

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroI NeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Hereditäre Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems

Finsterer J

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2003; 4 (2), 7-14

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroI NeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



DGNC



© engel.ac-book.ac.be

2026

7.–10. Juni

AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch

Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

dgnc-kongress.de

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Hereditäre Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems

J. Finsterer

Ionenkanalerkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS) werden durch Funktionsstörungen membrangebundener Glykoproteine, die als Ionenkanäle fungieren, hervorgerufen. Die betroffenen Ionenkanäle sind in der Muskelzellmembran (Natrium-, Kalium-, Chloridkanal, Dihydropyridinrezeptor [DHPR]), in der Membran des endoplasmatischen Retikulums (Ryanodinrezeptor Typ 1 [RYR1]), postsynaptisch (Acetylcholinrezeptor) oder präsynaptisch (Kaliumkanäle) lokalisiert. Mutationen in den entsprechenden Genen führen zu Krankheitsbildern wie Myotonia congenita (Chloridkanal), hyperkaliämisch-periodische Lähmung (HRKPP) Typ 1, Paramyotonia congenita, kaliumaggravierte Myotonia, hypokaliämisch periodische Lähmung (HOKPP) Typ 2 (Natriumkanal), HOKPP Typ 1, maligne Hyperthermie-Suszeptibilität (MHS) Typ 5 (DHPR), MHS Typ 1, Central core disease (RYR1), Slow-channel-Syndrom (Acetylcholinrezeptor), HRKPP Typ 2, Andersen-Syndrom und hereditäre Neuromyotonia (Kaliumkanal). Abhängig vom Stadium und Verlauf finden sich bei diesen Krankheitsbildern normale klinisch-neurologische Befunde, periodische oder permanente Paresen, Myotonia, Myokymie, Muskelhypertrophie, abgeschwächte Muskeleigenreflexe, Tonussteigerung, Hypotonie, Kontrakturen, Entwicklungsstörungen der Muskulatur und nichtneurologische Manifestationen. Die Diagnose basiert auf dem klinischen Erscheinungsbild, der Serum-CK- und Kalium-Bestimmung, der nieder- und hochfrequenten repetitiven Stimulation, dem EMG, der Muskelbiopsie, dem Halothan/Koffein-Kontraktionstest und der molekulargenetischen Untersuchung. Die Therapie der Kanalerkrankungen des PNS umfasst Physiotherapie, Kontrakturprophylaxe, konservativ-orthopädische Maßnahmen, Verabreichung von Kalium (HOKPP) oder Glukose (HRKPP), Vermeidung von Kalium (HRKPP) oder Glukose (HOKPP), Vermeidung von Triggern der malignen Hyperthermie und Verabreichung von Acetazolamid, Phenytoin, Carbamazepin, Mexiletin, Betamimetika oder Dichlorphenamid. Vermutlich sind mehr PNS-Erkrankungen als bisher bekannt durch Funktionsstörungen membrangebundener Ionenkanäle bedingt.

Schlüsselwörter: neuromuskuläre Erkrankungen, Ionenkanal, Genetik, Myopathien, Elektromyographie

Hereditary Ion Channel Diseases of the Peripheral Nervous System: Ion channel diseases of the peripheral nervous system (PNS) result from dysfunction of membrane-bound glycoproteins that serve as ion channels. The affected channels are located in the muscle cell membrane (sodium, potassium, chloride channel, dihydropyridine receptor [DHPR]), in the membrane of the sarcoplasmic reticulum (ryanodine receptor type 1), postsynaptically (acetylcholine receptor) or presynaptically (potassium channel of the terminal axon). Mutations in the corresponding genes present as myotonia congenita (chloride channel), hypercalcaemic periodic paralysis (HRKPP) type 1, paramyotonia congenita, potassium-aggravated myotonia, hypocalcaemic periodic paralysis (HOKPP) type 2 (sodium channel), HOKPP type 1, malignant hyperthermia susceptibility (MHS) type 5 (DHPR), MHS type 1, central core disease (ryanodine receptor type 1), slow channel syndrome (acetylcholine receptor), HRKPP type 2, Andersen's syndrome, and hereditary neuromyotonia (potassium channel). Depending on the stage and course of the disease, these disorders present with normal clinical neurological findings, periodic or permanent weakness, myotonia, myokymia, muscle hypertrophy, reduced tendon reflexes, increased muscle tone, muscle hypotonia, contractures, and non-neurological abnormalities. The diagnosis of PNS channelopathies is based upon the clinical presentation, CK and potassium serum levels, repetitive nerve stimulation, EMG, muscle biopsy, halothane/caffeine contracture test, and molecular genetic investigations. Treatment of PNS channelopathies comprises physiotherapy, conservative orthopedic measures, administration of potassium (HOKPP) or glucose (HRKPP), prevention of potassium (HRKPP) or glucose (HOKPP), avoidance of substances that trigger malignant hyperthermia, and administration of acetazolamide, phenytoin, carbamazepine, mexiletine, beta-mimetics, or dichlorophenamide. Presumably, more than the described PNS diseases are linked to mutated ion channels. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (2): 7–14.

Key words: neuromuscular disease, ion channel, genetics, myopathies, electromyography

Der Begriff „Kanalkrankheiten“ wird für die Beschreibung von klinischen Zuständen verwendet, die durch genetisch bedingte Funktionsstörungen membrangebundener Ionenkanäle hervorgerufen werden [1–4]. Zu den Kanalkrankheiten werden bestimmte Formen der periodischen Lähmung, Myotonien, episodische Ataxien, Epilepsie (nächtliche Frontallappenepilepsie, neonatale Konvulsionen), Taubheit, Nachtblindheit, zystische Fibrose, hemiplegische Migräne, X-chromosomale Nephrolithiasis, maligne Hyperthermie-Suszeptibilität (MHS), Central core disease (CCD), hereditäre Neuromyotonia, einige kongenitale Myasthenien, Bartter-Syndrom, Brugada-Syndrom und Long-QT-Syndrom gezählt [1]. Es wird geschätzt, daß einer von 1000 Menschen an irgendeiner Form einer Kanalkrankheit leidet [3, 5].

Die folgende Übersichtsarbeit beschäftigt sich mit jenen hereditären Kanalerkrankungen, die in erster Linie im peripheren Nervensystem (PNS) manifestieren. Dazu gehören die Myotonia congenita, die hyperkaliämisch-periodische Lähmung (HRKPP), die Paramyotonia congenita, die kaliumaggravierte Myotonia, die hypokaliämisch-periodische Lähmung (HOKPP), die MHS, die CCD, das Slow-channel-Syndrom (kongenitale Myasthenie), das Andersen-Syndrom und die hereditäre Neuromyotonia (Tab. 1).

Die gestörten Kanäle sind im Bereich der Muskelzellmembran (Natrium-, Kalium-, Chloridkanal, Dihydropyridinrezeptor [DHPR]), der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (Ryanodinrezeptor Typ 1 [RYR1]), postsynaptisch (nikotinerger Acetylcholinrezeptor) oder präsynaptisch (Kaliumkanäle des terminalen Axons) lokalisiert [6]. Mutationen in den Genen, die für diese Kanäle kodieren, führen entweder zu einer Untererregung (Lähmung) oder einer Übererregung (Myotonia [verzögerte Muskelrelaxation nach Willkürkontraktion oder elektrischer Stimulation]) der Muskelzellmembran [6].

