

medizinische genetik

Gegründet 1989 durch Jan Murken

**Elektronischer Sonderdruck für
F. Lehmann-Horn**
Ein Service von Springer Medizin

medgen 2013 · 25:454–461 · DOI 10.1007/s11825-013-0419-3

© Springer-Verlag 2013

F. Lehmann-Horn · K. Jurkat-Rott

Monogene Ionenkanalerkrankungen der Skelettmuskulatur

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Monogene Ionenkanalerkrankungen der Skelettmuskulatur

Muskelerkrankungen waren die ersten Erkrankungen, die als Kanalopathien – international als „channelopathies“ bekannt – erkannt wurden [5, 6]. Zu den rein muskulären Kanalopathien zählen Myotonien, Paramyotonie, periodische Paralyse (PP), maligne Hyperthermie (MH) sowie Core-Myopathien. Die genetisch bedingten kongenitalen myasthenen Syndrome und die immunologisch bedingten Kanalopathien wie Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom sind hier nicht dargestellt, da sie die motorische Endplatte betreffen [2]. Zu Fragen der Behandlung sei auf die therapeutischen Leitlinien verwiesen [1].

Myotonien, Paramyotonie und periodische Paralyse

Myotonien

Die Myotonien sind Erkrankungen, bei denen als Hauptsymptom eine generalisierte Muskelsteifigkeit besteht, die besonders durch plötzliche und kräftige Muskelkontraktionen, z. B. beim Erschrecken, ausgelöst wird. Der willkürlichen Aktivität folgt eine ungewollte elektrische Nachaktivität, die zu Muskelkontraktionen in Agonisten und Antagonisten und damit zur Muskelversteifung führt. Diese Nachaktivität entsteht durch eine Übererregbarkeit der Muskelmembran, die durch eine Reduktion der erregungshemmenden Chloridleitfähigkeit oder durch einen vermehrten Natriumeinstrom verursacht wird. Beide Mechanismen führen zur Entstehung repetitiver Aktionspotenziale. Entsprechend der Ursache unterschei-

det man Chlorid- und Natriumkanalmyotonien [2].

Zu den Chloridkanalmyotonien gehören die dominante Thomsen-Myotonie und die häufigere und meist ausgeprägtere rezessive Becker-Form. Beiden Formen ist eine generalisierte Myotonie gemeinsam, die durch ein sog. Warm-up-Phänomen gekennzeichnet ist, d. h. die Myotonie nimmt bei wiederholten Muskelkontraktionen ab. Die Myotonie zeigt sich typischerweise beim festen Händedruck an der Unfähigkeit, die Hand loszulassen. Am stärksten ist die Faustschlussmyotonie nach mindestens 10-minütiger Muskelentspannung ausgeprägt (Abb. 1). Auch das sog. Lid-lag-Phänomen ist typisch, bei dem die Augenlider beim Blick nach unten zunächst durch eine Steifigkeit zurückbleiben. Das Beklopfen der Muskulatur löst eine myotone Reaktion, die man Perkussionsmyotonie nennt, aus. Eine sehr ausgeprägte myotone Steifigkeit kann von einer vorübergehenden Muskelschwäche begleitet werden („transient weakness“). Die Schwäche tritt bei den ersten Kontraktionen nach einer Ruhephase auf und kann den Patienten mehr behindern als die Steifigkeit. Viel deutlicher als bei der Thomsen-Form sind bei den meisten Becker-Patienten die Gluteal-, Oberschenkel- und Wadenmuskeln hypertrophiert, die aber nicht die erwartete Kraft entwickeln. In schweren Fällen führt die Myotonie zur Muskelverkürzung, die Spitzfüße mit der Folge einer Lendenlordose und eine eingeschränkte Streckbarkeit der Ellbogen- und Handgelenke hervorrufen kann.

» Die Myotonie führt in schweren Fällen zur Muskelverkürzung

Männer sind meist stärker betroffen als Frauen, bei denen die myotone Symptomatik manchmal erst durch Hypothyreose oder Schwangerschaft in Erscheinung tritt.

Die Natriumkanalmyotonie wird auch kaliumsensitive Myotonie genannt, da die myotone Steifigkeit durch orale Kaliumaufnahme (etwa 1 h nach oraler Kaliumbelastung) verstärkt wird. Sie kommt in verschiedenen starken Ausprägungen vor: Die leichteste Form ist die Myotonia fluctuans, die schwerste Form ist die Myotonia permanens. Bei der Myotonia fluctuans ist die Steifigkeit durch Muskelarbeit bedingt, tritt aber erst mit einer Verzögerung von etwa einer Stunde auf und hält dann 1–2 h an. Durch diese arbeitsbedingte Myotonie wird das Warm-up-Phänomen maskiert, es lässt sich aber bei wiederholter Kontraktion und Erschlaffung der Extremitätenmuskeln dennoch beobachten. Patienten mit Myotonia permanens sind durch die kontinuierliche Aktivität in den verschiedenen Muskeln mehr oder weniger unbeweglich. Bei dieser Form muss eine diagnostische orale Kaliumgabe wegen der Gefahr der Ateminsuffizienz infolge der steifen Atemmuskulatur unterbleiben [5]. Patienten mit einer Natriumkanalmyotonie neigen zu belastungsabhängigen Muskelkrämpfen.

