



# Nicht-dystrophe Myotonien

Dr. Rudolf A. Kley, Borken

## Zusammenfassung

Bei den nicht-dystrophen Myotonien handelt es sich um seltene, genetisch bedingte Erkrankungen mit Funktionsbeeinträchtigungen von muskulären Ionenkanälen. Das charakteristische Symptom ist die Muskelsteifheit, verursacht durch eine Störung der Muskelrelaxation. In dieser Fortbildung erfahren Sie, wie sich die verschiedenen Kanalopathien anhand des klinischen Phänotyps unterscheiden lassen. Die Elektromyografie hat weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik. Die Sicherung der Diagnose erfolgt letztlich über eine genetische Untersuchung. Zur medikamentösen Therapie stehen verschiedene Antimyotonika zur Auswahl. Seit Dezember 2018 ist Mexiletin als erste und bislang einzige Substanz zur Behandlung von nicht-dystrophen myotonen Störungen zugelassen.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die verschiedenen nicht-dystrophen Myotonie-Formen,
- ✓ die wichtigsten Symptome und Unterscheidungsmerkmale,
- ✓ das diagnostische Vorgehen und mögliche Differenzialdiagnosen,
- ✓ medikamentöse Therapieoptionen und gebräuchliche Antimyotonika,
- ✓ die Wirkweise von Mexiletin,
- ✓ wichtige Ergebnisse der Mexiletin-Zulassungsstudie.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)

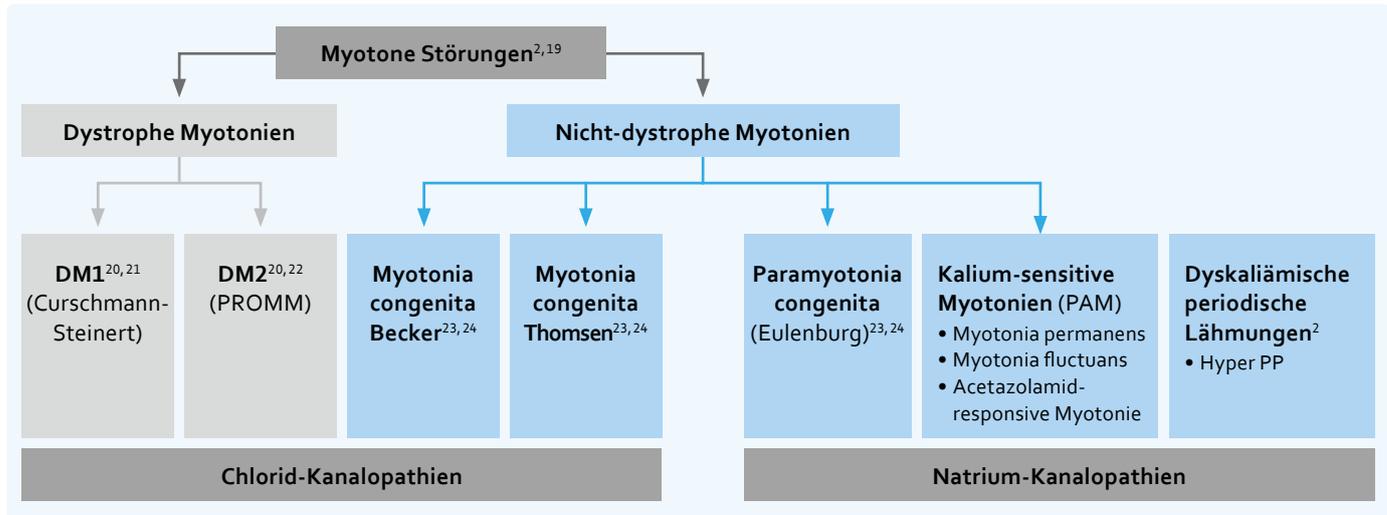


ÜBERBLICK UND EINORDNUNG

Die myotonen Myopathien sind eine heterogene Gruppe seltener, genetisch bedingter Muskelerkrankungen, bei denen Mutationen in Ionenkanälen der Skelettmuskulatur zu einer gestörten Muskelrelaxation (Myotonie) führen. Die myotonen Myopathien werden eingeteilt in die dystropen Myotonien, die nicht-dystropen Myotonien und die dyskaliämischen periodischen Paralysen [2]. Während es sich bei den dystropen Myotonien (DM Typ 1, Curschmann-Steinert-Syndrom und DM Typ 2, proximale myotone Myopathie, PROMM) um Multisystemerkrankungen handelt, bei denen neben den muskulären Symptomen auch andere Organe betroffen sind, steht bei den nicht-dystropen Myotonien eine gestörte Muskelfunktion im Vordergrund (■ Abb. 1).

**Abbildung 1**  
Einordnung myotoner Störungen [2, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ]

Abkürzungen:  
DM1 – Dystrophe Myotonie Typ1;  
DM2 – Dystrophe Myotonie Typ2;  
Hyper PP – hyperkaliämische periodische Paralysen



Das auffälligste Kennzeichen der nicht-dystropen Myotonien ist die verzögerte Entspannung der Skelettmuskulatur nach Kontraktion

Das auffälligste Kennzeichen der nicht-dystropen Myotonien ist die verzögerte Entspannung der Skelettmuskulatur nach Kontraktion. Dies kann zu funktionell einschränkender Muskelsteifigkeit, Schmerzen, Muskelschwäche und Fatigue führen. Den nicht-dystropen Myotonien liegen Funktionsstörungen spannungsabhängiger Ionenkanäle zugrunde. Zu dieser Gruppe zählen u. a. die Chloridkanal- und die Natriumkanal-Myotonien [1].

1. DIE CHLORIDKANAL-MYOTONIEN

Die Chloridkanal-Myotonien werden durch Mutationen im CLCN1 Gen verursacht, welches für einen spannungsabhängigen Chloridkanal im Sarkolemm des Skelettmuskels kodiert. Dieser Chloridkanal stellt einen wichtigen Regulator des Ruhemembranpotenzials dar (■ Tab. 1). Infolge der Mutationen ist der inhibierende Chloridstrom durch die Muskelfasermembran vermindert. Je nach Erbgang lassen sich die Myotonia congenita (MC) Typ Thomsen, die autosomal-dominant vererbt wird, vom autosomal-rezessiv vererbten MC Typ Becker unterscheiden. Die Becker-Myotonie ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1 : 25.000 sehr viel häufiger als die Thomsen-Myotonie mit einer Prävalenz von ~1 : 400.000 [2].