Ionenkanäle

Ionenkanäle sind Proteine, durch die hindurch Ionen die Seite einer Membran wechseln. Da über Ionenkanäle die intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen reguliert werden, sind diese ein wesentlicher Faktor für die Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen, den epithelialen Transport, die Regulation des Zellvolumens und den Säure/Basen-Haushalt [2, 3]. Ionenkanäle sind homo- oder heteromere, makromolekulare Glykoproteine, die sich über den gesamten Querschnitt der Membran erstrecken und einen verschließbaren Tunnel formen [7]. Die Aktivie-

Aus der Neurologischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. DDR. Josef Finsterer, Neurologische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, 1030 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: duarte@aonmail.at

zung der Ionenkanäle erfolgt durch extrazelluläre Liganden, transmembrane Spannungsunterschiede oder intrazelluläre „second messenger“ [7]. Die Richtung der Ionenbewegung wird dabei durch elektrische und chemische Konzentrationsgradienten bestimmt [7]. Es werden Anionen- und Kationenkanäle unterschieden. Ionenkanäle sind aus zwei oder mehr Untereinheiten (Subunits), die eine zentrale, ionenselektive Pore bilden, zusammengesetzt [2]. Jede Untereinheit besteht aus mehreren Domänen, von denen jede wiederum aus mehreren helikalen transmembranen Segmenten aufgebaut ist [5, 7]. Die einzelnen Segmente sind durch intra- oder extrazelluläre Schleifen (Interlinker) miteinander verbunden [8]. Die α -Untereinheiten sind die wichtigsten Untereinheiten jedes Ionenkanals. Sie bilden die Kanalpore und bestimmen den Charakter (Ionenselektivität, Spannungssensitivität, pharmakologische Eigenschaften, Bindungseigenschaften für exogene und endogene Liganden) [8]. Ein spezielles Segment jeder Untereinheit verändert seine Lage in Reaktion auf die Depolarisation der Membran derart [7], daß diese Konformationsänderung zur Öffnung der Pore und damit zur Passage des Ions führt [7]. Eine Reihe von Medikamenten beeinflusst die Funktion der Ionenkanäle, weswegen sie bei diesen Erkrankungen nicht verwendet werden sollten [8] (Tab. 2).

Kaliumkanäle

Kaliumkanäle werden durch Depolarisation geöffnet, wodurch Kalium entlang dem Konzentrationsgradienten und gegen das elektrische Feld nach außen strömt. Dieser Auswärtsstrom führt zur Repolarisation der Membran [5]. Es werden 18 Typen von Kaliumkanälen unterschieden, von denen 8 spannungsabhängig sind [5, 8]. Kv-Kaliumkanäle der Muskelzellmembran setzen sich aus 4 α -Untereinheiten und bis zu 4 akzessorischen β -Untereinheiten zusammen [5]. Jede einzelne Domäne einer Untereinheit wird durch ein eigenes Gen kodiert [5]. Bei den Kaliumkanälen sind die einzelnen Domänen nichtkovalent aneinander gebunden [7]. Die akzessorische β -Untereinheit des spannungsabhängigen Kv3.3-Kanals wird als „minK related peptide 2“ bezeichnet und besteht aus einem einzigen transmembranen Segment [2, 8]. Der Kaliumkanal Kir2.1 ist ein Heterotetramer, welches das Ruhemembranpotential der Muskelzelle stabilisiert und zur späten Phase der Repolarisation beiträgt [2].

Natriumkanäle

α -Untereinheiten von Natriumkanälen werden durch mindestens 10 verschiedene Gene (SCN1A–SCN10A) kodiert [5]. Da Natriumkanäle für die schnelle Komponente des Aktionspotentials verantwortlich sind, werden die meisten dieser Gene in erregbaren Geweben (Hirn, periphere Nerven, Muskel, Herz) expremiert [5]. Im Skelettmuskel werden die Gene SCN4A und SCN5A expremiert. Alle Domänen einer Untereinheit werden durch ein einziges Gen kodiert [5]. Die einzelnen Domänen der Natriumkanäle sind kovalent aneinander gebunden [7]. Der muskuläre Natriumkanal setzt sich aus einer großen α -Untereinheit und einer kleinen β 1-Untereinheit zusammen [2]. Die β 1-Untereinheit besteht aus einem einzigen transmembranen Segment, das nichtkovalent an die α -Untereinheit gebunden ist [5]. Die α -Untereinheit besteht aus 4 Domänen (I–IV), von denen sich jede wiederum aus 6 transmembranen, helikalen Segmenten (S1–S6) zusammensetzt. Der Interlinker S5/6 bildet die Kanalpore, die Schleife zwischen den Domänen III und IV die schnelle Inaktivierung (Kanalverschluß) [2, 5].

Kalziumkanäle

Dihydropyridinrezeptor

Acht verschiedene Gene kodieren für 6 verschiedene Kalziumkanäle (T-, L-, B-, N-, P- und R-Typ). L-Kalziumkanäle, wie der DHPR, sind spannungsabhängig und werden fälschlicherweise als ligandenabhängig bezeichnet [5, 7]. Der DHPR ist in der Membran des transversalen Tubulus-Systems lokalisiert. Der DHPR ist ein Heteropentamer, das aus je einer α 1-, α 2-, β -, γ - und δ -Untereinheit zusammengesetzt ist, die durch 4 verschiedene Gene kodiert werden [9]. Die Struktur der muskulären α 1S-Untereinheit ähnelt der der α -Untereinheit des Natriumkanals. Sie besteht aus 4 Domänen, von denen jede wieder aus 6 Segmenten zu-

Tabelle 2: Medikamente, die die Funktion der Ionenkanäle beeinflussen

| | |
|--------------|---|
| Kaliumkanal | Orale Antidiabetika, Amiodaron, Diazoxide, Adenosin |
| Kalziumkanal | Nifedipin, Verapamil, Diltiazem |
| Natriumkanal | Amilorid, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Klasse-I-Antiarrhythmika, Lidocain, Bupivacain |
| Chloridkanal | Clonazepam, Phenobarbital, Benzodiazepine |

