

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 Haftungsbefreiung 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), Natriumoxybat (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) 2–4x 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 Stuserhebung
- Durchführung einer neuropsychologischen Leistungstestung und eines Kernspintomogramms des Gehirns mit der Frage nach einer zerebralen Beteiligung
- Bestimmung der Immunglobuline im Serum als ergänzender serologischer Parameter (bei ca. 50% der Patienten/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 Paralysen

Obligat

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

6 Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular via AWMF-Onlineportal, Stand 2023, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt bei den Koordinatoren/Koordinatorinnen bzw. über das Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinatorin Frau Prof. Schneider-Gold und Koordinator Herr PD Dr. Frank Weber, ihre Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharma- und Medizingeräteindustrie, der Verlage und Gesellschaften oder zu mithilfe von Drittmitteln aus staatlicher Förderung entstandenen Produkten, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachterinteressen zu Produkten der Pharma- und Medizingeräteindustrie oder der Verlage und Gesellschaften, die in der Leitlinie besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur Leitlinie; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der Leitlinie behandelt wird. Die Relevanz der Beziehung kann allerdings gesondert innerhalb der LL-Gruppe zur Diskussion gestellt werden, sie muss nicht zwingend als „hoch“ gewertet werden.

Ergebnisse

Bei sieben Mitwirkenden wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, weshalb hier keine Enthaltungen erforderlich waren.

Bei der Koordinatorin wurden moderate Interessenkonflikte hinsichtlich nicht dystropher Myotonien (Lupin, Hormosan) gesehen. Sie hat sich daher zum Kapitel „Nicht dystrophe Myotonien“ enthalten bzw. daran nicht mitformuliert. Außerdem wurde ein Ko-Koordinator ohne Interessenkonflikte hinzugezogen.

Bei einer Mitwirkenden wurden Beratungen und Ad-Boards für die Firmen Lupin und Hormosan als moderat gewertet. Auch sie hat keine Formulierungen am Kapitel „Nicht dystrophe Myotonien“ vorgenommen bzw. sich dazu enthalten.

Die 50%-Regel der DGN, d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

7 Finanzierung der Leitlinie

Alle Mitglieder der Leitliniengruppen waren ehrenamtlich tätig. Für die Erstellung der Leitlinie standen keine finanziellen Mittel zur Verfügung.

8 Methodik der Leitlinienentwicklung

8.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitliniengruppe setzt sich aus Experten/Expertinnen auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen zusammen, die teilweise Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sind. Zusätzlich sind mit Frau Dr. Nagy und Frau Prof. Rudnik-Schöneborn Expertinnen der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) und der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) hinzugezogen worden.

8.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

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

8.3 Verfahren zur Konsensfindung

Die Leitlinie wurde im Rahmen eines modifizierten Delphi-Verfahrens erstellt. Die Konsensbildung erfolgte im Rahmen einer Telefonkonferenz aller Autoren/Autorinnen und per E-Mail. Diese Leitlinie ist von der Steuergruppe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