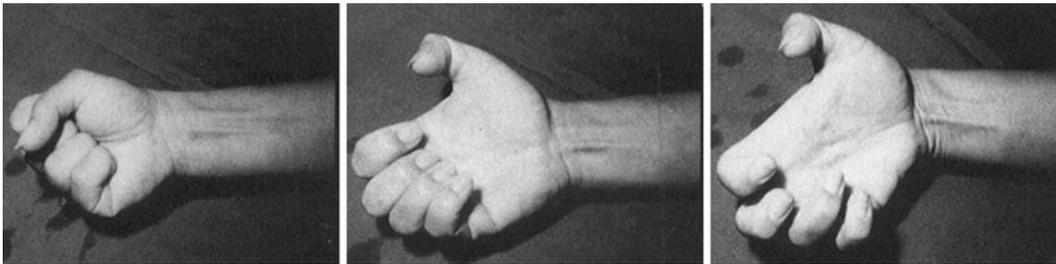


Abb. 1 ◀ Myotone Nachkontraktion beim Öffnen der Faust. Die sequenziell dargestellte Relaxationsstörung beim Öffnen ist besonders nach kräftigem Faustschluss der zuvor ruhenden Unterarm- und Handinnenmuskulatur ausgeprägt

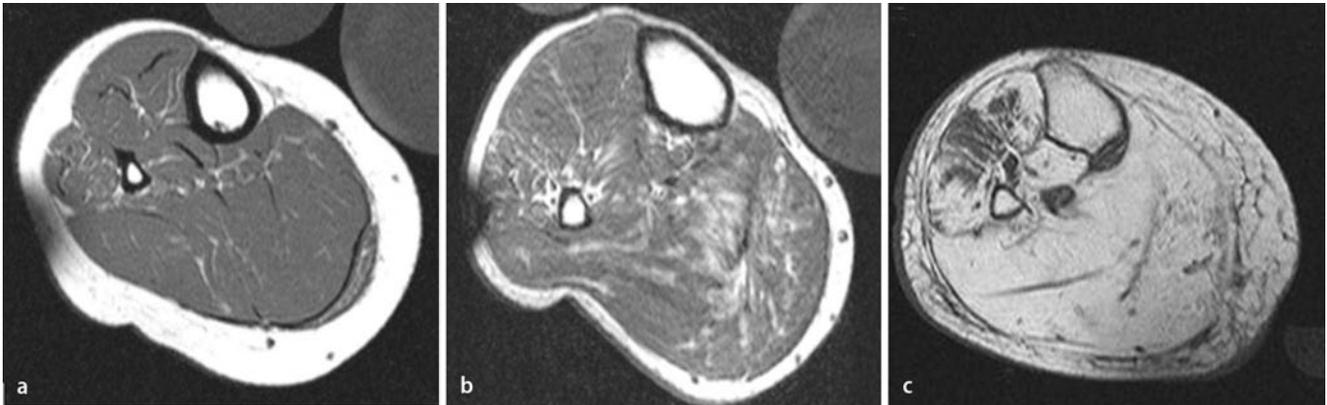


Abb. 2 ▲ T1-gewichtete magnetresonanztomographische Bilder von 3 Familienmitgliedern mit der Ca,1.1-R1239H-Mutation, die die hypokaliämische periodische Paralyse verursacht. Beim jüngsten Familienmitglied ist die Unterschenkelmuskulatur makroskopisch weitgehend intakt (a). Bei der mittleren Generation findet sich vermehrt Vakutfett in der Muskulatur (b). Bei der 80-Jährigen ist die Unterschenkelmuskulatur fast vollständig durch Fett und Bindegewebe ersetzt (c). (Mod. nach [3])



Abb. 3 ▲ Patientin mit Andersen-Syndrom und deren ebenfalls betroffene Tochter. Auffällig ist bei beiden v. a. die breite Nasenwurzel und das kleine Kinn

Paramyotonia congenita

Die Paramyotonie (PC) nimmt eine Stellung zwischen den Myotonien und den periodischen Paralysen ein. Vor allem bei Kälteeinwirkung zeigt sich eine myotone Muskelsteifigkeit, die sich mit weiterer körperlicher Tätigkeit verschlimmert (paradoxe Myotonie). Ein kalter Luftzug kann genügen, um die mimische Muskulatur „einzufrieren“. Die Muskelsteifigkeit kann in eine schlaffe Lähmung über-

gehen, die einige Stunden anhalten kann. Paramyotoniker mit bestimmten Natriumkanalmutationen können zusätzlich in Ruhe Lähmungsepisoden entwickeln, die einer hyperkaliämischen periodischen Lähmung ähneln.