Die Chloridkanal-Myotonien gehen klinisch vor allem mit Muskelsteifigkeit aufgrund einer stark verzögerten Muskelrelaxation einher. Die Myotonie kann potenziell jeden Skelettmuskel nach der Kontraktion betreffen, am häufigsten die Muskeln der unteren Extremitäten und der Hände [3]. Charakteristisch bei diesen Patienten ist das „Warm-up“-Phänomen. Das heißt, die Muskelsteifigkeit verringert sich, wenn durch wiederholte Bewegungen die Muskulatur aufgewärmt wird [2]. Männer sind in der Regel stärker betroffen als Frauen. Einige klinische Befunde sind beim Myotonie-Typ Becker häufiger als beim Typ Thomsen, jedoch gibt es viele Überschneidungen. Die Lebenserwartung der Betroffenen ist normal [2], doch die funktionelle und soziale Beeinträchtigung können die Patienten stark belasten.

Die Chloridkanal-Myotonien gehen klinisch vor allem mit Muskelsteifigkeit aufgrund einer stark verzögerten Muskelerschlaffung einher

## CHLORIDKANAL-MYOTONIEN

- **Ursache:** Mutationen im *CLCN1*-Gen  
– CLC-1-Kanal: wichtiger Regulator des Ruhepotentials
- **Myotonia congenita Thomsen** (**dominanter** Erbgang, 1 : 400.000)
- **Myotonia congenita Becker** (**rezessiver** Erbgang, 1 : 25.000)
- Männer meist stärker betroffen als Frauen
- Typisches **Warm-up-Phänomen:** Besserung der Muskelsteifigkeit durch wiederholte Bewegungen
- Typischerweise **Hypertrophie der Muskulatur** (athletischer Habitus, vor allem bei Myotonia congenita Becker)
- Bei der Myotonia congenita Becker auch passagere Störung der Muskelkontraktion mit **transienter Muskelschwäche**

### 1.1. Klinische Symptome der Becker- und Thomsen-Myotonien

Das Hauptsymptom ist die Steifheit, die in allen Skelettmuskeln beim Erschrecken, bei sehr plötzlichen Bewegungen oder einfach bei willentlichen Bewegungen nach einer Ruhephase auftritt. Die Patienten mit Becker-Myotonie werden oft auch durch eine vorübergehende Schwäche nach der Steifheit stark beeinträchtigt. Diese transiente Muskelschwäche hält meist nur wenige Sekunden nach den ersten Kontraktionen an und überlagert die myotone Steifheit [2]. Außerdem fällt insbesondere bei der MC Typ Becker der athletische Körperbau auf (Tab. 1). Während für die rezessive Becker-Myotonie ein Manifestationsalter von vier bis zwölf Jahren und für die dominante Thomsen-Form von <3 Jahren ermittelt wurde [4], fanden andere Autoren keinen Unterschied im Alter des Krankheitsbeginnes [5]. Die Laborwerte zeigen kaum Auffälligkeiten. Die Creatinkinase (CK) kann normal bis leicht erhöht sein [6].

## 2. DIE NATRIUMKANAL-MYOTONIEN

Die Natriumkanal-Myotonien werden durch Mutationen im Gen *SCN4A* verursacht und autosomal-dominant vererbt (■ **Tab. 2**). Die Mutationen führen zu veränderten spannungsabhängigen Natriumkanälen in der Skelettmuskulatur, bei denen die Inaktivierung gestört ist. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Natriumeinstrom in die Muskelzelle, was bei geringer Ausprägung zu einer Übererregbarkeit und damit zu einer Myotonie führt und bei starker Ausprägung zu einer Untererregbarkeit

## NATRIUMKANAL-MYOTONIEN

- **Ursache:** Mutationen im *SCN4A*-Gen (→ erhöhter Na<sup>+</sup>-Einstrom)  
– Autosomal-**dominanter** Erbgang
- Insbesondere Augenmuskeln zeigen **paradoxe myotone Reaktionen** (Zunahme der Myotonie durch repetitive Bewegungen)
- **Paramyotonia congenita** (Eulenburg, 1 : 250.000)  
– Deutliche **Verstärkung durch Kälte!**  
– Überschneidungen mit periodischen Paralysen, aber Myotonie dominierendes Symptom
- **kaliumsensitive Myotonien** (Kälte-unempfindlich, keine Paresen)  
– Myotonia fluctuans (Myotonie 10–20 Min. nach Belastung)  
– Acetazolamid-responsive Myotonie (Schmerzen!)  
– Myotonia permanens (Gefahr der Ateminsuffizienz)

**Tabelle 1**

Charakteristika der Chloridkanal-Myotonien [2]

**Bei der Myotonia congenita Typ Becker ist der athletische Körperbau besonders auffällig**

**Bei den Natriumkanal-Myotonien können sich Hyper- und Hypoaktivität überlappen, sodass die Muskeln gleichzeitig steif und schwach werden können**

**Insbesondere Augenmuskeln zeigen paradoxe myotone Reaktionen**

**Tabelle 2**

Charakteristika der Natriumkanal-Myotonien [2]

Bei der Paramyotonie tritt die Symptomatik bei mehrfacher oder anhaltender Belastung auf und nimmt zu

Bei der Paramyotonie tritt die Muskelsteifigkeit vor allem bei Kälteeinwirkung auf

Im Gegensatz zur Paramyotonie zeigen Patienten mit kaliumsensitiven Myotonien keine Anzeichen von Muskelschwäche und kaum Kälteempfindlichkeit

Bei der Myotonia fluctuans sind die myotonen Symptome so mild, dass die Patienten sie manchmal kaum wahrnehmen

und damit Lähmung. Hyper- und Hypoaktivität können sich überlappen, sodass die Muskeln gleichzeitig steif und schwach werden können [2]. Zu den Natriumkanal-Myotonien zählen die Paramyotonia congenita (Eulenburg) und die kaliumsensitiven Myotonien (*Potassium aggravated myotonia, PAM*).

### 2.1. Symptome der Paramyotonie

Charakteristisch für die Paramyotonie ist eine sogenannte paradoxe myotone Reaktion. Das heißt, anders als bei den Chloridkanal-Myotonien, die sich durch Bewegung bessern, nimmt die Symptomatik bei Paramyotonie unter anhaltender oder mehrfacher Belastung zu. Die Myotonie betrifft in der Regel die Augenlider, die extraokulären Muskeln, das Gesicht und den Hals sowie die distalen Teile der oberen und unteren Extremitäten. Dabei können Lähmungserscheinungen oder eine leichte Muskelschwäche mehrere Stunden nach einer Belastung anhalten. Typisch für die Paramyotonie ist die deutliche Abhängigkeit der Symptome von der Umgebungstemperatur. Die Muskelsteifigkeit tritt vor allem bei Kälteeinwirkung auf; in einer warmen Umgebung sind die Symptome in der Regel nur leicht oder fehlen ganz. Die Prävalenz beträgt 1 : 250.000 [2] (Tab. 2).

