

Auszug aus:

Neurologie – Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis.

Herausgeber: Claus-W. Wallesch. Urban und Fischer 2005

Jurkat-Rott K, Schreiber H, Goebel HH, Lehmann-Horn F. Progressive Muskeldystrophien, Myotonien, periodische Paralysen, distale und kongenitale Myopathien. Kapitel 57, pp. 809ff.

57.2.2 Periodische Paralysen mit und ohne Myotonie

Historie

Eulenburg hat die **Paramyotonie**, eine bei Muskularbeit in Kälte zunehmende Myotonie mit evtl. nachfolgender, mehrere Stunden anhaltender Schwäche, bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben (Eulenburg, 1886). Auch die **familiären periodischen Paralysen** waren bereits im 19. Jahrhundert bekannt. Es dauerte aber bis 1934, dass die hypokaliämische Form (Biemond und Daniels, 1934) bekannt wurde, und bis 1951, dass die hyperkaliämische Form (Tyler et al., 1951) beschrieben wurde.

In den Achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts zeigten elektrophysiologische Untersuchungen an Muskelbiopsaten von Patienten mit Paramyotonie oder hyperkaliämischer periodischer Paralyse eine **Störung der Natriumkanäle**; nachfolgend wurden Punktmutationen im entsprechenden Gen identifiziert (Übersicht bei Lehmann-Horn und Jurkat-Rott, 1999). Aus einer Natriumkanal-Myotonie entsteht eine Lähmung dann, wenn der permanente Natriumeinstrom so sehr vermehrt ist, dass das Membranpotential auf Werte depolarisiert, bei denen die Muskelzellen unerregbar werden. Dies ist bei der Paramyotonie und der hyperkaliämischen periodischen Paralyse der Fall.

In den Neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts führte eine genetische Kopplungsstudie zum Gen des muskulären L-Typ **Kalziumkanals** für die hypokaliämische periodische Paralyse (Fontaine et al., 1994; Jurkat-Rott et al., 1994) und einige Jahre später zum zweiten Genort, dem **Natriumkanal**, der auch bei den mit Myotonie einhergehenden Krankheiten mutiert ist. Allerdings ist der Effekt der Mutation ein entgegengesetzter (Jurkat-Rott et al., 2000). Schließlich wurde mit dem Andersen-Syndrom noch eine weitere Form der familiären periodischen Paralyse als Ionenkanalkrankheit identifiziert (Plaster et al., 2001). Der betroffene Kaliumkanal wird außer im Skelettmuskel auch im Herzmuskel und anderen Geweben exprimiert, so dass das klinische Bild bunter ist.

Epidemiologie

Die Inzidenz aller familiärer periodischer Paralysen liegt zusammen bei etwa 1:30.000.

Klinik

In Wärme zeigen **Paramyotoniker** oft nur geringe oder keine Symptome. Ein kalter Luftzug kann ausreichen, dass das Gesicht der Patienten maskenhaft steif wird (Abb. 3). Insbesondere die verlangsamte Erschlaffung der Augenlidmuskeln beeinträchtigt das Sehen. Weitere Prädilektionsstellen sind die Hals- und die Hand- und Fingermuskeln. Muskularbeit bei Kälte verstärkt die Myotonie (paradoxe Myotonie) und bewirkt eine Schwäche der Kälte-exponierten Muskulatur, die auch bei sofortiger Wiedererwärmung mehrere Stunden anhält. Die Symptomatik besteht von Geburt an und bleibt im Laufe des Lebens konstant. In einigen Familien kommt es ab der Adoleszenz zu spontanen hyperkaliämischen periodischen Lähmungen.

Alle **periodischen Paralysen** sind durch reversible Lähmungsattacken mit schlaffen Paresen und Abschwächung der Muskeleigenreflexe charakterisiert. Bewusstsein und Sprache sind

immer ungestört, das Diaphragma ist weitgehend resistent. Entsprechend der Veränderung des Serumkaliums können die periodischen Paralysen in hyperkaliämische und hypokaliämische Lähmungen unterteilt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass gegen Ende einer Lähmungsattacke das Serumkalium eine entgegengesetzte Konzentration aufweisen kann, so z. B. eine Hypokaliämie bei Rückbildung einer hyperkaliämischen Lähmungsattacke. Die ersten Lähmungsattacken treten in der Kindheit oder Jugend auf. Bei Erstmanifestation im höheren Lebensalter oder bei Dyskaliämie außerhalb von Attacken muß man **symptomatische Hypo- oder Hyperkaliämieformen** erwägen (siehe Lehmann-Horn et al., 2004). Häufigkeit und Schwere der Attacken nehmen mit zunehmendem Alter ab, dagegen entwickelt sich bei etwa 30% der Patienten eine permanente Muskelschwäche, die progredient fortschreitet.