Tabelle 1: Hereditäre Ionenkanal-Krankheiten des peripheren Nervensystems

| Erkrankung | Vererbung | Chromosom | Gen | Genprodukt | Kanal | Kanalfunktion |
|--|-----------|--------------|---------|----------------------------------|-------|-----------------|
| Myotonia congenita Becker | AR | 7q32-qter | CLCN1 | Vs skm dimer | Cl | Verlust |
| Myotonia congenita Thomson | AD | 7q32-qter | CLCN1 | Vs skm dimer | Cl | Verlust |
| Hyperkaliämisch-periodische Lähmung 1 | AD | 17q23.1-25.3 | SCN4A | Skm1, vg skm α -subunit | Na | Zunahme |
| Hyperkaliämisch-periodische Lähmung 2 | AD | 11q13-q14 | KCNE3 | minK-related peptide 2 | K | Verlust |
| Paramyotonia congenita Eulenburg | AD | 17q23.1-25.3 | SCN4A | Skm1, vg skm α -subunit | Na | Zunahme |
| K-aggravierte Myotonie (permanens und fluctuans) | AD | 17q23.1-25.3 | SCN4A | Skm1, vg skm α -subunit | Na | Zunahme |
| Hypokaliämisch-periodische Lähmung 1 | AD | 1q31-32 | CACNA1S | Vg skm L-type α 1-subunit | DHPR | Unklar |
| Hypokaliämisch-periodische Lähmung 2 | AD | 17q23.1-25.3 | SCN4A | Skm1, vg skm α -subunit | Na | Zunahme |
| Hypokaliämisch-periodische Lähmung 3 | AD | 11q13-q14 | KCNE3 | minK-related peptide 2 | K | Verlust |
| Maligne Hyperthermie-Suszeptibilität 1 | AD | 19q13.1 | RYR1 | Vi skm Ryanodin Rezeptor | RYR1 | Zunahme |
| Maligne Hyperthermie-Suszeptibilität 5 | AD | 1q31-32 | CACNA1S | Vg skm L-type α 1-subunit | DHPR | Unklar |
| Central Core Disease | AD | 19q13.1 | RYR1 | Vi skm Ryanodin Rezeptor | RYR1 | Zunahme |
| Kongenitales myasthenes Syndrom | AD | 2q24-32 | CHRNA1 | Skm α 1-subunit | AchR | Zunahme/Verlust |
| Kongenitales myasthenes Syndrom | AD | 17p12-11 | CHRN1 | Skm β 1-subunit | AchR | Zunahme/Verlust |
| Kongenitales myasthenes Syndrom | AD | 2q33-34 | CHRN2 | Skm δ -subunit | AchR | Zunahme/Verlust |
| Kongenitales myasthenes Syndrom | AD | 17 | CHRNE | Skm ϵ 1-subunit | AchR | Zunahme/Verlust |
| Andersen-Syndrom | AD | 17q | KCNJ2 | Kir2.1 | K | Verlust |
| Hereditäre Neuromyotonie | AD | 12p13 | KCNA1 | Kv1.1 | K | Unklar |

Vg: voltage-gated, Vs: voltage-sensitive, Vi: voltage-insensitive, Skm: Skelettmuskel, Cl: Chloridkanal, Na: Natriumkanal, DHPR: Dihydropyridinrezeptor, K: Kaliumkanal, RYR1: muskulärer Ryanodinrezeptor, AchR: Achetylcholinrezeptor

sammengesetzt ist. Das Segment S4 dient als Spannungssensor, während der Interlinker S5/6 die Pore bildet [2].

Ryanodinrezeptor Typ 1

Eng mit dem DHPR verbunden ist der Ryanodinrezeptor des Skelettmuskels (RYR1) [7]. Der RYR1 selbst liegt in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums. Depolarisation der Muskelzellmembran führt zu einer Konformationsänderung bestimmter intrazellulärer Schleifen des DHPR, wodurch sich der RYR1 öffnet. Durch das Öffnen des RYR1 strömt Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma, wodurch der kontraktile Apparat aktiviert wird. Der RYR1 ist ein Homotetramer. Jede Untereinheit setzt sich aus 5000 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 565 kDa zusammen [5]. Alle Domänen einer Untereinheit des RYR1 werden durch ein einziges Gen kodiert [5]. Die einzelnen Domänen der Kalziumkanäle sind kovalent aneinander gebunden [7]. Die Struktur des RYR1 ist noch nicht vollständig aufgeklärt, es gibt Hinweise dafür, daß die C-terminale Region die transmembrane Domäne bildet und für die Bildung der Pore verantwortlich ist [2].

Chloridkanäle

Chloridkanäle finden sich in den Zellmembranen der meisten Zellen und spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation des Zellvolumens, des transepithelialen Transports, der Sekretion von Flüssigkeit und der Stabilisierung des Membranpotentials [5, 7]. Chloridkanäle sind für 70–80 % des Ruhemembranpotentials der Muskelzelle verantwortlich. Physiologisch führt der Chlorideinstrom durch den Chloridkanal zur Unerregbarkeit der Zellmembran [10]. Es werden 3 Superfamilien von Chloridkanälen unterschieden: GABA-A- bzw. Glycinrezeptorkanäle, der transmembrane zystische Fibrose-Leitungsregulator und spannungsabhängige Chloridkanäle in erregbaren Zellen und Epithelzellen [5]. Neun verschiedene Gene kodieren für die humanen Chloridkanäle [5]. Der funktionelle Chloridkanal der Muskelzellmembran CLC1 ist ein Homodimer. Jede Untereinheit besteht aus 1000 Aminosäuren, die in 12 transmembranen Domänen (D1–D12) und einer intrazellulären Domäne (D13) angeordnet sind. Der ionenselektive Filter liegt in der Schleife zwischen den Domänen III und IV (P1-Region) [5].

Acetylcholinrezeptor (AChR)

Der nikotinerge AchR gehört zu einer Familie von acetylcholinabhängigen Kationenkanälen, die die wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter der Muskel- und Nervenzellen darstellen [11]. AchR kommen nicht nur postsynaptisch, sondern auch präsynaptisch, im ZNS, im Bereich der gesamten Muskelzellmembran sowie in Keratozyten vor [11].

Spannungsabhängige Ionenkanäle können mindestens einen offenen und zwei verschlossene Zustände annehmen (ruhend oder inaktiviert) [5, 8]. Vom ruhenden Zustand aus kann der Kanal direkt geöffnet werden (rasche Reaktivierung), vom inaktivierten Zustand aber nicht (langsame Reaktivierung) [8]. Die Öffnung der Pore erfolgt also entweder durch Aktivierung oder Inaktivierung des Kanals. Beide Typen der Kanalöffnung werden durch die α -Untereinheit geregelt.

Generell finden sich in den Membranen von Patienten mit Kanalkrankheiten sowohl mutierte als auch nicht-mutierte Ionenkanäle [12]. Der Effekt einer Mutation auf die Funktion des Kanals wird entweder als Zunahme (gain-of-function) oder Verlust der Kanalfunktion (loss-of-function) klassifiziert. Rezessive Mutationen führen zu einem Verlust der Kanalfunktion. Dominante Mutationen können sowohl zu einer Zunahme (dominant-negativer Effekt) als auch zu einem Verlust der Kanalfunktion (dominant-negativer Effekt bei multimeren Kanälen oder Haploinsuffizienz, die nicht durch das zweite Allel kompensiert werden kann) führen [5].

Myotonia congenita

Klinik

Die Myotonia congenita ist eine seltene, hereditäre Myotonia, die sich bereits in der Kindheit klinisch manifestiert. Die Erkrankung ist durch eine schmerzlose Muskelsteifigkeit in den Handmuskeln, Beinmuskeln und Augenlidern charakterisiert. Es werden ein autosomal-dominanter Typ Thomson und ein autosomal-rezessiver Typ Becker unterschieden, wobei diese Unterscheidung immer mehr verschwimmt [2]. Die autosomal-rezessive Form ist häufiger als die autosomal-dominante. Beim Typ Becker ist die Myotonia generalisiert, beim Typ Thomson eher lokalisiert. Die Steifigkeit der Muskulatur kann zu Schwierigkeiten der Bewegungsintention beim Gehen, Greifen und Kauen führen. Die Myotonia wird durch Ruhe verstärkt und bessert sich kurzfristig auf körperliche Aktivität (Warm-up-Phänomen) [13]. Die Myotonia kann durch plötzliche Bewegungen nach Ruhe, beispielsweise durch Erschrecken, provoziert werden [10]. Kälte und Streß können die Myotonia verstärken [13]. Eine Muskelschwäche ist, wenn überhaupt, nur minimal ausgeprägt. Ausgeprägte Myotonia kann aber eine Paresis vortäuschen [13]. Häufig findet sich eine deutliche Muskelhypertrophie (Herkules-Typ), zumindest in den ersten Jahren der Erkrankung, die beim Typ Becker stärker als beim Typ Thomson ausgeprägt ist [7, 13]. Die Diagnose basiert auf dem typischen klinischen Erscheinungsbild mit Myotonia nach Faustschluß und kontinuierlicher Muskelkontraktion nach Perkussion eines Muskels (Perkussionsmyotonia), dem EMG und der molekulargenetischen Untersuchung. Im EMG finden sich myotone