### 2.2. Symptome der kaliumsensitiven Myotonien

Im Gegensatz zur Paramyotonie zeigen Patienten mit kaliumsensitiven Myotonien keine Anzeichen von Muskelschwäche und kaum Kälteempfindlichkeit. Allerdings verschlimmert sich ihre Myotonie nach Zufuhr von Kalium, z. B. durch kaliumreiche Nahrungsmittel wie Trockenobst, Hülsenfrüchte und Nüsse. Das unterscheidet sie deutlich von Patienten mit Chloridkanal-Myotonien [2].

#### 2.2.1. Myotonia fluctuans und Myotonia permanens

Die kaliumsensitiven Myotonien umfassen mindestens zwei Formen, eine leichte, Myotonia fluctuans, und eine schwere Form, Myotonia permanens. Bei der Myotonia fluctuans sind die myotonen Symptome so mild, dass die Patienten sie manchmal kaum wahrnehmen. Die myotone Steifigkeit tritt während oder zehn bis 20 Minuten nach anhaltender Muskelarbeit auf. Es gibt keine Anzeichen von Muskelschwäche. Die Kälteempfindlichkeit ist sehr mild, wenn überhaupt vorhanden [2]. Als eine Sonderform der Myotonia fluctuans mit gutem Ansprechen auf Acetazolamid wird die Acetazolamid-empfindliche Myotonie bezeichnet [2].

Myotonia permanens ist die schwerste Form der myotonen Erkrankung. Die Muskulatur ist permanent versteift. In bestimmten Situationen kann es zu einer Ateminsuffizienz kommen, die durch Verkrampfung der Brustmuskulatur verursacht wird [2].

## DIE DIAGNOSE NICHT-DYSTROPHER MYOTONIEN

Die Diagnose nicht-dystrophischer Myotonien basiert auf der Anamnese der Symptome, einer oft positiven Familienanamnese, einer ausführlichen klinischen und elektromyografischen Untersuchung, dem Ausschluss anderer Myotonie-Ursachen sowie auf genetischen Tests [7] (■ Tab. 3).

### Anamnese

Berichtet der Patient über typische Muskelsteifigkeit mit oder ohne Zunahme bei Kälte, über Muskelschmerzen und/oder vorübergehende Schwäche, kann dies auf eine myotone Erkrankung hindeuten. Man sollte nach Triggerfaktoren fragen: Was sind die Auslöser der Steifigkeit oder Muskelschwäche? Und: Hat noch jemand in der Familie ähnliche Beschwerden? Wichtig ist auch die Frage, in welchem Alter die Beschwerden begonnen haben. Bei einem Beginn im mittleren Erwachsenenalter sind die erblich bedingten Myotonien eher unwahrscheinlich.

## DIAGNOSTISCHE ABKLÄRUNG

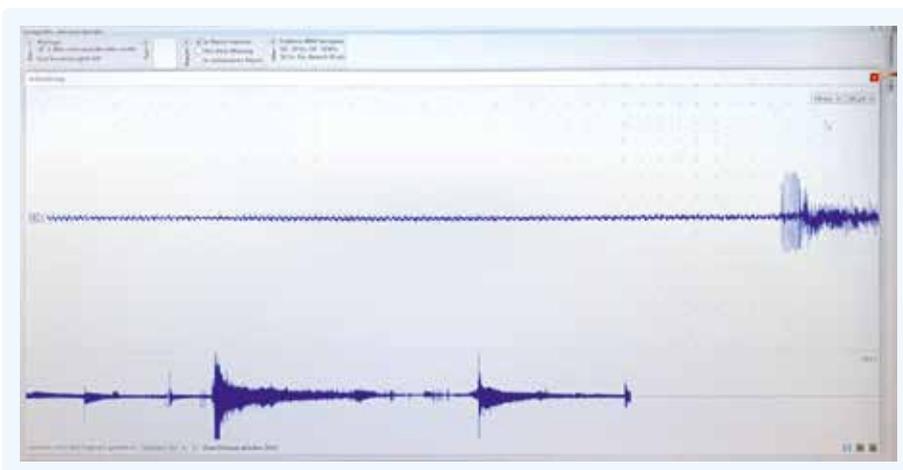
- **Anamnese** inkl. Familienanamnese
  - Muskelsteifigkeit, Schmerzen, passagere Schwäche
  - Triggerfaktoren
  - Erstmanifestation
- **Klinische Untersuchung**
  - Greif- und Perkussions-Myotonie, Lid-lag-Phänomen
  - paradoxe Myotonie
  - (transiente Paresen)
- **EMG**
- Labor (CK,  $\gamma$ -GT, TSH)
- [Muskel-MRT, Muskel-Biopsie]
- **Genetische Untersuchung**

### Klinische Untersuchungen

Bei der klinischen Untersuchung können einfache Tests erste Hinweise liefern, z. B. auf eine Greif-Myotonie. Dazu lässt man den Patienten wiederholt die Faust öffnen und schließen. Wie schnell kann der Patient im Anschluss seine Finger öffnen? Gibt es einen Aufwärmeeffekt? Oder lässt sich durch einen leichten Schlag auf die Muskulatur, z. B. auf Arm- oder Beinmuskeln oder auch auf die Zunge, eine Kontraktion mit verzögerter Relaxation (Perkussions-Myotonie) auslösen? Wie schnell kann der Patient nach angestrengtem Lidschluss die Augen öffnen? (Lid-lag-Phänomen, Augenschluss-Myotonie).

### Elektromyografie (EMG)

Im gesunden Muskel löst ein einzelner Nervenimpuls ein Aktionspotenzial aus. Bei einer Myotonie entstehen mehrere, hintereinander ablaufende Aktionspotenziale, die die Muskelrelaxation stören und in der EMG charakteristische salvenartige Entladungen zeigen (■ **Abb. 2**), die als „Sturzkampfbombergeräusch“ auch deutlich hörbar sind. Daher soll bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine myotone Muskelkrankung eine EMG mit Nadelelektroden erfolgen [7]. Bei Paramyotonie empfiehlt sich, die EMG nach Abkühlung der Extremität in Eiswasser durchzuführen [6]. Bei einer Myotonia fluctuans ist es sinnvoll, die EMG-Untersuchung etwa 20 Minuten nach einer körperlichen Belastung durchzuführen, wenn die Muskelsteifheit auftritt [2].