Diagnostik

Die meisten episodischen Lähmungen treten familiär auf. Patienten mit bekannter familiärer Belastung und Lähmungsattacken in der Vorgeschichte stellen kaum ein diagnostisches Problem dar. Dagegen können die ersten Attacken zur Akutaufnahme Anlass geben, insbesondere, wenn die familiäre Belastung unbekannt geblieben ist, etwa bei unvollständiger Penetranz oder blandem Verlauf der Krankheit bei den Vorfahren. Sollte keine **Serumkaliumwerte während einer Lähmungsattacke** vorliegen, die auf die Diagnose schließen lassen, können weitere Angaben hilfreich sein. So sprechen zahlreiche kurze Lähmungsattacken, meist in Ruhe unmittelbar nach körperlicher Belastung oder bei Hunger eher für hyperkaliämische periodische Paralysen. Mehrtägige Muskelschwächen und mehrstündige Lähmungsattacken, v.a. unmittelbar nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit oder mit mehrstündiger Latenz zu körperlicher Belastung legen eine hypokaliämische periodische Paralyse nahe. Sollte die Anamnese nicht weiterhelfen, können Provokationstests zur Diagnose führen.

Provokationstests:

Abkühlung eines Unterarms über eine halbe Stunde in Wasser von 15°C und anschließend kräftiger mehrmaliger Faustschluss verstärkt bei Paramyotoniker die myotone Steifigkeit und führt bei einem Teil der Patienten zu einer schlaffen Lähmung, die mehrere Stunden anhält. Oft reicht auch schon ein wiederholt kräftiger Lidschluss, um die paradoxe Myotonie auszulösen. Durch Kühlung einer Orbita, z.B. durch im kalten Wasser getränkte Kompressen, wird die asymmetrische Antwort besonders gut sichtbar (Abb. 57-3).

Die Diagnose einer hypokaliämischen periodischen Paralyse lässt sich durch Provokation einer Lähmungsattacke mit einer **oralen Kaliumbelastung** oder besser mit einer **Belastung auf einem Fahrradergometer** nachweisen. Beim Patienten steigt die Serumkaliumkonzentration während der Ergometrie wie beim Gesunden auf etwa 5,5mM an und fällt in der folgenden Ruhephase wieder ab. Anders als beim Gesunden beginnt das Serumkalium nach 10-30 Minuten jedoch wieder spontan auf Werte um 7 mM oder mehr anzusteigen. Währenddessen sinkt die Muskelkraft. Erst bei der Normalisierung der Kaliumkonzentration nimmt die Kraft wieder langsam zu.

Die Diagnose einer hypokaliämischen periodischen Paralyse lässt sich durch **Provokation einer Lähmungsattacke mit Glukose und Insulin** erhärten. Der Test sollte in Anästhesiebereitschaft und mit Überwachung von EKG, Blutzucker und Serumkalium durchgeführt werden (Lehmann-Horn et al., 2004). Glukose kann per os (2 g/kg KG) oder intravenös (500 ml Glukose 20 %) verabreicht werden. Alt-Insulin wird subkutan (für 150 g Glukose 20 IE) injiziert oder der Infusionslösung beigemischt; bei Verwendung von Glasflaschen empfiehlt sich wegen der Bindung von Insulin an die Flaschenwand eine höhere Dosis von insgesamt 30 IE (cave Hypoglykämie).

Labor:

Bei der hyperkaliämischen periodischen Paralyse ist die Kaliumkonzentration während der Lähmungsattacke im Serum häufig erhöht. Bei der hypokaliämischen periodischen Paralyse ist sie dagegen meist deutlich erniedrigt, wobei eine positive Korrelation zur ursächlichen Mutation, nicht aber zur Schwere der Attacke besteht. Wenn eine Attacke durch eine Rhabdomyolyse und die dabei entstehende Hyperkaliämie beendet wird, kommt es zu einer Erhöhung der CK und ggf. auch zur Myoglobulinurie. Bei beiden Paralyse-Formen sind bei Entwicklung einer vakuolären Myopathie erhöhte Muskelenzymwerte im Serum anzutreffen.

