
41. Tamopolsky, M., D. Mahoney, T. Thompson, H. Naylor, T. J. Doherty (2004): Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass or phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 29, 51-58.
42. Trip, J., G. Drost, B. G. Van Engelen, C. G. Faber (2006): Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD004762.
43. van der Kooi, E.L., E. Lindeman, I. Riphagen (2005): Strength training and aerobic exercise for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1. CD003907.
44. van der Mech'e, F.G.; J.M. Boogaard, B. van den Berg B (1986). Treatment of hypersomnia in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. *Muscle Nerve* 9:541-544.
45. Venance S.L., S.C. Cannon, D. Fialho, B. Fontaine, M.G. Hanna, L.J. Ptacek, M. Trist, R. tawil, R.C. Griggs and the CINCH investigators (2006). The primary periodic paralyses: Diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 129:8-17.
46. Vicart, S., D. Sternberg, E. Fournier, F. Ochsner, P. Laforet, T. Kuntzer, B. Eymard, B. Hainque, B. Fontaine (2004): New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology* 63, 2120-2127.
47. Walter, M. C., P. Reichl, H. Lochmüller, R. Kohnen, B. Schlotter, H. Hautmann, E. Dunkl, D. Pongratz, W. Müller-Felber (2002): Creatine monohydrate in myotonic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Neurol* 249, 1717-1722.
48. Weber, M.-A., S. Nilles-Vallespin, M. Essig, K. Jurkat-Rott, H. U. Kauczor, F. Lehmann-Horn (2006): Muscle Na<sup>+</sup>-channelopathies: MRI detects intracellular <sup>23</sup>Na accumulation during episodic weakness. *Neurology* 67, 1151-1158.

49. Wintzen A.R., G.J. Lammers, J.G. van Dijk (2007): Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy: a double blind placebo controlled cross-over study. *J Neurol* 254: 26-28.