**Tabelle 3**

Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf nicht-dystrophe Myotonie [7]

**Einfache Tests können erste Hinweise liefern, z. B. auf eine Greif-Myotonie, Perkussions-Myotonie oder Augenschluss-Myotonie**

**Bei einer Myotonie werden in der EMG charakteristische salvenartige Entladungen sichtbar, die als „Sturzkampfbombergeräusch“ auch deutlich hörbar sind**

**Abbildung 2**

Typische myotone Entladungsserien in der Elektromyografie

Der Verdacht auf eine bestimmte nicht-dystrophe Myotonie kann schließlich mittels molekular-genetischer Diagnostik bestätigt werden

### Labor und weitere Untersuchungen

Die Laborwerte zeigen bei Patienten mit nicht-dystrophen Myotonien eine normale bis leicht erhöhte Creatinkinase [2, 7]. Gegebenenfalls kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) der Muskulatur bei permanenten Paresen durchgeführt werden [6]. Diese zeigt manchmal typische Veränderungen, gerade im Bereich der Unterschenkelmuskulatur. Der Verdacht auf eine bestimmte nicht-dystrophe Myotonie kann schließlich mittels molekulargenetischer Diagnostik bestätigt werden. Muskelbiopsien sind daher praktisch nicht mehr indiziert [6].

### Die wichtigsten Differenzialdiagnosen

Da eine **Hypothyreose** ebenfalls Myotonien verursachen kann, sollte grundsätzlich die Schilddrüsenfunktion überprüft werden. Das Alter bei Manifestation liefert bereits einen Hinweis, ob es sich überhaupt um eine erbliche Erkrankung wie die myotonen Muskelerkrankungen handeln kann, da diese in der Regel in der Kindheit beginnen.

Eine wichtige Differenzialdiagnose ist die **Neuromyotonie**. Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die durch eine erhöhte Erregbarkeit des peripheren Nervensystems charakterisiert ist. Diese wird meist durch die Bildung von Autoantikörpern gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle ausgelöst [6]. Es sind erworbene, vererbte und paraneoplastische Formen bekannt. Typisch für die Neuromyotonie sind dauerhafte, wellenartige Muskelanspannungen, sogenannte Myokymien, die zur Abgrenzung herangezogen werden können. Zudem lässt sich in der Neurografie häufig eine periphere Neuropathie nachweisen, die in der Regel bei der Myotonie nicht auftritt.

Man sollte auch an **andere Myopathien** denken, vor allem an die Myotonen Dystrophien. Hier kann die Abgrenzung zu Personen mit DM Typ 1 oder Typ 2 mit nur leichter Ausprägung eine Herausforderung sein. Zur Differenzialdiagnose sollte man den Patienten nach entsprechenden multisystemischen Manifestationen fragen, wie Katarakt, kardialen Beschwerden, Diabetes, Hypogonadismus, zerebraler Beteiligung, Tagesmüdigkeit oder vermehrtem Schwitzen. Eine molekulargenetische Untersuchung kann hier Klarheit bringen.

Die Unterscheidung **rheumatischer Erkrankungen** mit Muskelsteifigkeit gelingt meist über die Gelenkbeteiligung. Bei **somatoformen Schmerzstörungen** hilft oft die gründliche Anamnese weiter und die Frage nach dem Beginn der Symptome, da eine somatoforme Schmerzstörung sich nur selten in der Kindheit oder Jugend manifestiert.

### GENERELLE HINWEISE ZUR PROPHYLAXE

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, abrupte starke Muskelanspannungen, z. B. schnelles Aufspringen, möglichst zu vermeiden und Bewegungen grundsätzlich bewusst und langsam auszuführen. Für Patienten mit Myotonia congenita Thomsen kann es hilfreich sein, immer leicht in Bewegung zu bleiben, um den „Warm-up“-Status aufrechtzuhalten [2]. Bei Paramyotonie sollten Triggerfaktoren wie Stress, Schlafmangel, Fasten etc. vermieden werden. Insbesondere vor Kälte sollten sich die Patienten gut schützen, um keine Myotonie auszulösen [2, 7]. Zwischendurch eine Pause einzulegen, kann bei bestimmten Aktivitäten sinnvoll sein, von denen die Patienten wissen, dass diese Myotonien provozieren. Bei Myotonia fluctuans gilt es, kaliumreiche Kost wie Trockenobst, Hülsenfrüchte und Nüsse zu meiden und nach Möglichkeit auf anhaltende körperliche Belastung, z. B. Wanderungen, zu verzichten [2].

Die Patienten sollten abrupte starke Muskelanspannungen, z. B. schnelles Aufspringen, möglichst vermeiden und Bewegungen grundsätzlich bewusst und langsam ausführen

## MEDIKAMENTÖSE THERAPIEOPTIONEN

Die myotone Symptomatik ist bei manchen Patienten mit nicht-dystrophen Myotonien nicht so stark ausgeprägt, dass sie medikamentös behandelt werden müssen. Andere wiederum leiden enorm unter den Beschwerden und ziehen sich aus dem sozialen Leben zurück. Wie stark der Leidensdruck ist, kann außer im Patientengespräch u. a. mithilfe der „Myotonia Behaviour Scale“, einer einfachen Selbstbewertungsskala, ermittelt werden [8]. Mobilitätsbeeinträchtigungen lassen sich auch mittels „Timed-up-and-go-Test“ erkennen und Therapieerfolge bewerten [8]. Bei diesem Test soll der auf einem Stuhl sitzende Patient aufstehen, drei Meter gehen, zum Stuhl zurückgehen und sich wieder hinsetzen. Die benötigte Zeit wird notiert, wobei  $\leq 10$  Sekunden normal sind [8]. Patienten, die elf bis 20 Sekunden benötigen, weisen eine Mobilitätseinschränkung auf, in der Regel ohne funktionelles Defizit. Zwischen 20 und 29 Sekunden liegt eine Einschränkung der Mobilität vor, die funktionelle Auswirkungen haben kann. Ab 30 Sekunden handelt es sich um eine ausgeprägte Mobilitätseinschränkung [8].