EMG:

Der Nachweis myotoner Aktivität spricht für das Vorliegen einer Paramyotonie oder einer hyperkaliämischen periodischen Paralyse und schließt eine hypokaliämische periodische Paralyse aus. Bei einer Paramyotonie werden die myotonen Entladungen nach Kälteexposition (siehe oben) verstärkt. In der paralytischen Phase erlischt die Spontanaktivität, aber auch die Willküraktivität. Ein myopathisches Potentialmuster besteht während Lähmungsattacken und bei vakuolärer Myopathie.

Bildgebung:

Das Ausmaß der bei den beiden Paralyseformen häufigen **chronisch progredienten Myopathie** läßt sich durch ein CT oder MRT feststellen. Insbesondere die ischiocrurale Muskulatur ist vom Umbau betroffen.

Molekulargenetik:

„**Gain-of-function**“ Mutationen im Gen für den muskulären Natriumkanal beweisen Paramyotonie und hyperkaliämische periodische Lähmung und lassen eine Prognose hinsichtlich des Erfolgs bestimmter Medikamente und des weiteren Krankheitsverlaufs zu (z.B. Entstehung von Atrophien). „**Loss-of-function**“ Mutationen im Gen für den muskulären Natriumkanal oder

den muskulären L-Typ Kalziumkanal sind für die hypokaliämische periodische Lähmung beweisend und ermöglichen eine Prognose hinsichtlich der Schwere der Attacken bzw. das Ausmaß potentieller Hypokaliämien und sekundärer kardialer Störungen.

Pathogenese

Durch intrazelluläre Messungen an Muskelfasern mit Anlage zu hyperkaliämischer periodischer Lähmung konnte nachgewiesen werden, dass die Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration zunächst eine physiologische Depolarisation der Muskelfasermembran verursacht. Diese wiederum aktiviert nach Überschreiten eines Schwellenwertes einen pathologischen Natriumeinwärtsstrom, der eine weitere Depolarisation der Membran bewirkt, bis sich schließlich ein Ruhemembranpotential einstellt, bei dem die Muskelfasern unerregbar sind (Lehmann-Horn und Jurkat-Rott, 1999). Aus der depolarisierten Muskelfaser fließen Kaliumionen, wodurch die Hyperkaliämie verstärkt wird und benachbarte Muskelgruppen ebenfalls betroffen werden. Die Tatsache, dass tätige Muskelgruppen kräftig bleiben, kann auf die arbeitsbedingte Azidose zurückgeführt werden, welche die Erregbarkeit aufrecht erhält.

Kohlenhydrate bewirken über Insulin eine Stimulation der Natrium-Kalium-Pumpe der Oberflächenmembran. Dadurch werden Kaliumionen in den Intrazellulärraum der Muskelfasern transportiert, wobei der relativ kleine Extrazellulärraum an Kalium verarmt. Während eine Senkung der extrazellulären Kaliumkonzentration bei normalen Muskelfasern eine Hyperpolarisation bewirkt, depolarisieren die Fasern von Patienten mit familiärer hypokaliämischer periodischer Lähmung. Die Fasern depolarisieren langsam auf ca. -55 mV, ausgehend von Werten um -80 mV. Dabei wird das schnelle Natriumsystem inaktiviert (Akkommodation), wodurch die Fasern elektrisch unerregbar und damit gelähmt werden (Jurkat-Rott et al., 2000). Wie es zur Depolarisation anstatt zur erwarteten Hyperpolarisation kommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Begünstigt wird die Lähmung offensichtlich durch eine schon im

lähmungsfreien Intervall bestehende Untererregbarkeit der Membran, die möglicherweise in einer verlangsamten Leitgeschwindigkeit der Muskelfasern für Aktionspotentiale zum Ausdruck kommt.