Periodische Paralysen

PP bestehen in episodisch auftretenden schlaffen Lähmungen mit generalisierter oder lokaler Ausprägung, die sich in-

nerhalb von wenigen Minuten bis zu einigen Tagen zurückbilden. Die Atem- und Sprachmuskulatur kann betroffen sein, das Bewusstsein ist immer ungestört. Die Muskeldehungsreflexe können während einer Episode abgeschwächt sein. Zu den episodischen Schwächen oder auch isoliert können permanente Paresen entstehen, die mit zunehmendem Alter in eine Muskeldystrophie münden (■ Abb. 2). Entsprechend den Veränderungen des Serumkaliumwerts während der voll ausgeprägten Schwäche werden hyper-, normo- und hypokaliämische PP unterschieden, wobei man allein wegen eines Normwerts nicht die Diagnose einer normokaliämischen PP stellen darf. Weitere Kriterien wie Trigger, Episodendauer und Ansprechen auf Kalium, Natrium und Glukose sind in die Diagnostik einzubeziehen. Hyper- und normokaliämische PP können auch mit einer Myotonie einhergehen, die im Intervall meist nur im Elektromyogramm (EMG) zu finden ist, aber zu Lähmungsbeginn exazerbieren kann.

Die thyreotoxische hypokaliämische PP ist bei Weitem die häufigste dyskaliämische Paralyse. Von einer genetischen

Prädisposition ist auszugehen, da 90% der Patienten männliche Asiaten sind. Eine Lähmung ereignet sich nur im Rahmen einer Hyperthyreose, die aber klinisch noch nicht offensichtlich sein muss. Die Kaliumwerte sind iktal meist sehr niedrig (1–2 mM), im lähmungsfreien Intervall dagegen häufig normal. Klinische Symptomatik und Trigger gleichen der hypokaliämischen PP.

Beim sehr seltenen Andersen-Tawil-Syndrom treten unabhängig von episodischen Lähmungen, die erhöhte, normale oder erniedrigte Kaliumwerte im Blut zeigen können, auch Rhythmusstörungen der Herzkammern auf. Neben einem Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe sollte auch ein Langzeit-EKG durchgeführt werden. Vielfach sind auch skeletale Veränderungen an Gesicht, Händen und Füßen zu sehen (■ **Abb. 3**).

Diagnostik: Elektrophysiologie, Bildgebung und Genetik

Der Formenkreis der Myotonien einschließlich Paramyotonie wird durch die pathognomonischen myotonen Entladungssalven diagnostiziert, die durch Nadelsondierung oder durch Beklopfen der Muskulatur im EMG ausgelöst werden. Bei PP ist im Long-exercise-Test häufig ein spätes Dekrement sichtbar. Aus therapeutischen Gründen ist nicht nur die Form der Dyskaliämie zu klären, sondern auch mithilfe der Magnetresonanztomographie eine Muskeldystrophie abzuklären [3]. Insbesondere die ischiocrurale Muskulatur ist von der fettigen Degeneration betroffen.

Zur Sicherung der Diagnose von Myotonien und PP sollte eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden, durch die die zugrunde liegende(n) Mutation(en) identifiziert wird (werden) und dadurch Verlaufsprognose, individuelle Therapie für den Patienten und Erkrankungsrisiko für die Nachfahren bestimmt werden können.

» Die Diagnose sollte durch eine molekulargenetische Diagnostik gesichert werden

medgen 2013 · 25:454–461 DOI 10.1007/s11825-013-0419-3
© Springer-Verlag 2013

F. Lehmann-Horn · K. Jurkat-Rott

Monogene Ionenkanalerkrankungen der Skelettmuskulatur

Zusammenfassung

Muskuläre Kanalopathien wie Myotonien, dyskaliämische periodische Paralysen (PP), maligne Hyperthermie (MH) und Core-Myopathien sind durch Mutationen in Na^+ , K^+ , Ca^{2+} - und Cl^- -Kanälen bedingt. Eine leichte Membrandepolarisation verursacht myotone Aktivität. Eine vermehrte Depolarisation kann die Über- in Untererregbarkeit umkehren und eine transiente Schwäche hervorrufen. Eine länger anhaltende Depolarisation der Plasma- und T-tubulären Membran ist für die dominanten dyskaliämischen PP die gemeinsame Basis der Schwäche. Der Kaliumspiegel im Serum beeinflusst das Ruhemembranpotenzial, weshalb Abweichungen vom physiologischen Bereich (z. B. durch Schilddrü-

sendysfunktion) Membrandepolarisation und Muskelschwäche begünstigen. Bei der Anlage zu MH, einer potenziell lebensbedrohlichen hypermetabolen Krise, erhöhen dominante Mutationen im zytoplasmatischen Teil des Ca^{2+} -Freisetzungskanals des sarkoplasmatischen Retikulums die Empfindlichkeit für volatile Anästhetika. Dagegen führen dominante oder rezessive Mutationen im sarkoplasmatischen Teil zur Entleerung der Ca^{2+} -Speicher und so zu Schwäche und Core-Myopathie.