## EINZIGES ZUGELASSENES MITTEL DER ERSTEN WAHL: MEXILETIN

Seit Dezember 2018 ist Mexiletin als erstes und bisher einziges Medikament für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen zugelassen [9] und steht seit Februar 2019 in Deutschland zur Verfügung. In der aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird Mexiletin für die Behandlung von Chloridkanal-Myotonien, Paramyotonia congenita und kaliumsensitiven Myotonien als Medikament der ersten Wahl neben Propafenon und Flecainid aufgeführt [7]. Letztere sind jedoch für die Behandlung von Myotonien nicht zugelassen. Carbamazepin, Lamotrigin und Phenytoin werden als Medikamente der zweiten Wahl eingestuft und sind ebenfalls nicht für die Behandlung von Myotonien zugelassen [7].

## WIRKWEISE VON MEXILETIN

Mexiletin ist ein Analogon des Lokalanästhetikums Lidocain. Es wurde ursprünglich zur Behandlung von ventrikulären Arrhythmien entwickelt und auch lange Zeit als Antiarrhythmikum der Klasse Ib in der Kardiologie eingesetzt [10]. Schon 2007 wurde die Anwendung zur Behandlung von myotonen Störungen – damals noch off Label – beschrieben [2, 11]. Die therapeutische Wirkung von Mexiletin beruht auf der Blockade spannungsgesteuerter Natriumkanäle. Dabei zeigt Mexiletin eine höhere Affinität für geöffnete Natriumkanäle und blockiert diese stärker bei übermäßigem Anstieg von Aktionspotenzialen und/oder bei längerer Depolarisation, wie sie sowohl bei Chloridkanal- als auch Natriumkanal-Myotonien auftreten. Dagegen werden Kanäle mit normaler physiologischer Erregbarkeit kaum beeinflusst. Auf diese Weise wird die Übererregbarkeit der betroffenen Muskelfasern gezielt verringert und die Muskelsteifigkeit reduziert [9, 12].

## STUDIENDESIGN DER ZULASSUNGSSTUDIE MYOMEX

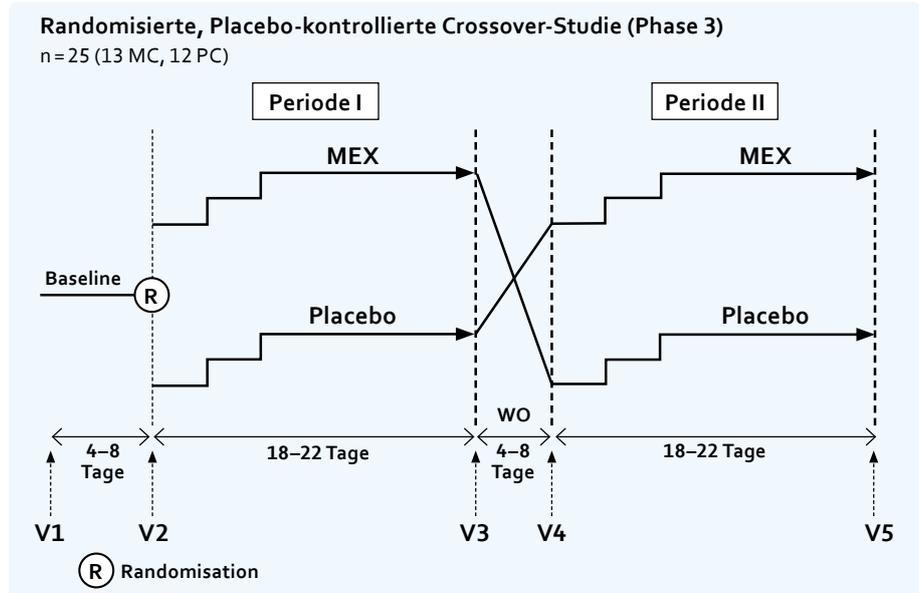
Die Zulassung von Mexiletin beruht auf der MYOMEX-Studie, einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie im Cross-over-Design (■ **Abb. 3**). An der Studie nahmen 25 Erwachsene (20 bis 66 Jahre) mit nicht-dystropher Myotonie teil, 13 Patienten mit Myotonia congenita (MC) und zwölf Patienten mit Paramyotonia congenita (PC) [13]. Die Studienteilnehmer wurden auf zwei Gruppen randomisiert, von denen Gruppe 1 zunächst für 18 bis 22 Tage mit Mexiletin behandelt wurde und nach einer Auswaschphase in einer zweiten Periode ebenfalls für 18 bis 22 Tage mit Placebo. In Gruppe 2 war die Reihenfolge der beiden Behandlungen genau umgekehrt [13].

**Der Leidensdruck kann mithilfe der „Myotonia Behaviour Scale“ ermittelt werden. Mobilitätsbeeinträchtigungen lassen sich mittels „Timed-up-and-go-Test“ erkennen und Therapieerfolge bewerten**

**In der aktuellen DGN-Leitlinie wird Mexiletin für die Behandlung von Chloridkanal-Myotonien, Paramyotonia congenita und kaliumsensitiven Myotonien als Medikament der ersten Wahl neben Propafenon und Flecainid aufgeführt**

**Die Zulassung von Mexiletin beruht auf der MYOMEX-Studie, einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie im Cross-over-Design**

Abbildung 3  
Design der MYOMEX-Studie [13]



Primärer Endpunkt war die Veränderung des Schweregrades der Muskelsteifheit. Die Patienten bewerteten ihre Muskelsteifheit innerhalb der letzten drei Tage mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) von „keine Steifheit“ (0) bis „schlimmstmögliche Steifheit“ (100). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Mobilität [13].

#### MYOMEX-STUDIE: WIRKSAMKEIT VON MEXILETIN

Die Behandlung mit Mexiletin (167 bis 500 mg pro Tag) führte zu einer signifikanten Verbesserung der Muskelfunktion: Zu Studienbeginn beurteilten die Teilnehmer in beiden Gruppen (Placebo- und Verumgruppe) ihre Muskelsteifheit mit 81 mm bzw. 71 mm auf der VAS-Skala, was starken bis sehr starken Beschwerden entsprach (■ Abb. 4).