Merke-Anfang

Wenn auch die Pathophysiologie bei den einzelnen Krankheiten dieser Gruppe verschieden ist, so ist ihnen doch eines gemeinsam: eine Depolarisation der Muskelfasermembran für die Dauer der Attacke. Im anhaltend depolarisierten Zustand ist die Muskelfasermembran unerregbar. Daraus resultiert die Lähmung. Die Muskelfaserkraft wird erst wieder hergestellt, wenn das Ruhemembranpotential der Muskelfasern wieder normale Werte annimmt. Bei dieser gemeinsamen pathologischen Endstrecke der episodischen Lähmungen ist es nicht verwunderlich, dass auch die morphologischen Veränderungen ähnlich sind.

Merke-Ende

Muskelbiopsie:

In den Fällen, in denen molekulargenetisch keine Klärung zu erzielen ist, sollte eine Muskelbiopsie erfolgen. Zentral in den Muskelfasern finden sich glykogenhaltige Vakuolen mit einer umgebenden Membran. Sie entstehen durch Proliferation und Regeneration von Teilen des sarkoplasmatischen Retikulums und des transversalen tubulären Systems.

Therapie

Eine Übersicht findet sich bei (Lehmann-Horn et al., 2004).

Paramyotonia congenita: Sollte körperliche Arbeit in Kälte nicht vermeidbar sein, kann der Patient einige Stunden vor Exposition Mexitil ein oder zwei Einzeldosen einnehmen (insgesamt maximal 600 mg). Eine medikamentöse Dauerprophylaxe ist selten erforderlich.

Hypokaliämische periodische Lähmung: Die Patienten sollten kohlenhydratreiche Mahlzeiten und starke körperliche Anstrengung vermeiden sowie eine kochsalzarme Diät einhalten. Bei der medikamentösen Therapie ist zwischen der prophylaktischen Langzeit- und der Akutbehandlung der Attacken zu unterscheiden. Für die prophylaktische Langzeittherapie ist Acetazolamid (Diamox®) Mittel der 1. Wahl, wobei die Dosis möglichst niedrig gehalten werden sollte (125 mg jeden 2. Tag bis maximal 2 x 250 mg/d oder in seltenen Fällen Diamox® 500 mg ret.). Alternativ kann ein anderer Carboanhydrasehemmer, z.B. Diclofenamid (50 bis 200 mg/d), eingesetzt werden (Tawil et al., 2000). Von vielen Patienten wird unter dieser Therapie eine Dysgeusie bei Aufnahme kohlenensäurehaltiger Flüssigkeiten geklagt. Bei ungenügender Wirkung der Carboanhydrasehemmer kann auf Spironolacton ausgewichen werden. Die orale Einnahme von Kalium ist nur als Akuttherapie der Lähmungsattacke ist zu empfehlen (2-10 g KCl oral, d.h. z.B. 2-3 Tabl. Kalinor Brause®). Sollte allerdings das zur Prophylaxe verabreichte Diuretikum eine Hypokaliämie verursachen, sollte Kalium substituiert werden. Hypokaliämien müssen auf alle Fälle vermieden werden.

Hyperkaliämische periodische Lähmung: Die Patienten sollen auf häufige aber geringe Nahrungsaufnahme achten und kaliumreiche Nahrungsmittel sowie starke körperliche Aktivität vermeiden. Manche Patienten können eine beginnende Attacke durch ständige Bewegungen und/oder Einnahme von Kohlenhydraten verhindern. In vielen Fällen kann durch diese einfachen Maßnahmen auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Ist diese trotzdem notwendig, bestehen auch hier zwei Therapiestrategien: die Akut- und prophylaktische Langzeitbehandlung. Zur medikamentösen Attackenbehandlung empfiehlt sich die Inhalation von Salbutamol (z.B. Sultanol® Dosier-Aerosol 1-2 Hübe). Schwere Attacken lassen sich in manchen Fällen durch die intravenöse Gabe von Calciumgluconat (10%ig, 5-20 ml langsam injizieren) oder orale Gabe von Glukose (2 g/kg KG) plus Insulin

(15-20 I.E. s.c.) wirksam behandeln. Bei unzureichender Wirkung der Akuttherapie ist zur Langzeitprophylaxe die regelmäßige Einnahme von Thiaziddiuretika in möglichst niedriger Dosierung (z.B. Hydrochlorothiazid® 25 mg jeden 2. Tag bis 50-75 mg/d) oder Acetazolamid (siehe oben) sinnvoll. Der günstige Effekt dieser Medikamente besteht wahrscheinlich in der Senkung der Kaliumkonzentration.