9 Abkürzungen

CAI = Carboanhydraseinhibitor

CTG = Cytidin, Thymidin, Guanosin

CCTG = Cytidin, Cytidin, Thymidin, Guanosin

DM1 = myotone Dystrophie Typ 1

DM2 = myotone Dystrophie Typ 2

PAM = Potassium aggravated myotonia

PP = Periodische Paralyse

PROMM = Proximale myotone Myopathie

SCNA4 = Sodium channel, voltage gated, type IV, alpha subunit

KCNJ2 = Potassium channel, inwardly rectifying, type J, member 2

Literatur

1. Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, Kottorp A, Ansved T, Kierkegaard M. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1-a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil.* 2013;35(21):1798-807.
2. Alfonsi E, Merlo IM, Tonini M, Ravaglia S, Brugnoli R, Gozzini A, Maglia A. Efficacy of propafenone in paramyotonia congenita. *Neurology* 2007;68:1080-1081.
3. Anderson G, Hedermann G, Witting N, Duno M, Andersen H, Vissing J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain* 2017;140:2295-2305.
4. Annane D, Moore DH, Barnes PR, Miller RG. Psychostimulants for hypersomnia excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD 003218.
5. Arnold WD, Klink D, Sanderson A, Hawash AA, Bartlett A, Novak KR, Rich MM, Kissel JT. Open-label trial of ranolazine for the treatment of myotonia congenita. *Neurology* 2017;89:710-713.
6. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, Moxley R 3rd, Pandya S, Rogers MT, Simpson E, Angeard N, Bassez G, Berggren KN, Bhakta D, Bozzali M, Broderick A, Byrne JLB, Campbell C, Cup E, Day JW, De Mattia E, Duboc D, Duong T, Eichinger K, Ekstrom AB, van Engelen B, Esparis B, Eymard B, Ferschl M, Gadalla SM, Gallais B, Goodglick T, Heatwole C, Hilbert J, Holland V, Kierkegaard M, Koopman WJ, Lane K, Maas D, Mankodi A, Mathews KD, Monckton DG, Moser D, Nazarian S, Nguyen L, Nopoulos P, Petty R, Phetteplace J, Puymirat J, Raman S, Richer L, Roma E, Sampson J, Sansone V, Schoser B, Sterling L, Statland J, Subramony SH, Tian C, Trujillo C, Tomaselli G, Turner C, Venance S, Verma A, White M, Winblad S. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurology Clinical Practice.* 2018 Dec;8(6):507-520.
7. Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugalo H, Gourlay-Chu ML, Le Corvoisier P, Peschanski M. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain.* 2018 Oct;141(10):2855-2865.
8. Beauchesne W, Savard C, Côté-Hamel M, Poliquin É, Gagné-Ouellet V, Gagnon C, Tremblay K. Characterization of cannabis use by patients with myotonic dystrophy type 1: A pilot study. *Neuromuscular Disorders.* 2021 Mar;31(3):226-231.
9. Boentert M, Cao M, Mass D, De Mattia E, Falcier E, Goncalves M, Holland V, Katz SL, Orlikowski D, Sannicolò G, Wijkstra P, Hellerstein L, Sansone VA. Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *Respiration.* 2020;99(4):360-368.
10. Cannon SC. Voltage-sensor mutations in channelopathies of skeletal muscle. *J Physiol.* 2010; 1;588:1887-95.
11. Carle T, Lhuillier L, Luce S, Sternberg D, Devuyst O, Fontaine B, Tabti N. Gating defects of a novel Na⁺ channel mutant causing hypokalemic periodic paralysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:653-661.
12. De Antonio M, Dogan C, Daidj F, Eymard B, Puymirat J, Mathieu J, Gagnon C, Katsahian S; Filnemus Myotonic Dystrophy Study Group; Hamroun D, Bassez G. The DM-scope registry: a

- rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 3;14(1):122. doi: 10.1186/s13023-019-1088-3
13. Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:794-796.
 14. Dupont C, Denman KS, Hawash AA, Voss AA, Rich MM. Treatment of myotonia congenita with retigabine in mice. *Experimental Neurology.* 2019 May;315:52-59.
 15. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, Vicart S, Laforet P, Eymard B, Willer JC, Tabti N, Fontaine B. Electromyography guides towards subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol.* 2004;55(5):650-61.
 16. García-Puga M, Saenz-Antoñanzas A, Matheu A, López de Munain A. Targeting Myotonic Dystrophy Type 1 with Metformin. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 Mar;23(5):2901.
 17. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol* 2004;61:1938-1942.
 18. Giacobbe A, Subramony S, Chuquilin M. Pain as a significant symptom in patients with periodic paralysis-A cross-sectional survey. *Muscle & Nerve.* 2021 Jun;63(6):897-901.
 19. Ghovanloo MR, Choudhury K, Bandaru TS, Fouda MA, Rayani K, Rusinova R, Phaterpekar T, Nelkenbrecher K, Watkins AR, Poburko D, Thewalt J, Andersen OS, Delemotte L, Goodchild SJ, Ruben PC. Cannabidiol inhibits the skeletal muscle Nav1.4 by blocking its pore and by altering membrane elasticity. *Journal of General Physiology.* 2021 May;153(5):e202012701.
 20. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic Abnormalities and Sudden Death in Myotonic Dystrophy Type 1. *N Engl J Med* 2008; 358:2688-2693.
 21. Heatwole C, Luebke E, Rosero S, Eichinger K, Martens W, Hilbert J, Dekdebrun J, Dilek N, Zizzi C, Johnson N, Puwanant A, Tawil R, Schifitto G, Beck CA, Richeson JF, Zareba W, Thornton C, McDermott MP, Moxley R 3rd. Mexiletine in Myotonic Dystrophy Type 1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurology.* 2021 Jan;96(2):e228-e240.
 22. Heatwole CR, Moxley RT 3rd. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics* 2007;4:238-251.
 23. Hilton-Jones D, Bowler M, Lochmueller H, Longman C, Petty R, Roberts M, Rogers M, Turner C, Wilcox D. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1 – the patients' perspective. *Neuromuscul Disord* 2012;22:597-603.
 24. Ho G, Carey KA, Cardamone M, Farrar MA. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood.* 2019 Jan;104(1):48-52.
 25. Holm-Yildiz S, Krag T, Witting N, Duno M, Soerensen T, Vissing J. Vacuoles, Often Containing Glycogen, Are a Consistent Finding in Hypokalemic Periodic Paralysis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2020 Oct;79(10):1127-1129.
 26. Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M, Yabuki D, Igarashi O, Ichikawa Y, Satoyoshi E. Acetazolamide-induced weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Inter Med J* 2002;41:743-745.
 27. Jack Puymirat, Jean-Pierre Bouchard, Jean Mathieu. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic

- dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial. 2012 May;34(5):1103-11. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.03.060.
28. Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, Newcomb T, Imburgia C, Dunn D, Duval B, Feldkamp ML, Weiss RB. Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology*. 2021 Feb 16;96(7):e1045-e1053.
 29. Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, Ashizawa T, Berggren KN, Marini-Bettolo C, Duong T, Ekström AB, Sansone V, Tian C, Hellerstein L, Campbell C. Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurology Clinical Practice*. 2019 Oct;9(5):443-454.
 30. Junker J, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Paulus W, Kiefer R. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. *Neurology* 2002;59:466.
 31. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest* 2005;115:2000-2009.
 32. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics* 2007;4:216-224.
 33. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg RG, Hogan K, Powers PA, Lapie P, Vale-Santos P, Weissenbach J, Fontaine B. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 1994;3:1415-1419.
 34. Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kuzmenkin A, Iazzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole S, Vale-Santos J, Chaveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F. Voltage sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9549-9554.
 35. Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M, Guo XH, Holzherr BD, Paczulla A, Nordsborg N, Joechle W, Lehmann-Horn F. K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:4036-41.
 36. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, van Engelen BG, Schwartz M, Scheffer H. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *European Journal of Human Genetics*. 2012 Dec;20(12):1203-8.
 37. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disord* 2005;15:195-206.
 38. Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, Zoll B, Lehmann-Horn F, Greschik KH, Jentsch TJ. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 1992;257:797-800.
 39. Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology*. 2014 Mar;82(12):1058-64.
 40. Kwiecinski H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with anti-arrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992;86:371-375.

41. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1645-1652.
42. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:612-620.
43. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-867.
44. Logigian E. The long exercise test: New insights on an old technique. *Muscle & Nerve*. 2022 May;65(5):495-497.
45. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th, McDermott MP, Dilek N, Wiegner AW, Pearson AT, Barbieri CA, Annis CL, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2010;23:466-476.
46. Mantegazza M, Cestèle S, Catterall WA. Sodium channelopathies of skeletal muscle and brain. *Physiological Reviews*. 2021 Oct;101(4):1633-1689.
47. Matthews E, Portaro S, Ke Q, Sud R, Haworth A, Davis MB, Griggs RC, Hanna MG. Acetazolamide efficacy in hypokalemic periodic paralysis and the predictive role of genotype. *Neurology* 2011;77:1960-1964.
48. Matthews E, Holmes S, Fialho D. Skeletal muscle channelopathies: a guide to diagnosis and management. *Practical Neurology*. 2021 Jun;21(3):196-204.
49. McNally EM, Mann DL, Pinto Y, Bhakta D, Tomaselli G, Nazarian S, Groh WJ, Tamura T, Duboc D, Itoh H, Hellerstein L, Mammen PPA. Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Feb;9(4):e014006.
50. Mi W, Wu F, Quinonez M, DiFranco M, Cannon SC. Recovery from acidosis is a robust trigger for loss of force in murine hypokalemic periodic paralysis. *Journal of General Physiology*. 2019 Apr;151(4):555-566.
51. Montagnese F, Stahl K, Wenninger S, Schoser B. A role for cannabinoids in the treatment of myotonia? Report of compassionate use in a small cohort of patients. *Journal of Neurology*. 2020 Feb;267(2):415-421.
52. Montagnese F. Current Treatment Options for Patients with Myotonic Dystrophy Type 2. *Current Treatment Options in Neurology* volume 23. 2021;Article number: 31.
53. Montagnese F, Schoser B. New developments in myotonic dystrophies from a multisystemic perspective. *Current Opinion in Neurology*. 2021 Oct;34(5):738-747.
54. Mousele C, Matthews E, Pitceathly RDS, Hanna MG, MacDonald S, Savvatis K, Carr A, Turner C. Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine in Myotonic Dystrophy Types 1 and 2. *Neurology Clinical Practice*. 2021 Oct;11(5):e682-e685.
55. Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, Daidj F, Glennon J, Cumming S, Littleford R, Monckton DG, Lochmüller H, Catt M, Faber CG, Hapca A, Donnan PT, Gorman G, Bassez G, Schoser B, Knoop H, Treweek S, van Engelen BGM; OPTIMISTIC consortium. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue

- with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial. *Lancet Neurology*. 2018 Aug;17(8):671-680.
56. Pascual-Gilabert M, Artero R, López-Castel A. The myotonic dystrophy type 1 drug development pipeline: 2022 edition. *Drug Discovery Today*. 2023 Mar;28(3):103489.
57. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir21 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-519.
58. Pusch M, Steinmeyer K, Koch MC, Jentsch TJ. Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the CIC-1 chloride channel. *Neuron* 1995;15:1455-1463.
59. Quiñonez M, DiFranco M, Wu F, Cannon SC. Retigabine suppresses loss of force in mouse models of hypokalaemic periodic paralysis. *Brain*. 2023 Apr;146(4):1554-1560.
60. Ranum LPW, Rasmussen PF, Benzow KA, Koop KD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus (DM2). *Nature Genet* 1998;19:196-198.
61. Ribeiro A, Suetterlin KJ, Skorupinska I, Tan SV, Morrow JM, Matthews E, Hanna MG, Fialho D. The long exercise test as a functional marker of periodic paralysis. *Muscle & Nerve*. 2022 May;65(5):581-585.
62. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT 3rd. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44,1448-1452.
63. Ricker R, Moxley RT, Heine R, Lehmann-Horn F. Myotonia fluctuans, a third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol* 1994;51:1095-1102.
64. Rosenbaum HK, Miller JD. Malignant hyperthermia and myotonic disorders. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:623-664.
65. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004 May;114(1):44-53.
66. Rudnik-Schöneborn S, Schneider-Gold C, Raabe U, Kress W, Zerres K, Schoser BG. Outcome and effect of pregnancy in myotonic dystrophy type 2. *Neurology*. 2006 Feb;66(4):579-80.
67. Rüdell R, Ricker K, Lehmann-Horn F. Transient weakness and altered membrane characteristic in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle Nerve* 1988;11:202-211.
68. Sansone VA, Johnson NE, Hanna MG, Cifaloni E, Statland JM, Shieh PB, Cohen F, Griggs RC. Long-term efficacy and safety of dichlorphenamide for treatment of primary periodic paralysis. *Muscle & Nerve*. 2021 Sep;64(3):342-346.
69. Sansone VA, Gagnon C; participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015 May;25(5):432-442.
70. Schneider-Gold C, Beck M, Wessig C, George A, Kele H, Reiners K, Toyka KV. Creatine monohydrate in DM 2/PROMM. A double blind placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2003;60:500-502.