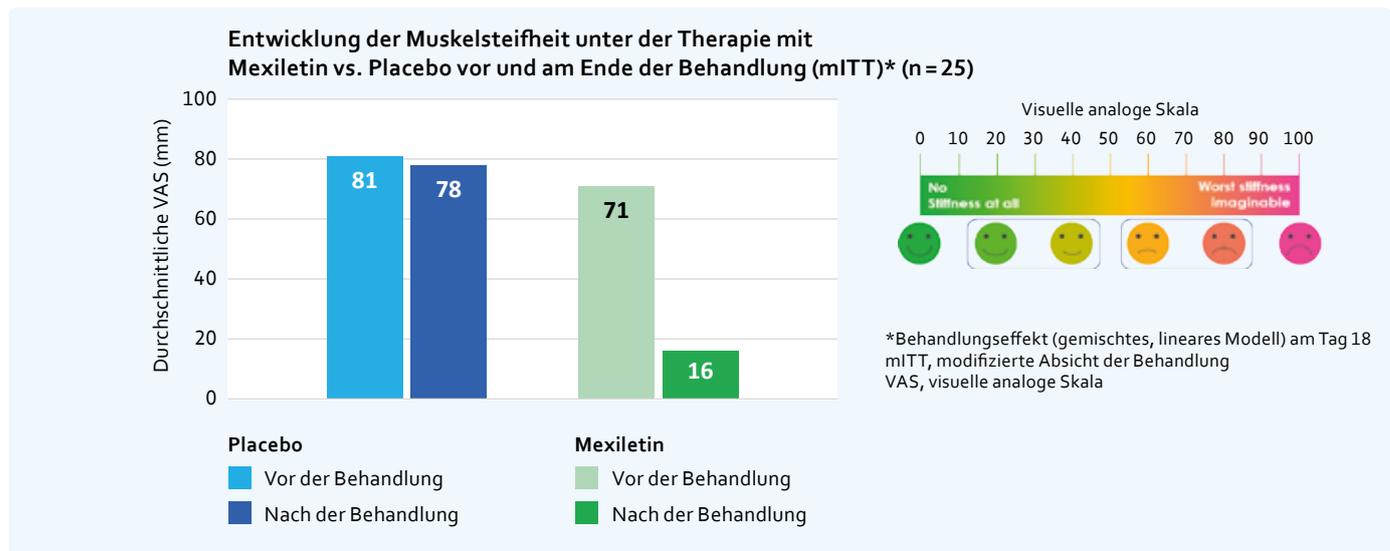


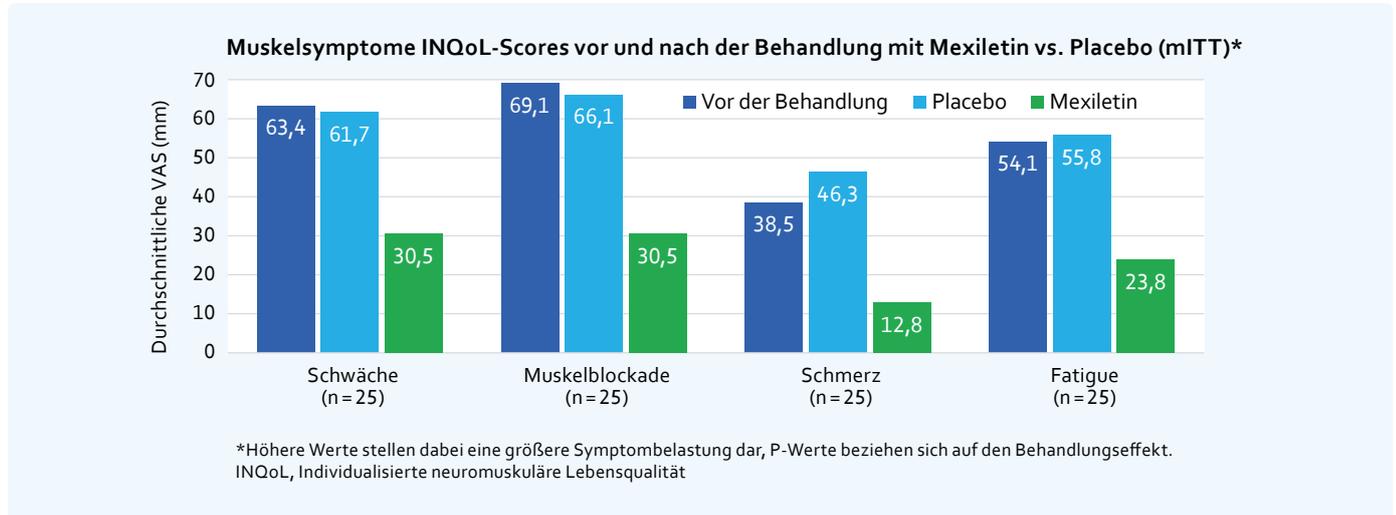
Abbildung 4  
Einfluss von Mexiletin auf die Muskelsteifheit im Vergleich zu Placebo (mod. nach [10])

Nach 18-tägiger Behandlung mit Mexiletin sank der mediane VAS-Wert signifikant um 55 Punkte (von 71 auf 16), in der Placebogruppe um drei Punkte (von 81 auf 78) [9, 10]. (Abb. 4).

Darüber hinaus führte Mexiletin zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mit dem „Individualized Neuromuscular Quality of Life“- (INQoL-)Fragebogen. Mit

diesem wurden zum einen die Symptome Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue erfragt, zum anderen die Lebensqualität der Teilnehmer im Hinblick auf Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperwahrnehmung. Höhere Werte stellen dabei eine größere Einschränkung der Lebensqualität dar (■ **Abb. 5**).

**Abbildung 5**  
Einfluss von Mexiletin auf die Myotonie-Symptome (INQoL-Score) im Vergleich zu Placebo (mod. nach [10])



Vor der Behandlung lag der höchste, d. h. schlechteste, mittlere absolute INQoL-Wert bei 69,1 für Muskelblockade, gefolgt von 63,4 für Schwäche, 54,1 für Fatigue und 38,5 für Schmerz. Während die Werte unter Placebo nahezu unverändert blieben, nahmen diese nach der Behandlung mit Mexiletin signifikant ab, und zwar auf jeweils 30,5 für die Symptome Muskelblockade und Schwäche, auf 23,8 bei Fatigue und auf 12,8 beim Schmerz. Gleichzeitig gewannen die mit Mexiletin behandelten Patienten signifikant an Lebensqualität in allen untersuchten Bereichen [10].