Tabelle 3: Gegenüberstellung von Myotonia congenita und Paramyotonia congenita

| | Myotonia congenita | | Paramyotonia congenita |
|----------------------------|-----------------------|---------------------------------------|---|
| | Thomson | Becker | Eulenburg |
| Vererbung | AD | AR | AD |
| Beginn | Frühe Kindheit | Erste Dekade | Kongenital |
| Verteilung | Gesicht, Arme > Beine | Beine, Gesicht > Arme | Gesicht, Zunge, Arme |
| Myotonie | Warm-up-Phänomen | Warm-up-Phänomen | Paradoxe Myotonie |
| Trigger | Ruhe | Ruhe | Kälte, körperliche Aktivität |
| Zusätzliche Symptome | Keine | Transiente, selten permanente Paresen | Kälteinduzierte, selten periodische Paresen |
| EMG | Myotone Entladungen | Myotone Entladungen | Myotone Entladungen |
| Einfluß von Kälte auf CMAP | Keiner | Keiner | Amplitudenreduktion |
| Therapie | Mexiletin, Phenytoin | Mexiletin, Phenytoin | Mexiletin, Acetazolamid |

CMAP: compound muscle action potential, AD: autosomal-dominant, AR: autosomal-rezessiv

Entladungen und verkürzte Einheitspotentiale [14]. Elektrische oder mechanische Stimulation können repetitive Einheitspotentiale auslösen [13]. Eine Gegenüberstellung von Typ Thomson und Typ Becker gibt Tabelle 3.

Genetik

Die Erkrankung wird durch Mutationen im Gen, das für den muskulären Chloridkanal kodiert, verursacht (Tab. 1). Das Gen erstreckt sich über 40 kb, seine kodierende Sequenz besteht aus 23 Exons. Bisher wurden mehr als 50 Punktmutationen und mehrere Deletionen in verschiedenen Exons dieses Gens beschrieben.

Pathophysiologie

Der Defekt im Chloridkanal führt zu einer Verzögerung der Repolarisation des Aktionspotentials [13]. Durch die verlangsamte Repolarisation kommt es zu einer Akkumulation von Kalium im transversalen Tubulus, was Nachpotentiale und in weiterer Folge eine selbsttriggernde Membranaktivität (Myotonie) auslöst [5, 13].

Therapie

Die Myotonie bessert sich auf leichte körperliche Aktivität und läßt sich durch Aufwärmen vor intensiver körperlicher Aktivität mildern [10]. Phenytoin, Mexiletin und Carbamazepin können die Muskelsteifigkeit bessern [14, 15], werden aber nicht von allen Patienten vertragen [13].

Hyperkaliämisch-periodische Lähmung (HRKPP)

Klinik

Die Erkrankung ist durch attackenförmig auftretende, kurzdauernde, leichte Paresen charakterisiert. Die Attacken beginnen bereits in der Kindheit und dauern üblicherweise wenige Sekunden bis einige Stunden (selten 1–2 Tage) [14, 16]. Einige Patienten erleiden nur wenige während ihres gesamten Lebens, andere wiederum haben täglich Attacken [16]. Diese treten häufig in der Früh auf [16]. Sie können durch Ruhe nach großer körperlicher Anstrengung oder Streß, Schwangerschaft, Kaliumzufuhr oder Nahrungskarenz provoziert werden [10, 14]. Bei einigen Patienten wird am Beginn einer Attacke oder im Intervall neben den Paresen eine geringe Myotonie oder Paramyotonie beobachtet [16]. Eine Myotonie der Augenlider kann die einzige klinische Manifestation der HRKPP sein [14]. Während der Attacke ist das Serumkalium > 4,5 mmol/l

erhöht [16]. Am Ende einer Attacke kann das Kalium erniedrigt sein, was oft zur Fehldiagnose HOKPP führt [16]. Die Frequenz der Attacken nimmt üblicherweise ab dem mittleren Lebensalter ab [10]. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 1:100.000 (Tab. 4). Ob die normokaliämisch-periodische Lähmung eine Normvariante der HRKPP oder eine eigene Entität darstellt, ist noch unklar. Bisher wurde bei der sogenannten normokaliämisch-periodischen Lähmung nur in einer Familie eine Mutation im SCN4A-Gen beschrieben [17].

Genetik

Die HRKPP wird autosomal-dominant vererbt und durch Punktmutationen im Gen für die α -Untereinheit des muskulären Natriumkanals (SCN4A) hervorgerufen (Typ 1) (Tab. 1). Die bisher detektierten Mutationen sind gleichmäßig über alle Domänen verteilt [2]. In einer Familie mit HRKPP wurden auch Mutationen im KCNE3-Gen gefunden (Typ 2) [18].

Pathophysiologie

Bedingt durch diese Mutationen sind die muskulären Natriumkanäle nicht mehr in der Lage, sich nach Ablauf eines Aktionspotentials wieder komplett zu schließen (verzögerte Inaktivierung, verlängerte Öffnungszeit) [8, 10, 19]. Der Kanal oszilliert zwischen offenem und inaktiviertem Zustand [8]. Der vermehrte Einstrom von Natrium generiert Salven von Aktionspotentialen, die sich als Myotonie klinisch und elektromyographisch manifestieren [8]. Die andauernde Depolarisation der Muskelzellmembran führt in weiterer Folge dazu, daß auch die nicht mutierten Natriumkanäle inaktiviert werden, was zur Unerregbarkeit der Membran und damit zur Paresen führt. Derselbe Pathomechanismus führt also einmal zu einer Übererregbarkeit (Myotonie) und einmal zu einer Unerregbarkeit (Paresen), abhängig vom Grad der durch den defekten Kanal hervorgerufenen Depolarisation [8].

Therapie

Die Attacken können durch kohlenhydratreiche Ernährung, kaliumarme Kost sowie durch Vermeidung von Hunger und großer körperlicher Anstrengung verhindert werden [14]. Kontinuierliche, leichte körperliche Aktivität kann die Attacken ebenfalls verhindern oder zumindest hinauszögern. Körperliche Aktivität sollte nicht abrupt beendet, sondern über eine Cool-down-Phase dosiert herun-

Tabelle 4: Gegenüberstellung von hyperkaliämisch-periodischer Lähmung (HRKPP) und hypokaliämisch-periodischer Lähmung (HOKPP) [2]

| | HRKPP | HOKPP |
|--|------------------------|---------------------------------|
| Prävalenz | 1:100.000 | 1:100.000 |
| Periodische Paresen | Gering bis mäßig | Mäßig bis schwer |
| Attacken in Ruhe nach Belastung | + | + |
| Vermeidung der Attacken durch leichte Aktivität | + | + |
| Ausbreitung der Paresen: prox. UE > dist. UE > OE | + | + |
| Dauer der Attacke | Minuten bis Stunden | Stunden bis Tage |
| Verstärkung der Attacke durch Kälte, Streß, Schwangerschaft | + | + |
| Beginn | Erste Dekade | Zweite Dekade |
| Progredienz der Paresen > 40. Lj. wegen vakuolärer Myopathie | + | + |
| Serumkalium | Erhöht oder normal | Vermindert (selten normal) |
| K-Zufuhr | Triggert Attacke | Bessert Attacke |
| Glukosezufuhr | Bessert Attacke | Triggert Attacke |
| Myotonie | + | Nie |
| Paramyotonie | + | Nie |
| Interiktale EMG | Myotone Entladungen | Normal |
| Betroffener Kanal | Natrium-, Kaliumkanal | Kalzium-, Natrium-, Kaliumkanal |
| Therapie | Acetazolamid, Thiazide | Dichlorphenamid, Acetazolamid |

+: zutreffend bzw. vorhanden

tergefahren werden [10]. In der Attacke selbst kann die Verabreichung von Glukose, Thiaziden und Acetazolamid die Paresen mildern. Die Frequenz der Attacken wird dadurch aber nicht beeinflusst. Ebenso dürften β -adrenerge Substanzen bzw. Dichlorphenamid in den Attacken wirksam sein [2, 20]. Bei schweren Attacken ist Kalziumglukonat wirksam [2, 14].