Schlüsselwörter

Muskelerkrankungen · Myotonie · Paralyse · Maligne Hyperthermie · Myopathien

Monogenic channelopathies of the skeletal muscle

Abstract

Muscular channelopathies such as myotonias, dyskalemic periodic paralyses (PP), malignant hyperthermia (MH), and core myopathies are caused by mutations of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} and Cl^- channels. Mild depolarization leads to myotonic activity. Augmented membrane depolarization can convert hyperexcitability into hypoexcitability and cause transient muscle weakness. Sustained depolarization of the plasmalemma and the t-tubular membrane is the common basis of the muscle weakness in the dominant dyskalemic PP. Serum potassium levels modulate the resting membrane potential, whereby deviations from the physiological range, e.g., by thyroid

dysfunction, exacerbate membrane depolarization, and weakness. Susceptibility to MH, a potentially life-threatening hypermetabolic event, is mediated by dominant mutations which are situated in the cytoplasmic part of the Ca^{2+} release channel of the sarcoplasmic reticulum and increase the sensitivity to volatile anesthetics. Dominant or recessive mutations located in the sarcoplasmic part of the channel deplete the Ca^{2+} stores and lead to weakness and finally to a core myopathy.

Keywords

Muscular diseases · Myotonia · Paralysis · Malignant hyperthermia · Myopathies

Allen Thomsen- und Becker-Mutationen ist gemeinsam, dass sie eine verringerte Aktivität des muskulären Chloridkanals ClC-1 zur Folge haben. Diese führt zu einer Verminderung der Leitfähigkeit der Muskelmembran für Chlorid, die normalerweise in Ruhe etwa 80% der gesamten Leitfähigkeit ausmacht. Diese ist eine passive Leitfähigkeit, die einer Erregung der Muskelfaser entgegenwirkt. Rezessive Chloride-channel-voltage-sensitive-1 (CLCN1)-Mutationen verursachen die Becker-Myotonie, dominante die Thomsen-Myotonie (■ **Abb. 4**). Das Dutzend an Mutationen, die das gemeinsame Porengatter stören, übt einen dominant-negativen Effekt aus. Dieser zeigt

sich bei der funktionellen Expression meist in einer Verschiebung der Kanalaktivierung zu weniger negativen Membranpotenzialen, sodass die Chloridleitfähigkeit der Membran im Ruhemembranpotenzial reduziert ist und die erregungshemmende Wirkung von Chlorid entfällt (■ **Abb. 5**). Rezessive Mutationen, etwa 100 an der Zahl, müssen in beiden Kanalproteinen vorhanden sein, um die Chloridleitfähigkeit um mindestens 70% zu reduzieren, sodass klinische Zeichen der Myotonie entstehen. Häufig lässt sich jedoch selbst nach Untersuchung des gesamten CLCN1 -Gens inklusive „multiplex ligation-dependent probe amplification“ (MLPA) nur eine rezessive Muta-