### SICHERHEIT VON MEXILETIN

Mexiletin erwies sich als gut verträglich: Die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren Bauchschmerzen (12 %), Schlafstörungen (12 %) und Schwindel (8 %) [9]. Da Mexiletin eine Arrhythmie hervorrufen oder eine vorbestehende Arrhythmie verstärken kann, sollte vor der Behandlung sowie kurz nach Behandlungsbeginn, z. B. innerhalb von 48 Stunden, eine kardiale Beurteilung (EKG, Langzeit-EKG und Echokardiografie) des Patienten erfolgen. Im weiteren Therapieverlauf ist ein regelmäßiges EKG-Monitoring – alle zwei Jahre oder gegebenenfalls häufiger – erforderlich. Mexiletin sollte nicht bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung angewendet werden [9]. Für eine vollständige Übersicht der Kontraindikationen wird auf die Fachinformation verwiesen.

### IN DEUTSCHLAND GEBRÄUCHLICHE ANTIMYOTONIKA

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zur Behandlung von Myotonien gebräuchlichen Substanzen und deren Dosierungen, auch wenn die Wirkstoffe mit Ausnahme von Mexiletin nicht dafür zugelassen sind (■ **Tab. 4**).

Die Klasse-1c-Antiarrhythmika Propafenon und Flecainid können als Alternative zu Mexiletin eingesetzt werden, wenn Mexiletin nicht vertragen wird oder aufgrund von bestimmten Mutationen im Natriumkanal-Gen nicht wirken kann [1]. Unter der Therapie mit einem dieser Antiarrhythmika sollte sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Arrhythmien die QRS-Zeit nicht um mehr als 20 % verlängern und die QT-Zeit nicht länger als 500 ms sein. Die absolute QTc-Zeit sollte stabil bleiben [7].

**Die mit Mexiletin behandelten Patienten gewannen signifikant an Lebensqualität**

**Da Mexiletin eine Arrhythmie hervorrufen oder eine vorbestehende Arrhythmie verstärken kann, sollte eine kardiale Beurteilung vor und kurz nach Behandlungsbeginn erfolgen**

Wirkstoff	Tagesdosis	Myotonie-Form	Level of Evidence
<b>Mexiletin</b>	<b>2–3x 167 mg*</b>	<b>Alle</b>	<b>I</b>
Propafenon	2x 150–300 mg	Alle	
Flecainid	2x 50–100 mg	Alle	III
Ranolazin	2x 500-1000 mg	MC, PC	III/IV
Acetazolamid oder Dichlorphenamid	1x 250–750 mg 2x 50–100 mg	PAM PAM	IV
Lamotrigin	1x (25)50–300 mg	Alle	II
Carbamazepin	3x 200 mg	Alle	III
Phenytoin	3x 100 mg	Alle	

**Tabelle 4**  
Medikamente, die zur Behandlung von Myotonien in Deutschland eingesetzt werden [1]

\*entsprechen 200 mg Mexiletinhydrochlorid

Ranolazin ist ein antianginöser Wirkstoff aus der Gruppe der Natriumkanal-Inhibitoren mit antimyotonischen Eigenschaften. Zumindest deuten die Ergebnisse einer offenen Pilotstudie mit 13 Patienten darauf hin [14]. Größere kontrollierte Studien dazu stehen allerdings noch aus.

Acetazolamid und Dichlorphenamid sind Carboanhydrasehemmer aus der Substanzklasse der Sulfonamide, die häufig bei periodischen Paralysen zum Einsatz kommen. Bei den kaliumsensitiven Natriumkanal-Erkrankungen sprechen Patienten mit einer mutationsbedingten „Acetazolamid-sensitiven“ Myotonie sehr gut auf diese Medikamente an. Acetazolamid kann auch bei ausgeprägten Schmerzen im Zusammenhang mit Myotonie hilfreich sein, insbesondere wenn es in Kombination mit Mexiletin eingesetzt wird [1].

Lamotrigin ist ein Antikonvulsivum und ein spannungsabhängiger Natriumkanal-Blocker. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie im Cross-over-Design mit 26 Patienten mit Myotonia congenita und Paramyotonia congenita verbesserte Lamotrigin die Myotonie und die Lebensqualität der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hautausschlag, Muskelschmerzen und Fatigue [15]. Lamotrigin kann als Alternative geeignet sein, wenn Mexiletin nicht wirksam oder kontraindiziert ist [1].

Die Antikonvulsiva Carbamazepin und Phenytoin sind altbekannte Natriumkanal-Blocker. In Fallberichten wurde für Carbamazepin sowohl bei Natrium- als auch bei Chloridkanal-Myotonien eine Verbesserung gezeigt [1]. Da jedoch Medikamente mit besserem Wirk- und Nebenwirkungsprofil zur Verfügung stehen, spielen Carbamazepin und Phenytoin in der Myotonie-Behandlung keine große Rolle.

**WARNUNG VOR MYOTONIE-VERSTÄRKENDEN MEDIKAMENTEN**

Im Rahmen der Anästhesie kann eine myotone Reaktion durch die Gabe bestimmter Medikamente wie Opioide, Cholinesterasehemmer, Kalium sowie depolarisierende Muskelrelaxanzien ausgelöst werden [16, 17]. Insbesondere die Gabe von Succinylcholin ist kontraindiziert, da hierdurch eine myotone Krise mit Kaumuskel- und Laryngospasmen ausgelöst werden kann, die eine Maskenbeatmung oder Intubation unmöglich macht [1, 17]. Fenoterol zur Wehenhemmung in der Schwangerschaft ist ebenfalls kontraindiziert, da die Substanz die myotone Symptomatik massiv verstärken kann [18].

## FAZIT

Nicht-dystrophe Myotonien sind seltene genetisch bedingte Myopathien, die durch Gen-Mutationen hervorgerufen werden, welche zu Ionenkanaldefekten in der Muskelmembran und klinisch zu einer Störung der Muskelrelaxation führen, die der Patient als Muskelsteifigkeit wahrnimmt. Zur diagnostischen Abklärung gehören neben einer gründlichen Anamnese auch klinische Untersuchungen auf myotone Phänomene, wie der Greif-Myotonie, der Perkussions-Myotonie und der Augenschluss-Myotonie. Die Elektromyografie (EMG) ist bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Myotonie obligatorisch. Lassen sich die typischen, salvenartigen Entladungsserien in der EMG beobachten, kann zum Nachweis direkt die genetische Untersuchung folgen. Um Myotonien vorzubeugen, können verschiedene nicht medikamentöse Maßnahmen sinnvoll sein. Das einzige zugelassene Medikament zur symptomatischen Behandlung von nicht-dystrophen Myotonien ist Mexiletin, das seit Anfang 2019 in Deutschland zur Verfügung steht. Off Label werden auch alternative Substanzen wie Lamotrigin, Ranolazin, Propafenon oder Flecainid eingesetzt. Die kaliumsensitiven Natriumkanal-Myotonien sprechen mutationsbedingt häufig gut auf eine Therapie mit Acetazolamid oder Dichlorphenamid an. Bei nicht-dystrophen Myotonien sind depolarisierende Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin und das  $\beta$ 2-Sympathomimetikum Fenoterol streng kontraindiziert.