Risiken

Ausgeprägte Hypo- oder Hyperkaliämien während der Lähmungsattacken können zu lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen und Ateminsuffizienz führen.

Anästhesie:

Merke-Anfang

Bei Patienten mit Paramyotonie und hyperkaliämischer periodischer Paralyse können Kalium und andere depolarisierende Substanzen wie Suxamethonium und Anticholinesterasen die myotone Reaktion verstärken und durch Beeinträchtigung der Intubation und Ventilation lebensgefährliche Zwischenfälle hervorrufen. Zudem besteht die Gefahr einer paralytischen Attacke. Dagegen kann operationsbedingter Stress zu Hypokaliämie führen und bei Patienten mit hypokaliämischer periodischer Paralyse Lähmungsattacken auslösen. Hypothermien i. R. von Narkosen können bei den drei Krankheiten eine lokale oder generalisierte Muskelschwäche auslösen.

Merke-Ende

Differentialdiagnose

Das Vollbild des **Andersen-Syndroms** besteht aus der Trias periodische Paralyse, kardiale Arrhythmien und faziale Dysmorphien. Die Lähmungsattacken können hypo-, normo- oder hyperkaliämisch sein. Die kardialen Arrhythmien werden durch ein Long QT-Syndrom,

ventrikuläre Extrasystolen oder ventrikuläre Tachydysrhythmien verursacht und können zu plötzlichem Herztod führen. Bei den Dysmorphien sind Hypertelorismus (Abb. 4), tiefsitzende Ohren und Unterkieferhypoplasie häufig. Nur wenige Andersen-Patienten zeigen das Vollbild. Patienten mit hyper- oder hypokaliämischer periodischer Paralyse ohne eindeutige kardiale oder faziale Beteiligung können deshalb durchaus ein Andersen-Syndrom haben. Es wird deshalb empfohlen, bei Patienten mit periodischer Paralyse außer einem Ruhe-EKG stets auch ein Langzeit-EKG durchzuführen. Bei etwa 5 bis 10% finden sich kardiale Auffälligkeiten.

Das Andersen-Syndrom ist durch Mutationen im KCNJ2 Gen des einwärts gleichrichtenden Kaliumkanals Kir2.1 bedingt (Plaster et al., 2001). Mutante Kir2.1 Kanäle zeigen eine Verminderung des Kaliumstroms, wodurch die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials gestört ist und es zu Membrandepolarisationen kommen kann, die zur Lähmung der Skelettmuskulatur führen.

Literatur:

Biernacki A, Daniels AP: Familial periodic paralysis and its transition into spinal muscular atrophy.

Brain 1934; 57: 91-108.

Eulenburg A: Über einer familiäre durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonie.

Neurol Zentralbl 5: 265ff, 1886.

Fontaine B, Vale Santos JM, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime CS, Elbaz A, Heine R,

Guimaraes J, Weissenbach J, Baumann N, Fardeau M, Lehmann-Horn F: Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. Nature Genetics 1994; 6: 267-272.

Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. J Clin Invest 2005; 115: 2000-2009.

- Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg RG, Hogan K, Powers P, Lapie P, Vale-Santos JE, Weissenbach J, Fontaine B: A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Gen* 1994; 3: 1415-1419.
- Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmenkin A, Iaizzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole N, 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: 9549-9554.
- Klingler W, Lehmann-Horn, Jurkat-Rott K: Complications of anesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromusc Disord* 2005; 15: 195-206.
- Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K: Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999; 79: 1317-1371.
- Lehmann-Horn F, Rüdell R, Jurkat-Rott K: Chapter 46: Nondystrophic myotonias and periodic paralyses. In: AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds): *Myology*, p 1257-1300. McGraw-Hill, New York 2004.
- 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, Özdemir C, Serdaroglu P, Subramony SH, Wolfe G, Fu YH, Ptáček LJ: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511-519.
- 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.
- Tyler FH, Stephens FE, Gunn FD, Perkoff GT: Studies in disorders of muscle. VII. Clinical manifestations and inheritance of a type of periodic paralysis without hypokalemia. *J Clin Invest* 1951; 30: 492-502.