Paramyotonia congenita Eulenburg

Klinik

Die Paramyotonia congenita ist durch eine kälteinduzierbare, prolongierte, lokalisierte Myotonie und Paresen charakterisiert. Am häufigsten sind Gesicht (inklusive Lider), Nackenmuskulatur und obere Extremitäten betroffen [2, 10]. Die Dauer der Myotonie bzw. der Paresen variiert von Minuten bis Stunden [10]. Willküraktivität verstärkt die Myotonie, was – im Gegensatz zur myotonen Dystrophie – als paradoxe Myotonie bezeichnet wird. Paresen und Myotonie dauern an, auch wenn der Muskel erwärmt wird [5]. Die Erkrankung manifestiert sich bereits bei der Geburt bzw. im Kleinkindesalter. Bei der Elektroneurographie nimmt die Muskelsummenpotentialamplitude durch Kälte ab [2].

Genetik

Die Paramyotonia congenita ist autosomal-dominant vererbt [10]. Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen in einem Gen, das für die α -Untereinheit des Natriumkanals kodiert (Tab. 1). Ein hot spot für Mutationen ist die spannungssensitive Region der Domäne IV [2].

Therapie

Die Therapie basiert auf der Vermeidung körperlicher Aktivität und Kälteexposition [10]. Mexiletin wirkt über eine Stabilisierung des inaktivierten Kanals gegen die Myotonie, nicht aber gegen die Paresen [2, 5]. Acetazolamid bessert bei einigen Patienten die Paresen [5]. In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie war auch Dichlorphenamid wirksam [20].

Kaliumaggravierte Myotonie

Klinik

Unter dem Begriff der kaliumaggravierten Myotonie werden heute die Myotonia fluctuans, die Myotonia permanens und die acetazolamidsensitive Myotonie zusammengefaßt [13]. Die Erkrankung ist durch eine isolierte Myotonie ohne Paresen oder sonstige neurologische Ausfälle charakterisiert, die durch Kaliumzufuhr induziert und verschlechtert wird, nicht durch Kälte induziert wird und sich in den meisten Fällen auf Acetazolamid bessert [2]. In 20 % der Fälle geht die Myotonie mit Schmerzen einher [2].

Genetik

Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Sie wird wie die HRKPP Typ 1, die Paramyotonia congenita und die HOKPP Typ 2 durch Mutationen im Gen für die α -Untereinheit des muskulären Natriumkanals verursacht (allele Varianten, die sich klinisch überschneiden) [5] (Tab. 1).

Therapie

Die Therapie der kaliumaggravierten Myotonie stützt sich auf eine strikte kaliumarme Diät. Mexiletin hilft gegen die Myotonie [5]. Eine weitere Substanz, die die Frequenz und Schwere der Attacken reduziert, ist Dichlorphenamid [20].

Hypokaliämisch-periodische Lähmung (HOKPP)

Klinik

Die HOKPP ist charakterisiert durch episodische bzw. attackenartig auftretende Paresen, die mit einer Abnahme des Serumkaliums assoziiert sind [21]. Die Attacken beginnen bereits in der Kindheit. Häufig erwacht der Patient nach einem Tag großer körperlicher Anstrengung mit einer leichten Parese in einem, mehreren oder allen Muskeln [8, 14]. Die Attacken können aber auch während körperlicher Aktivität und abends auftreten. Bei einigen Patienten treten die Attacken täglich auf [10], andere dagegen erleiden nur wenige, milde Attacken während des gesamten Lebens. Schwere Attacken gehen mit einer kompletten Parese der Extremitätenmuskulatur einher [10]. Die okulären und bulbären Muskelgruppen sowie die Atemmuskulatur bleiben von der Muskelschwäche ausgespart [14]. Die Parese dauert Stunden bis Tage. Im Gegensatz zur HRKPP dauern die Attacken länger, verlaufen schwerer, werden nicht durch Kalium provoziert und gehen ohne Myotonie einher [22] (Tab. 4). Kalium im Serum und im Urin ist vermindert. In der Muskelbiopsie von Patienten mit Mutationen im CACNA1S-Gen zeigen sich Vakuolen, bei Patienten mit Mutationen im SCN4A-Gen tubuläre Aggregate [8, 21, 22]. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 1:100.000 [8]. Differentialdiagnostisch sollten alle Ursachen der Hypokaliämie, vor allem wenn Kalium permanent vermindert ist, ausgeschlossen werden. Ebenso sollte die thyreotoxische hypokaliämisch-periodische Lähmung ausgeschlossen werden [2].

Genetik

Die HOKPP wird autosomal-dominant vererbt, ist genetisch heterogen und wird durch Mutationen im CACNA1S-Gen (Typ 1), SCN4A-Gen (Typ 2) oder KCNE3-Gen (Typ 3) verursacht (Tab. 1) [2, 18, 21, 22]. Phänotypisch unterscheiden sich die drei Typen nicht [22]. Acetazolamid führt aber beim Typ 2 zu postexpositionellen Myalgien und steigert die Frequenz und Schwere der Attacken [21]. CACNA1S-Mutationen sind für 35 % der HOKPP-Fälle verantwortlich [22], bei 5 % werden SCN4A-Mutationen gefunden [2, 21, 22].

Pathophysiologie

Ob die periodischen Paresen durch eine gestörte Erregung oder eine gestörte Erregungs/Kontraktions-Koppelung als Folge der Funktionsstörung des DHPR entstehen, ist noch unklar [2, 5]. Bekannt ist aber, daß die Funktionsstörung zu einem insuffizienten Verschuß des Kanals und damit zu einer Abnahme der Potentialamplitude, zu einer leichten Reduktion des Schwellenwertes für die Kanalinaktivierung und zu einer Reduktion der Aktivierungsrate führt [8]. Es gibt aber auch Hinweise dafür, daß CACNA1A-Mutationen erst durch Interaktion mit benachbarten Genen wirksam werden [2]. So ist die Aktivität des ATP-sensitiven Kaliumkanals bei HOKPP vermindert [2]. Die Hypokaliämie wird auf die Insulinausschüttung nach Glukosezufuhr zurückgeführt. Insulin stimuliert die Na^+/K^+ -Pumpe, wodurch Kalium von extra- nach intrazellulär verlagert wird. Im Gegensatz zur Hyperpolarisation im normalen Muskel führt die Hypokaliämie bei HOKPP zu einer kontinuierlichen Depolarisation, wodurch eine Attacke induziert wird [22]. Die hypokaliämieinduzierte Depolarisation ist assoziiert mit einem Einwärtsstrom, wobei die nach außen gerichtete Komponente durch die Hypokaliämie und Insulin blockiert wird [5, 22]. Bei der HOKPP Typ 3 führt die Funktionsstörung des Kaliumkanals zu einer Abnahme des Kaliumauswärtsstroms, zu einer Erhöhung des

Ruhemembranpotentials und zu einer vergrößerten Depolarisationskapazität [2].