## REFERENZEN

1. Jitpimolmard N et al. Treatment updates for neuromuscular channelopathies. *Curr Treat Options Neurol* 2020;22(10):34
2. Lehmann-Horn F et al. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies – Guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myol* 2008;27(3):98–113
3. Maggi L, Mantegazza R. Thomsen and Becker disease. 2020. [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=75](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=75). Accessed 08 Oct 2020
4. Becker PE. Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia: Clinic.-genetic studies of the nondystrophic myotonias. Thieme, Stuttgart Vol. 3, 1977
5. Fialho D et al. Chloride channel myotonia: exon 8 hot-spot for dominant-negative interactions. *Brain* 2007;130(Pt 12):3265–3274
6. Schneider-Gold C, Vorgerd M. 126 Nicht dystrophe Myotonien. 2019. In: Diener H-C, Steinmetz H (eds). *Referenz Neurologie*. 1. Auflage. Thieme, Stuttgart, pp 835–839
7. Schneider-Gold C. et al. S1-Leitlinie Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 14.12.2020)
8. Hammarén E et al. Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. *Neuromuscul Disord* 2005;15(9-10):610–617
9. Fachinformation Namuscla®. 2018;. Stand Dezember 2018
10. European Medicines Agency. Assessment report Namuscla. Procedure No. 2018. EMEA/H/C/004584/0000, London (UK)
11. Heatwole CR, Moxley RT. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics* 2007;4(2): 238–251
12. Kwieciński H et al. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992;86(4):371–375
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Mexiletin. Berlin 2019

14. Arnold WD et al. Open-label trial of ranolazine for the treatment of myotonia congenita. *Neurology* 2017;89(7):710–713
15. Andersen G et al. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain* 2017;140(9):2295–2305
16. Farbu E et al. Anaesthetic complications associated with myotonia congenita: case study and comparison with other myotonic disorders. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(5):630–634
17. Klingler W et al. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2005;15(3):195–206
18. Schneider-Gold C et al. Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen. *Akt Neurol* 2018;45(03):167–177
19. Stunnenberg BC et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):430–444
20. Wenninger S et al. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol*. 2018; 9:303
21. Heatwole C et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*. 2012;79(4):348–357
22. Heatwole C et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 2 (PRISM-2). *Neurology*. 2015;85(24):2136–2146
23. Matthews E et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*. 2010;133:9–22
24. Trivedi JR et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. *Brain*. 2013;136:2189–2200

#### **Autor**

Dr. Rudolf A. Kley  
Chefarzt  
Klinik für Neurologie und  
Klinische Neurophysiologie  
St. Marien-Hospital Borken  
Am Boltenhof 7  
46325 Borken

#### **Veranstalter**

CME-Verlag, Bruchhausen

#### **Fortbildungspartner**

Hormosan Pharma GmbH

#### **Transparenzinformation**

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

#### **Bildnachweis**

Titelbild: © Siam – Adobe Stock

#### **CME-Test**

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)







# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Zu den Natriumkanal-Myotonien zählen unter anderem ...**

- die Becker-Myotonien.
- Paramyotonia congenita und die kaliumsensitiven Myotonien.
- die dystrophen Myotonien.
- das Curschmann-Steinert-Syndrom und PROMM.
- Myotonia congenita Thomsen.

**? Ursache der nicht-dystrophen Myotonien sind genetisch bedingte Störungen des muskulären ...**

- Chlorid- oder Natriumkanals.
- Phosphat- oder Chloridkanals.
- Kalium- oder Natriumkanals.
- Calcium- oder Kaliumkanals.
- Calcium- oder Magnesiumkanals.

**? Welches Phänomen ist *kein* charakteristisches Zeichen einer nicht-dystrophen Myotonie?**

- Warm-up-Phänomen
- Perkussions-Myotonie
- Greif-Myotonie
- Lid-lag-Phänomen
- Tremor

**? Bei Paramyotonia wird die Myotonie meist getriggert in Abhängigkeit ...?**

- vom Blutzuckerspiegel.
- von bestimmten Tageszeiten.
- von der Nahrungsaufnahme.
- von der Umgebungstemperatur.
- von Kaliumgaben.

**? Bei welchen Myotonie-Erkrankungen fällt besonders der athletische Körperbau auf?**

- Myotonia permanens und fluctuans
- Paramyotonia congenita
- Curschmann-Steinert-Syndrom und PROMM
- Dystrophe Myotonien
- Myotonia congenita Becker und Thomsen

**? Wodurch lassen sich bei der klinischen Untersuchung *keine* Hinweise auf eine nicht-dystrophe Myotonie gewinnen?**

- Durch die Frage nach Vorkommen von Myotonien in der Familie
- Durch Beklopfen eines Muskels
- Durch Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP)
- Durch Blickdiagnose (hypertrophe Muskulatur)
- Durch die Frage nach Muskelsteifigkeit und Schmerzen

**? Welche Untersuchung ist geeignet, um eine Myotonie nachzuweisen?**

- Muskelbiopsie
- Magnetresonanztomografie
- Computertomografie
- Elektromyografie
- Neurografie

**? Patienten mit kaliumsensitiven Natriumkanal-Erkrankungen können diätetisch und medikamentös behandelt werden. Welches der folgenden Mittel ist *nicht* geeignet?**

- Kaliumarme Kost
- Natriumarme Kost
- Mexiletin
- Acetazolamid
- Dichlorphenamid

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**? Welche Aussage zu Mexiletin ist falsch?**

- Mexiletin ist nicht zur Behandlung von kalium-sensitiven Myotonien (PAM) zugelassen.
- Mexiletin ist ein Klasse-Ib-Antiarrhythmikum.
- Mexiletin ist ein Analogon des Lokalanästhetikums Lidocain.
- Mexiletin ist ein Natriumkanal-Blocker.
- Mexiletin ist für die symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen zugelassen.

**? Welches Medikament darf bei Patienten mit nicht-dystropher Myotonie *nicht* eingesetzt werden?**

- Ranolazin
- Phenytoin
- Fenoterol
- Carbamazepin
- Propafenon