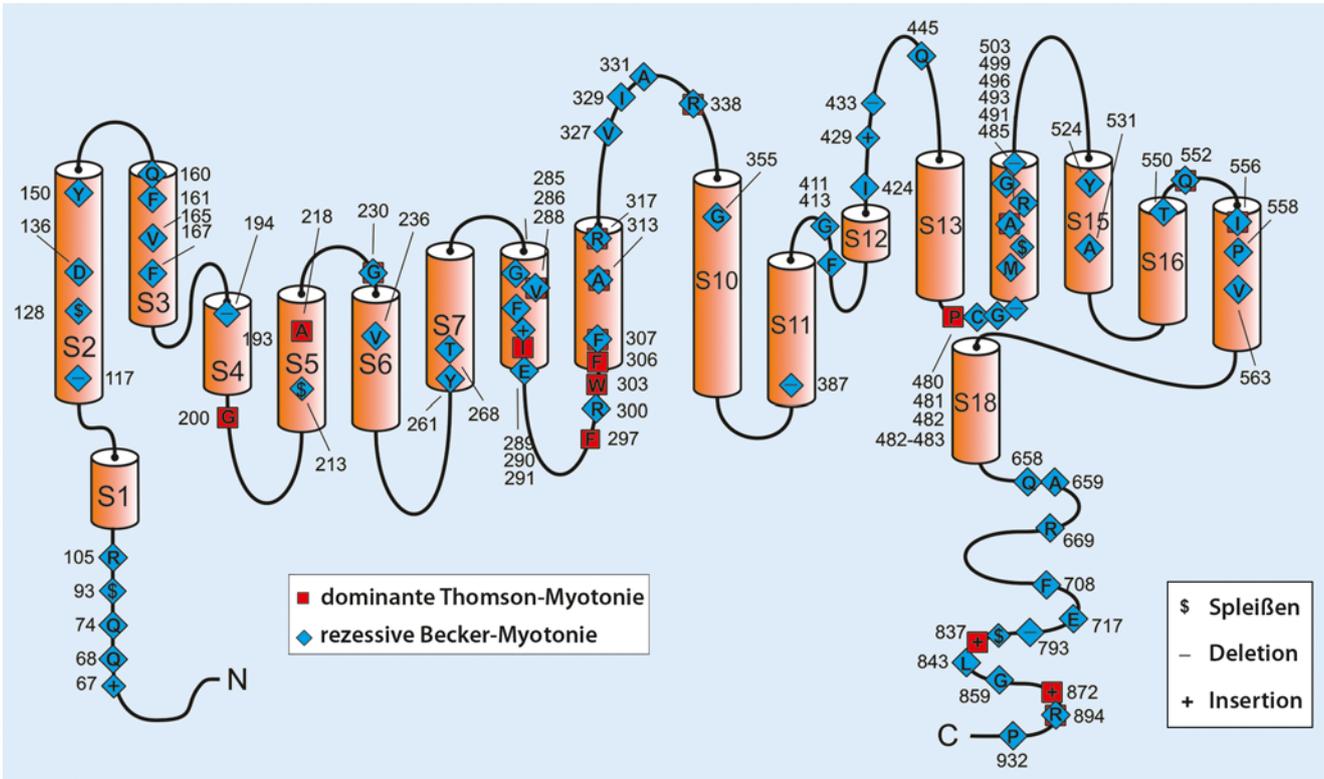


Abb. 4 ▲ Schema des spannungsgesteuerten Chloridkanalmonomers CIC1. Der funktionelle Kanalkomplex besteht aus 2 antiparallel zusammengesetzten Homodimeren. Der Einbuchstabenkode symbolisiert die Mutationen für die dominante oder rezessive Chloridkanalmyotonie

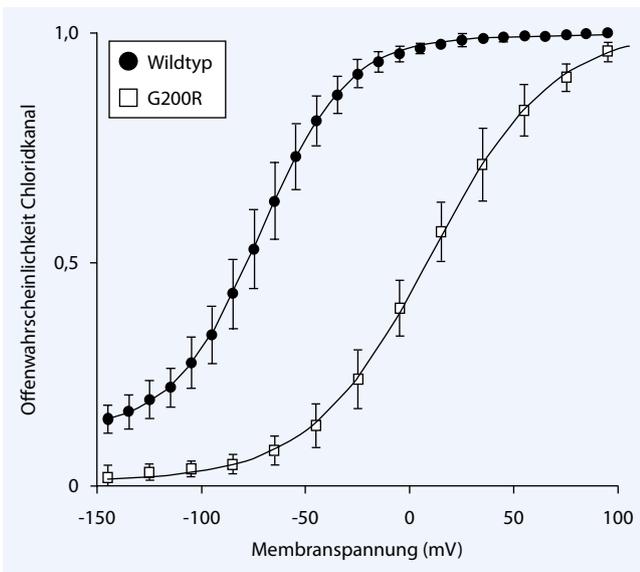


Abb. 5 ◀ Spannungsabhängigkeit der relativen Offenwahrscheinlichkeiten des normalen und des heterozygot mutierten G200R-Chloridkanal-komplexes. Die Spannungsabhängigkeit ist beim mutierten Komplex nach rechts verschoben, sodass die Offenwahrscheinlichkeit im Bereich des Ruhemembranpotenzials deutlich erniedrigt ist. Derartige Mutationen wirken dominant

tion identifizieren [7]. Heterozygote Träger (etwa 1% der Bevölkerung) einer rezessiven *CLCN1*-Mutation sind allerdings klinisch muskelgesund, da die Chloridleitfähigkeit maximal um 50% reduziert ist. Sie können aber eine verlängerte Einstichaktivität oder gar myotone Serien im

EMG aufweisen (latente Myotonie). Alternativ muss man dann an eine Natriumkanalmyotonie denken.

SCN4A-Mutationen (*SCN4A*: „sodium channel, voltage-gated, type IV, α subunit“) sind für die Natriumkanalmyotonien, die Paramyotonie und die hyperk-

liämische PP verantwortlich (■ Abb. 6). Der mutierte spannungsgesteuerte Natriumkanal $Na_v1.4$ weist eine reduzierte Refraktärzeit oder eine verlangsamt oder unvollständige Kanalschließung auf (■ Abb. 7). All diese Veränderungen haben eine dominante Auswirkung auf die Zellfunktion, indem sie zur Generierung von Aktionspotenzialsalven und damit zur Myotonie führen. Die paramyotonieverursachenden $Na_v1.4$ -Mutationen betreffen das intrazellulär gelegene Inaktivierungsgatter, das die Domänen 3 und 4 verbindet, oder die für die Inaktivierung ebenfalls zuständige 4. Kanal-domäne. Mutationen, die eine Natriumkanalmyotonie oder eine hyperkaliämische PP auslösen, betreffen vorwiegend den Rezeptor für das Inaktivierungsgatter an der Innenseite des Proteins. Sieht man von $Na_v1.4$ -R1448-Substitutionen ab, verursachen Mutationen in den Spannungssensoren (α -Helices mit hoher Dichte an positiv geladenen Aminosäuren) desselben Natriumkanals und in denen des ähnlichen $Ca_v1.1$ -Kanals der Muskulatur die dominante hypokaliämische PP [2].