Therapie

Die Attacken können durch Zufuhr von Glukose oder Insulin provoziert werden. Zufuhr von Kalium kann zu einer Normalisierung des Kaliumspiegels führen und auch eine beginnende Attacke kupieren [10]. Die Intervalltherapie der HOKPP stützt sich daher auf die Vermeidung kohlenhydratreicher Kost und Vermeidung übermäßiger körperlicher Aktivität. In der Attacke selbst hilft Kaliumchlorid oral, Acetazolamid oder Dichlorphenamid [2, 14, 20]. Keines der genannten Medikamente verhindert aber die Ausbildung einer sekundären progredienten Myopathie [2].

Maligne Hyperthermie-Suszeptibilität (MHS)

Klinik

Die MHS ist keine Erkrankung im engeren Sinn, sondern eine genetische Prädisposition von klinisch-neurologisch meist unauffälligen Patienten, die auf volatile Anästhetika und depolarisierende Muskelrelaxanzien (Trigger) mit einem hypermetabolen Syndrom (maligne Hyperthermie, MH) reagieren [7]. Dieses ist bedingt durch einen massiven Einstrom von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma, was zu einer Dauerkontraktion des Muskels („Rigidität“), Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Verbrauch von ATP und damit Anheizen des Energiestoffwechsels mit Hyperthermie, Tachypnoe, Tachykardie, Blutdruckerhöhung, Hyperkapnie, respiratorischer und metabolischer Azidose sowie Hypoxie führt [7]. Eine MHS findet sich aber nicht nur bei klinisch unauffälligen Patienten, sondern auch bei bestimmten Myopathien wie der CCD, der Evans-Myopathie und dem King-Denborough-Syndrom [2]. MH-ähnliche Reaktionen wurden auch bei Patienten mit Dystrophinopathien, nichtdystrophischen Myotonien, periodischen Lähmungen und bei Ca-ATPase-Mangel beschrieben [2].

Genetik

Die Ursache der MHS ist heterogen. Gesichert sind Mutationen im Gen für den DHPR bzw. RYR1. Beide Defekte sind autosomal-dominant vererbt. Kandidatengene sind darüber hinaus jene, die für die β -, γ - und δ -Untereinheit des DHPR kodieren. Im Gen für die α -Untereinheit des DHPR wurden bisher 5 Mutationen beschrieben, die mit MHS assoziiert sind. Das RYR1-Gen ist 159.000 Basenpaare lang und umfaßt 106 Exons, von denen 2 alternativ in eine 15.117 Basenpaare lange mRNA gespliced werden. Bisher sind in diesem Gen 27 Punktmutationen und eine Deletion bekannt, die mit MHS assoziiert sind. Die Mehrzahl der RYR1-Mutationen ist am N-terminalen Ende bzw. im zentralen Abschnitt des Gens lokalisiert. Nur eine einzige Mutation wurde bisher am C-terminalen Ende des Gens gefunden. Alle RYR1-Mutationen führen zu einem Aminosäureaustausch im myoplasmatischen Abschnitt des Rezeptors, mit Ausnahme der Mutation am C-terminalen Ende.

Pathophysiologie

RYR1- und CACNA1A-Mutationen führen durch eine verlängerte Öffnung der entsprechenden Kanäle zu einem massiven Einstrom von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma der Muskelzelle. Dies führt zu einer Dauerkontraktion des Muskels und daraus folgend zu einer massiven Steigerung der Energieproduktion.

Therapie

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei MHS ist die Vermeidung volatiler Inhalationsnarkotika und depolarisierender Muskelrelaxanzien während einer Allgemeinnarkose. Alternative Anästhetika sind Barbiturate, Benzodiazepine und Propofol, alternative Muskelrelaxanzien sind Atracurium und Vecuronium [2]. Bei manifester MH ist die Verabreichung von Dantrolen, einem Hemmer der Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, die wirkungsvollste Maßnahme. Darüber hinaus werden Sauerstoff und Bicarbonat verabreicht und kühlende Maßnahmen gesetzt.

Central Core Disease (CCD)

Klinik

Die CCD ist eine proximal betonte, kongenitale Myopathie mit typischen strukturellen Veränderungen, mehr in Typ-1- als in Typ-2-Muskelfasern (Cores, Desorganisation des kontraktiven Apparates, fehlende Mitochondrien). Klinisch finden sich ab der Geburt eine Hypotonie der Muskulatur (floppy infant), eine verzögerte motorische Entwicklung, eine Ptose, proximal betonte Paresen und belastungsabhängige Muskelkrämpfe [7]. Selten sind distale Paresen [23, 24]. Häufig finden sich als Folge der Paresen Skelettdeformitäten wie Hüftluxation, Pes cavus, Pes planus, Verkürzung der Achillessehne, lumbale Hyperlordose und Kyphoskoliose [10]. Bei schweren Formen benötigen die Patienten eine Gehhilfe. 40 % der Patienten mit CCD sind aber asymptomatisch. Ein Viertel der Patienten weist auch eine MHS auf. Die Erkrankung verläuft langsam progredient.

Genetik

Die CCD wird autosomal-dominant vererbt und ist zur MHS allel. Fünf RYR1-Mutationen, die auch mit einer MHS einhergehen, wurden bisher in Familien mit CCD gefunden.

Therapie

Die Therapie der CCD beschränkt sich auf Physiotherapie, konservativ-orthopädische Maßnahmen und die Vermeidung von Triggern einer MH.

Slow-channel-Syndrom (SCS)

Klinik

Klinisch manifestiert das SCS in Form von Paresen, starker Ermüdbarkeit und sekundärer Degeneration von Muskelfasern [3]. Mutationen in der ϵ -Untereinheit können mit einer Arthrogryposis multiplex assoziiert sein [25].

Genetik

Das SCS wird durch Mutationen in den Genen für die Untereinheiten des ligandenabhängigen, nikotinergen, muskulären AchR, wie sie auch bei der nächtlichen Frontallappenepilepsie gefunden werden, verursacht. Auch Mikrodeletionen in der Promotorregion der ϵ -Untereinheit führen zum SCS. Ebenso können Mutationen in Genen von Proteinen, die für die Assemblierung des AchR verantwortlich sind, wie beispielsweise Rapsyn, ein SCS auslösen [26, 27]. Auch die autosomale Translokation 2q31–9p27 kann mit einem SCS assoziiert sein [28].

Pathophysiologie

Unterschiedliche Mutationen in den verschiedenen AchR-Untereinheiten verlängern die Aktivitätsphase des AchR entweder durch Verzögerung des Kanalverschlusses oder

durch Erhöhung der Affinität von Acetylcholin zum AchR [29] (Tab. 1). Mutationen in der ϵ -Untereinheit verzögern den Verschluss, aber auch das Öffnen des Kanals [30], womit die ausgeprägte Schwäche ohne gleichzeitige Degeneration der Endplatten erklärt wird.

Therapie

Die Therapie des SCS basiert auf der Verabreichung von Diaminopyridin bzw. Parasympathomimetika [31].