71. Schneider-Gold, Kress W, Grimm T, Schoser B. Myotone Dystrophien. *Akt Neurologie* 2010;7:348-359.
72. Schoser B, Montagnese F, Bassez G, Fossati B, Gamez J, Heatwole C, Hilbert J, Kornblum C, Kostera-Pruszczyk A, Krahe R, Lusakowska A, Meola G, Moxley R 3rd, Thornton C, Udd B, Formaker P; Myotonic Dystrophy Foundation. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurology Clinical Practice*. 2019 Aug;9(4):343-353.
73. Sechi GP, Traccis S, Durelli L, Monaco F, Mutani R. Carbamazepine versus diphenylhydantoin in the treatment of myotonia. *Eur Neurol*. 1983;22:113-118.
74. Snyder Y, Donlin-Smith C, Snyder E, Pressman E, Ciafaloni E. The course and outcome of pregnancy in women with nondystrophic myotonias. *Muscle & Nerve*. 2015 Dec;52(6):1013-5.
75. Soltanzadeh P. Myotonic Dystrophies: A Genetic Overview. *Genes (Basel)*. 2022 Feb;13(2):367.
76. Sternberg D, Maissonobe T, Jurkat-Rott K, Nicole S, Launay E, Chauveau D, Tabti N, Lehmann-Horn F, Hainque B, Fontaine B. Hypokalemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain* 2001;124:1091-1099.
77. Stokes M, Varughese N, Iannaccone S, Castro D. Clinical and genetic characteristics of childhood-onset myotonic dystrophy. *Muscle & Nerve*. 2019 Dec;60(6):732-738.
78. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Deenen JCW, Links TP, Wilde AA, Verbove DJ, Kamsteeg EJ, van den Wijngaard A, Faber CG, van der Wilt GJ, van Engelen BGM, Drost G, Ginjaar HB. Prevalence and mutation spectrum of skeletal muscle channelopathies in the Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2018 May;28(5):402-407.
79. Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, Barohn RJ, Cannon SC, Fontaine B, Griggs RC, Hanna MG, Matthews E, Meola G, Sansone VA, Trivedi JR, van Engelen BGM, Vicart S, Statland JM. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle & Nerve*. 2020 Oct;62(4):430-444.
80. Tarnopolsky M, Mahoney D, Thompson T, Naylor H, Doherty TJ. Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass or phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2004;29:51-58.
81. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, Griggs RC. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol* 1994;35:326-330.
82. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum L, Bassez G, Kress W, Schoser BG, Moxley R. DM 2/PROMM and other myotonic dystrophies – report of the 140th ENMC workshop with guidelines on management. *Neuromuscul Disord* 2006;16:403-413.
83. van den Bersselaar LR, Heytens L, Silva HCA, Reimann J, Tasca G, Díaz-Cambronero Ó, Løkken N, Hellblom A, Hopkins PM, Rueffert H, Bastian B, Vilchez JJ, Gillies R, Johannsen S, Veyckemans F, Muenster T, Klein A, Litman R, Jungbluth H, Riazi S, Voermans NC, Snoeck MMJ. *Eur J Neurol*. 2022 Dec;29(12):3486-3507. doi: 10.1111/ene.15526. Epub 2022 Sep 14. PMID: 35971866
84. van der Meché FG, Boogaard JM, van den Berg B. Treatment of hypersomnia in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. *Muscle Nerve* 1986;9:541-544.

85. Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, Ptacek LJ, et al., and the CINCH investigators. The primary periodic paralyses: Diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129:8-17.
86. Vereb N, Montagnese F, Gläser D, Schoser B: Non-dystrophic myotonias: clinical and mutation spectrum of 70 German patients. *Journal of Neurology*. 2021;268:1708-1720.
87. Vicart S, Franques J, Bouhour F, Magot A, Péréon Y, Sacconi S, Nadaj-Pakleza A, Behin A, Zahr N, Hézode M, Fournier E, Payan C, Lacomblez L, Fontaine B. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuromuscular Disorders*. 2021 Nov;31(11):1124-1135.
88. Vicart S, Sternberg D, Fournier E, Ochsner F, Laforet P, Kuntzer T, Eymard B, Hainque B, Fontaine B. New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2004;63:2120-2127.
89. Vivekanandam V, Jaibaji R, Sud R, Ellmers R, Skorupinska I, Germaine L, James N, Holmes S, Mannikko R, Jayaseelan D, Hanna MG. Prevalence of genetically confirmed skeletal muscle channelopathies in the era of next generation sequencing. *Neuromuscular Disorders*. 2023 Mar;33(3):270-273.
90. Walter MC, Reilich P, Lochmüller H, Kohnen R, Schlotter B, Hautmann H, Dunkl E, Pongratz D, Müller-Felber W. Creatine monohydrate in myotonic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Neurol* 2002;249:1717-1722.
91. Weber MA, Nielles-Vallespin S, Essig M, Jurkat-Rott K, Kauczor HU, Lehmann-Horn F. Muscle Na⁺ channelopathies: MRI detects intracellular ²³Na accumulation during episodic weakness. *Neurology* 2006;67:1151-1158.
92. Wintzen AR, Lammers GJ, van Dijk JG. Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy: a double blind placebo controlled cross-over study. *J Neurol* 2007;254:26.

Impressum

© 2023 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:
Prof. Dr. Lars Timmermann
Universitätsklinikum Marburg
Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten genannten
Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	6.1
Erstveröffentlichung:	04/2002
Überarbeitung von:	12/2023
Nächste Überprüfung geplant:	12/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online