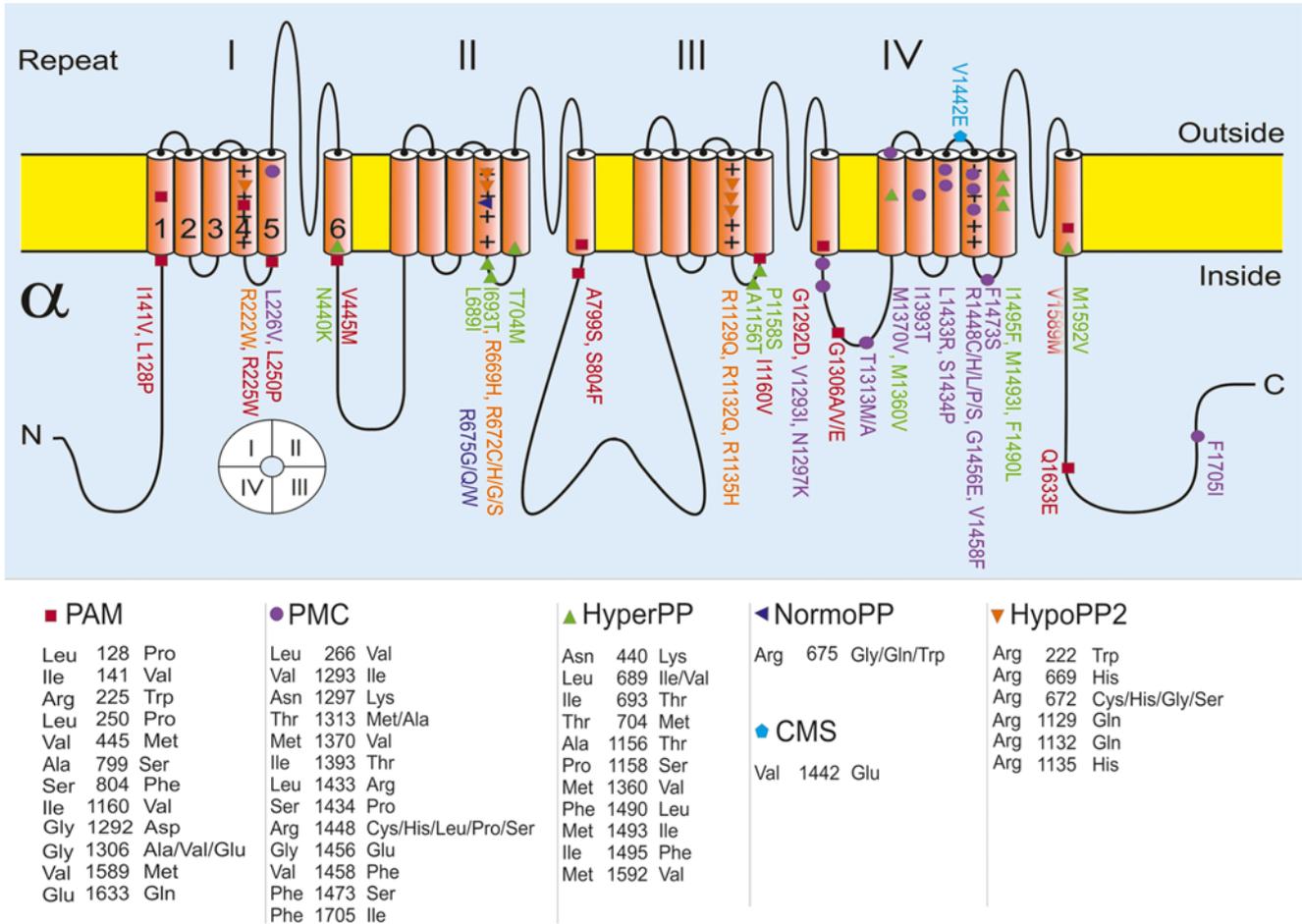


Abb. 6 ▲ Schema der α -Untereinheit des spannungsgesteuerten Natriumkanals $\text{Na}_v1.4$ samt Mutationen für kaliumsensitive Myotonie (PAM), Paramyotonie (PMC) sowie hyper- (HyperPP), normo- (NormoPP) und hypokaliämische periodische Paralyse Typ 2 (HypoPP-2). Die einzige Mutation in einer extrazellulären Schleife verursacht eine Form des congenitalen myasthenen Syndroms (CMS). Die α -Untereinheit besteht aus 4 nahezu homologen Domänen (Repeat I-IV), die jeweils aus 6 transmembranären α -helikalen Segmenten (1–6) gebildet werden. Räumlich betrachtet sind die 4 Repeats um eine zentrale Pore angeordnet, wobei die Segmente 5 und 6 die ionenselektive Pore auskleiden. Die Segmente 4 enthalten zahlreiche positiv geladene Aminosäuren (Arginine und Lysine), die die Spannungsabhängigkeit des Kanals vermitteln. Die intrazelluläre Schleife zwischen Domäne III und IV entspricht dem Inaktivierungsgatter des Kanals. Auch Repeat IV ist für die Inaktivierung wichtig. Alle HypoPP-Mutationen verändern Arginine in den Spannungssensoren zu neutralen Aminosäuren. HypoPP-1 wird ebenfalls durch neutralisierende Arg-Substitutionen in den Spannungssensoren des strukturell ähnlichen Ca^{2+} -Kanals $\text{Ca}_v1.1$ verursacht

Diese Mutationen verursachen eine aberrante Pore im Kanal, die Kationen und am Ruhepotenzial insbesondere Natrium in die Zelle leitet. Dieser Krankheitsmechanismus ist bei Kanalopathien in unterschiedlichen Organen nahezu identisch. Die Unterschiede hängen von der Höhe der Mutation innerhalb der Proteinhelix der Zellmembran ab (Position im elektrischen Feld der Membran).

Obwohl mit Ausnahme des Andersen-Tawil-Syndroms keine Kaliumkanäle ursächlich betroffen sind, hat das Serumkalium einen entscheidenden Einfluss auf das Membranpotenzial und wird dadurch

zur Triggersubstanz (wie bei der hyperkaliämischen Form) oder zum Therapeutikum (wie bei der hypokaliämischen Form). Ähnlich ist die Situation für Glukose und Hormone wie Kortison und andere Medikamente, die den Kaliumspiegel modifizieren und die in Kombination mit Insulin Kalium vom Extra- in den Intrazellulärraum verschieben und deshalb ebenfalls Trigger oder Therapie sein können.