Andersen-Syndrom

Klinik

Das Andersen-Syndrom (nicht zu verwechseln mit der Andersen-Krankheit oder Typ-IV-Glykogenose), auch als kardiodysrhythmische periodische Paralyse oder kaliumsensitive periodische Paralyse bezeichnet, ist eine seltene hereditäre Erkrankung, die durch periodisch auftretende Paresen, Dysmorphien (Kleinwuchs, Hypertelorismus, tiefer Ohransatz, kleine Mandibel, Klinodaktylie, Syndaktylie, Gaumenspalte, Skoliose), kardiale Rhythmusstörungen (Long-QT-Syndrom, ventrikuläre Bigeminie, ventrikuläre Tachykardie) und Entwicklungsstörungen der Skelettmuskulatur charakterisiert ist [2, 8, 32–34]. In einer Familie wurde auch eine unilaterale Dysplasie der Niere, eine bikuspidale Aortenklappe mit Coarctatio aortae und valvulärer Pulmonalstenose beschrieben [32]. Plötzlicher Herztod soll bei dieser Erkrankung vorkommen. Während der Attacken kann das Kalium erhöht, erniedrigt oder normal sein [8].

Genetik

Das Andersen-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im KCNJ2-Gen [35], das für die α -Untereinheit des Kaliumkanals Kir2.1 kodiert [2, 8]. Diese α -Untereinheit setzt sich aus 4 Domänen zusammen, wobei nur 2 die Membran komplett durchsetzen [8]. Glutamatrezeptoren enthalten eine dem Kir2.1-Kanal idente Domäne, in der ebenfalls Mutationen nachgewiesen wurden [36]. Die außergewöhnliche Pleiotropie des Andersen-Syndroms wird mit der variablen Tetramerisation des mutierten Allels Kir2.1 mit den Wildtypen Kir2.1, Kir2.2 und Kir2.3 erklärt [37].

Pathophysiologie

Mutationen im KCNJ2-Gen führen zu einer Blockierung des Kir2.1-Kanals [21, 34, 35]. Experimentell kommt es durch die Funktionsstörung des Kir2.1 zu einer Verlängerung der terminalen Phase des Aktionspotentials und bei gleichzeitig bestehender Hypokaliämie zu $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -Exchanger-abhängigen, verspäteten Nachdepolarisationen und spontanen Arrhythmien [2, 34]. Die inadäquate Repolarisation führt am Skelettmuskel nach einer Phase der Übererregbarkeit zu einer Unerregbarkeit der Membran [2].

Therapie

Im Gegensatz zur HRKPP und HOKPP lässt sich die Reaktion auf Kaliumzufuhr nicht vorhersagen [8]. Bei einigen Patienten mit erniedrigtem Kalium bessern sich die Paresen auf Kaliumzufuhr, in anderen Fällen wiederum bessern sich zwar die Rhythmusstörungen, die Paresen nehmen aber zu [8]. Da Patienten mit Andersen-Syndrom zu malignen Rhythmusstörungen neigen, wird bei ihnen eine invasive elektrophysiologische Abklärung empfohlen und gegebenenfalls ein Schrittmacher bzw. Defibrillator implantiert [2]. Die periodischen Paresen sprechen gut auf Dichlorphenamid bzw. Terbutalin an [2].

Hereditäre Neuromyotonie

Klinik

Typisch für die Neuromyotonie sind ausgedehnte, unwillkürliche Spontankontraktionen der Muskulatur, die auch als Myokymie bezeichnet werden. Zusätzlich finden sich abgeschwächte Muskeleigenreflexe, erhöhter Muskeltonus, Muskelhypertrophie und Kontrakturen der Achillessehne mit Spitzfußstellung. Die CK kann erhöht sein. Das EMG zeigt kontinuierlich ablaufende Einheitspotentiale.

Genetik

Die isolierte Neuromyotonie wurde bisher immer auf eine Dysfunktion von Kaliumkanälen durch gegen diese gerichtete Autoantikörper im Rahmen von Autoimmunerkrankungen angesehen [38]. Kürzlich wurde aber erstmals eine isolierte Neuromyotonie, bedingt durch die Punktmutation C731A im KCNA1-Gen, beschrieben [39]. KCNA1 kodiert für den Kaliumkanal Kv1.1, ein multimeres Kanalprotein, das im ZNS und gleichzeitig auch in terminalen Nervenendigungen expremiert wird [39]. Mutationen in diesem Gen waren bisher mit der episodischen Ataxie Typ 1, einer Ionenkanalkrankheit des ZNS, assoziiert, wobei bereits bei einigen dieser Patienten neben der episodisch auftretenden Ataxie und Epilepsie auch eine Myokymie, wie sie für die Neuromyotonie charakteristisch ist, beschrieben wurde [5, 40, 41]. Die jetzt beschriebene Mutation führt zu einem Aminosäureaustausch von Prolin zu Histidin an der Position 244 der intrazellulären Schleife der transmembranen Segmente S2 und S3.

Pathophysiologie

Erklärt wird die Myokymie mit einem verminderten Kaliumausstrom, der zu einer verzögerten Repolarisation, Verbreiterung des Aktionspotentials, Verhinderung der Hyperpolarisation und damit Verlängerung der Transmitterfreisetzung führt [5].

Therapie

Die Myokymien bessern sich auf Carbamazepin und Phenytoin.

Ausblick

Die in dieser Übersichtsarbeit vorgestellten Kanalkrankheiten dürften nicht die einzigen des PNS sein. Es gibt Hinweise darauf, daß auch das Long-QT-Syndrom nicht nur am Herzen, sondern zumindest subklinisch auch am Muskel manifestiert [42]. Darüber hinaus zeichnet sich ab, daß Mutationen im CACNA2-Gen, das für die α - und δ -Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals kodiert, für die MHS3 verantwortlich sind [43]. Weiters gibt es Hinweise darauf, daß bei der Paramyotonia congenita neben den Mutationen im SCN4A-Gen noch andere Mutationen eine Rolle spielen [44]. Auch bei einem Teil der Patienten mit nicht tumorassoziiertem Lambert-Eaton-Syndrom werden Mutationen in Genen, die für Untereinheiten präsynaptischer Kalziumkanäle kodieren, suszipiert [45, 46]. Ebenso deuten jüngste Arbeiten darauf hin, daß einige kongenitale Myasthenien durch Dysfunktion präsynaptischer Kalziumkanäle bedingt sind. Mutationen im Gen, das für Perlecan kodiert und mit dem Schwartz-Jampel-Syndrom assoziiert ist, beeinflussen möglicherweise benachbarte Gene von Ionenkanälen, was die Übererregbarkeit der Muskelzellmembran bei dieser Erkrankung erklären würde. Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß das Schwartz-Jampel-Syndrom heterogen ist und auch durch Mutationen im Chlorid-, Kalium- oder Natriumkanal-Gen

verursacht wird. Neben diesen noch unklaren Fällen gibt es aber auch Kanalkrankheiten, bei denen die PNS-Läsion nicht im Vordergrund steht, wie beispielsweise die episodische Ataxie mit Myokymien [36] bzw. episodische Ataxie Typ 2 mit Parese, bedingt durch Mutationen im CACNA1A-Gen [47]. Aus den bisher gewonnenen Erkenntnissen und den laufenden Studien läßt sich ableiten, daß die Bedeutung der Kanalkrankheiten in der Neurologie noch zunehmen wird und daß eine Vielzahl von bisher noch nicht erkannten Ionenkanalerkrankungen des PNS auf ihre Entschlüsselung wartet.

Literatur

- Bond EF. Channelopathies: potassium-related periodic paralyses and similar disorders. *AACN Clin Issues* 2000; 11: 261–70.
- Davies NP, Hanna MG. The skeletal muscle channelopathies: basic science, clinical genetics and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 539–51.
- Zayas R. Channelopathies. Ion channels and disease. *Inst Technol, Minn*, 2002; <http://www.itdean.umn.edu/itbp>.
- Kullmann DM. The neuronal channelopathies. *Brain* 2002; 125: 1177–95.
- Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999; 79: 1317–2.
- Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Human muscle voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 280–7.
- Blanckenberg J. Channelopathies. *The Worldwide Physiologist – Disorders of Ion Channels*; 2002; <http://www.anaesthesist.com/physiol>.
- Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Rüdell R. Periodic paralysis: understanding channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2002; 2: 61–9.
- Robinson RL, Curran JL, Ellis FR, Halsall PJ, Hall WJ, Hopkins PM, Iles DE, West SP, Shaw MA. Multiple interacting gene products may influence susceptibility to malignant hyperthermia. *Ann Hum Genet* 2000; 64: 307–20.
- Facts about myopathies. Muscular Dystrophy Association publications, 2002; <http://www.mdausa.org/publications>.
- Lindstrom J. Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease. *Mol Neurobiol* 1997; 15: 193–222.
- Hoffman EP. Voltage-gated ion channelopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride, and calcium regulation in skeletal muscle. *Annu Rev Med* 1995; 46: 431–41.
- Westgate S. Myotonia congenita (Thomson's disease). Summary and discussion, 2002; <http://222.bem.tmc.edu/neurol/challeng>.
- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Section 14. Neurologic disorders. Chapter 184. Muscular disorders. Channelopathies, 2002; <http://www.merck.com/pubs>.
- Meola G, Sansone V. Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies. *Neurol Sci* 2000; 21 (Suppl 5): S953–S961.
- Iaizzo PA, Day JW. The potential for anesthetic complications in patients with muscle disorders. In: *Progress in Anesthesiology. Dannemiller Memorial Education Foundation*, 1996; Vol. X: 151–72.
- Otsuka F, Ogura T, Yamaguchi T. Normokalemic periodic paralysis. *Periodic Paralysis Association*, 2002; <http://www.periodicparalysis.org/PPRC>.
- Abbott GW, Butler MH, Bendahhou S, Dalakas MC, Ptacek LJ, Goldstein SA. MiRP2 forms potassium channels in skeletal muscle with Kv3.4 and is associated with periodic paralysis. *Cell* 2001; 104: 217–31.
- Mitrovic N, George AL Jr, Rüdell R, Lehmann-Horn F, Lerche H. Mutant channels contribute < 50 % to Na⁺ current in paramyotonia congenita muscle. *Brain* 1999; 122: 1085–92.
- Tawil R, McDermott MP, Brown R Jr, Shapiro BC, Ptacek LJ, McManis PG, Dalakas MC, Spector SA, Mendell JR, Hahn AF, Griggs RC. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. *Ann Neurol* 2000; 47: 46–53.
- The PPA Online. Hypokalemic periodic paralysis – general information. 2002; <http://www.periodicparalysis.org/PPRC>.
- Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmekine A, Iaizzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole S, Vale-Santos J, Chauveau 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: 9549–54.
- Emery AEH (ed). *Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics*. Wiley, New York, 1998.
- Griggs RC, Mendell JR, Miller RG. Evaluation and treatment of myopathies. *FA Davis Company, Philadelphia*, 1995; 213–5.
- Brownlow S, Webster R, Croxson R, Brydson M, Neville B, Lin JP, Vincent A, Newsom-Davis J, Beeson D. Acetylcholine receptor delta subunit mutations underlie a fast-channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenita. *J Clin Invest* 2001; 108: 125–30.
- McConville J, Vincent A. Diseases of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 296–301.
- Ohno K, Engel AG, Shen XM, Selcen D, Brengman J, Harper CM, Tsujino A, Milone M. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 875–85.
- Zeevaert B, Hansen I, Crielaard JM, Wang FC. Slow channel syndrome due to an autosomal translocation at 2q31–9p27. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 605–8.
- Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. *Arch Neurol* 1999; 56: 163–7.
- Gomez CM, Maselli RA, Vohra BP, Navedo M, Stiles JR, Charney P, Schott K, Rojas L, Keesey J, Verity A, Wollmann RW, Lasalde-Dominicci J. Novel delta subunit mutation in slow-channel syndrome causes severe weakness by novel mechanisms. *Ann Neurol* 2002; 51: 102–12.
- Anlar B, Varli K, Ozdirim E, Ertan M. 3,4-diaminopyridine in childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 1996; 11: 458–61.
- Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 663–8.
- Ptacek LJ, Fu YH. Channelopathies: episodic disorders of the nervous system. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 5): 35–43.
- Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, Bendahhou S, Kwiecinski H, Fidzianska A, Plaster N, Fu YH, Ptacek LJ, Tawil R. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002; 110: 381–8.
- Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, Donaldson MR, Iannaccone ST, Brunt E, Barohn R, Clark J, Deymeer F, George AL Jr, Fish FA, Hahn A, Nitu A, Ozdemir C, Serdaroglu P, Subramony SH, Wolfe G, Fu YH, Ptacek LJ. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511–9.
- Chen L, Kawano T, Bajic S, Kaziro Y, Itoh H, Art JJ, Nakajima Y, Nakajima S. A glutamate residue at the C-terminus regulates activity of inward rectifier K⁺ channels: implication for Andersen's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8430–5.
- Preisig-Muller R, Schlichthorl G, Goerge T, Heinen S, Bruggemann A, Rajan S, Derst C, Veh RW, Daut J. Heteromerization of Kir2.x potassium channels contributes to the phenotype of Andersen's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7774–9.
- Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, Morris C, Newsom-Davis J. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997; 41: 238–46.
- Eunson LH, Rea R, Zuberi SM, Youroukos S, Panayiotopoulos CP, Liguori R, Avoni P, McWilliam RC, Stephenson JB, Hanna MG, Kullmann DM, Spauschus A. Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol* 2000; 48: 647–56.
- Gordon N. Episodic ataxia and channelopathies. *Brain Dev* 1998; 20: 9–13.
- Klein C, Vieregge P. Non-epileptic paroxysmal movement disorders. *Nervenarzt* 1998; 69: 647–59.
- Finsterer J, Stollberger C. Subclinical skeletal muscle involvement in long-QT syndrome. *J Electromyogr Kinesiol* 1999; 9: 401–5.
- Schleithoff L, Mehrke G, Reutlinger B, Lehmann-Horn F. Genomic structure and functional expression of a human alpha(2)/delta calcium channel subunit gene (CACNA2). *Genomics* 1999; 61: 201–9.
- Sampaolo S, Puca AA, Nigro V, Cappa V, Sannino V, Sanges G, Bonavita V, Di Iorio G. Lack of sodium channel mutation in an Italian family with paramyotonia congenita. *Neurology* 1999; 53: 1549–55.
- Greenberg DA. Calcium channels in neurological disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 275–82.
- Maselli RA, Kong DZ, Bowe CM, McDonald CM, Ellis WG, Agius MA, Gomez CM, Richman DP, Wollmann RL. Presynaptic congenital myasthenic syndrome due to quantal release deficiency. *Neurology* 2001; 57: 279–89.
- Jen J, Wan J, Graves M, Yu H, Mock AF, Coulin CJ, Kim G, Yue Q, Papazian DM, Baloh RW. Loss-of-function EA2 mutations are associated with impaired neuromuscular transmission. *Neurology* 2001; 57: 1843–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)