Dagegen wirken körperlicher und psychischer Stress, Kälte, Infektionen, Impfungen und Operationen bei allen PP-Formen als Trigger. Dies gilt auch für die

Myotonien mit der Ausnahme, dass Kälte bei der Chloridkanalmyotonie die Muskelsteifigkeit objektiv nicht aggraviert, auch wenn die Patienten dies auf Befragen meist angeben. Manche Patienten mit Myotonien oder PP, insbesondere die mit einer Natriumkanalmyotonie, leiden zusätzlich unter belastungsabhängigen Muskelschmerzen. Nur bei genetisch nicht zu klärenden Fällen oder bei Verdacht auf einen überlagernden neurogenen oder inflammatorischen Prozess sollte eine Muskelbiopsie erfolgen. Ein Glukose-Insulin-Belastungstest sollte wegen potenziell gefährlicher Hypoglykämie oder Hypokali-

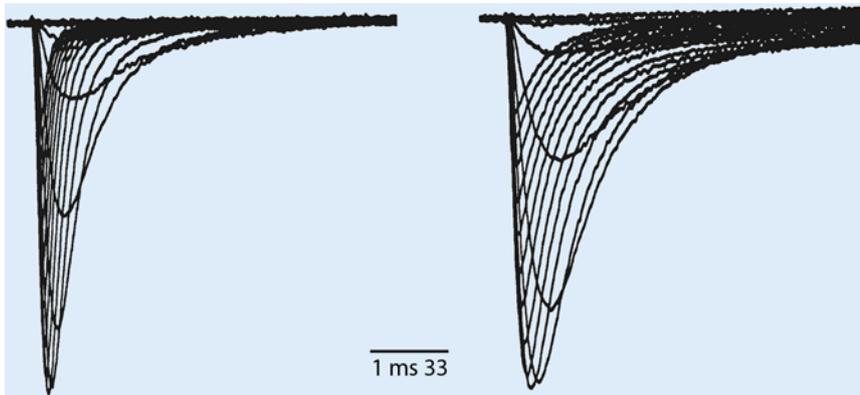


Abb. 7 ▲ Natriumionenströme von normalen (*links*) und mutierten $\text{Na}_v1.4$ -Kanälen (*rechts*), deren *SCN4A*-Gene in HEK293 Zellen exprimiert wurden. Die Ströme wurden mit der Patch-clamp-Technik gemessen und für eine bessere Vergleichbarkeit des Zeitverlaufs auf gleiche Spitzenstromgröße normalisiert. Zu beachten sind die langsamere Inaktivierung und der persistierende Strom der mutierten Kanäle

mie nur in Ausnahmefällen und in Anästhesiebereitschaft durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen

Bei den Myotonien, v. a. bei zusätzlicher Katarakt, sollte an die myotonen Dystrophien und bei den episodischen Lähmungen an symptomatische dyskaliämische Paralysen (z. B. im Rahmen eines Conn- oder Addison-Syndroms) gedacht werden [5]. Muskelkraft und Serumkalium sind – im Gegensatz zu PP – meist über einen längeren Zeitraum pathologisch verändert. Eine akute zusätzliche Veränderung des Serumkaliums (z. B. Diarrhoe) kann aber auch einen bis dahin noch stabilen Zustand dekomensieren lassen und so zur Lähmungsepisode führen.

Prävalenz und Verlauf

Die Prävalenz für die rezessive Becker-Form liegt bei etwa 1:20.000 [5]. Die myotone Steifigkeit beginnt i. d. R. im Einschulalter oder danach bis in die 3. Lebensdekade. Im Erwachsenenalter bleibt das Ausmaß der Myotonie konstant und die Lebenserwartung ist normal. Becker-Myotoniker sind in ihrer manuellen Geschicklichkeit beeinträchtigt, was bereits bei der Berufswahl berücksichtigt werden muss. Die Prävalenz für die Thomsen-Myotonie und die Natriumkanalmyotonie dürfte bei jeweils etwa 1:200.000 liegen, für die Paramyotonie bei etwa 1:200.000. Die Myotonie besteht bereits bei Geburt

und bleibt über das Leben hinweg relativ konstant oder nimmt in der Pubertät allensfalls leicht zu.

PP sind seltene Erkrankungen. Die gesamte Prävalenz aller Formen beträgt 1:50.000. Die häufigste einzelne Form ist die hypokaliämische Lähmung mit einer Häufigkeit von 1:100.000 [5]. Die Symptome beginnen in der Kindheit oder Jugend und nur selten im frühen Erwachsenenalter. Häufigkeit und Schwere der Lähmungsepisoden nehmen im Alter von etwa 50 Jahren ab, wobei es aber bei 50% der Betroffenen zu einer chronisch progressiven Muskeldegeneration kommt, die einer vakuolären Myopathie oder einer Muskeldystrophie (z. B. Gliedergürteldystrophie) mit myopathischen EMG-Veränderungen und Kreatinkinase(CK)-Erhöhung entspricht. Frauen mit inkompletter Penetranz für die Lähmungsepisoden können aber durchaus im späteren Lebensalter diese Myopathie aufweisen.

Pathogenese

Die kaliumsensitive Myotonie kann sehr einfach damit erklärt werden, dass die mutierten $\text{Na}_v1.4$ -Natriumkanäle durch die verkürzte Refraktärzeit repetitiv Aktionspotenziale generieren. $\text{Na}_v1.4$ -mutierte Kanäle, die Paramyotonie verursachen, schließen sich bei Kälte langsamer als normale $\text{Na}_v1.4$ -Kanäle und führen auf diese Weise zur Nachaktivität. Die nachfolgende Lähmung kann mit einer langanhaltenden Membrandepolarisation er-

klärt werden, bei der die Fasern vorübergehend unerregbar sind. Dies gilt auch für die Lähmung bei der hyperkaliämischen PP. Allerdings besteht hier ein permanenter Natriumeinstrom, der zur intrazellulären Natriumakkumulation führen kann. Mutationen in den Spannungssensoren von $\text{Na}_v1.4$ und $\text{Ca}_v1.1$ (muskulärer L-Typ-Kalziumkanal) verursachen die hypokaliämische PP. In beiden Kanaltypen bilden die Mutationen in den Spannungssensoren aberrante Poren mit einer Natriumleitfähigkeit, wodurch die Fasern langanhaltend oder eventuell auch dauerhaft depolarisiert und unerregbar werden.

Die bei PP langfristig bestehende Natriumakkumulation im Intrazellulärraum der Muskelfasern bewirkt aus osmotischen Gründen eine Wassereinlagerung. Durch dieses Dysequilibrium und die elektrische Unerregbarkeit entwickelt sich eine progressive Myopathie, die vakuolär sein kann, aber histologisch meist wie eine Dystrophie aussieht.

Erkrankungen aufgrund von Mutationen im Ryanodinrezeptorgen *RYR1*

MH, Central-Core- und Multi-Minicores-Myopathie sind allelische Krankheiten mit Mutationen im Ryanodinrezeptorgen *RYR1* des Skelettmuskels. Die meisten *RYR1*-Mutationen verursachen eine dominante Prädisposition zur MH, die sich als lebensbedrohliche Komplikation einer Inhalationsnarkose ereignen kann. Central-Core- und Multi-Minicores-Myopathie sind Krankheiten, die auch durch Mutationen in anderen Genen bedingt sein können. Aus Sicherheitsgründen geht man bei Allgemeinanästhesien davon aus, dass alle Patienten mit einer Central-Core- oder Multi-Minicores-Myopathie ein erhöhtes Risiko tragen, eine MH zu entwickeln [8].

Maligne Hyperthermie

Für die Anästhesie stellt die MH auch heute noch, knapp 50 Jahre nach Erstbeschreibung, ein bedrohliches Krankheitsbild dar. Die Gefährlichkeit zeigt sich an der Tatsache, dass in sämtlichen anästhesiologischen Einrichtungen das Antidot Dantrolen vorgehalten wird. Durch Prä-

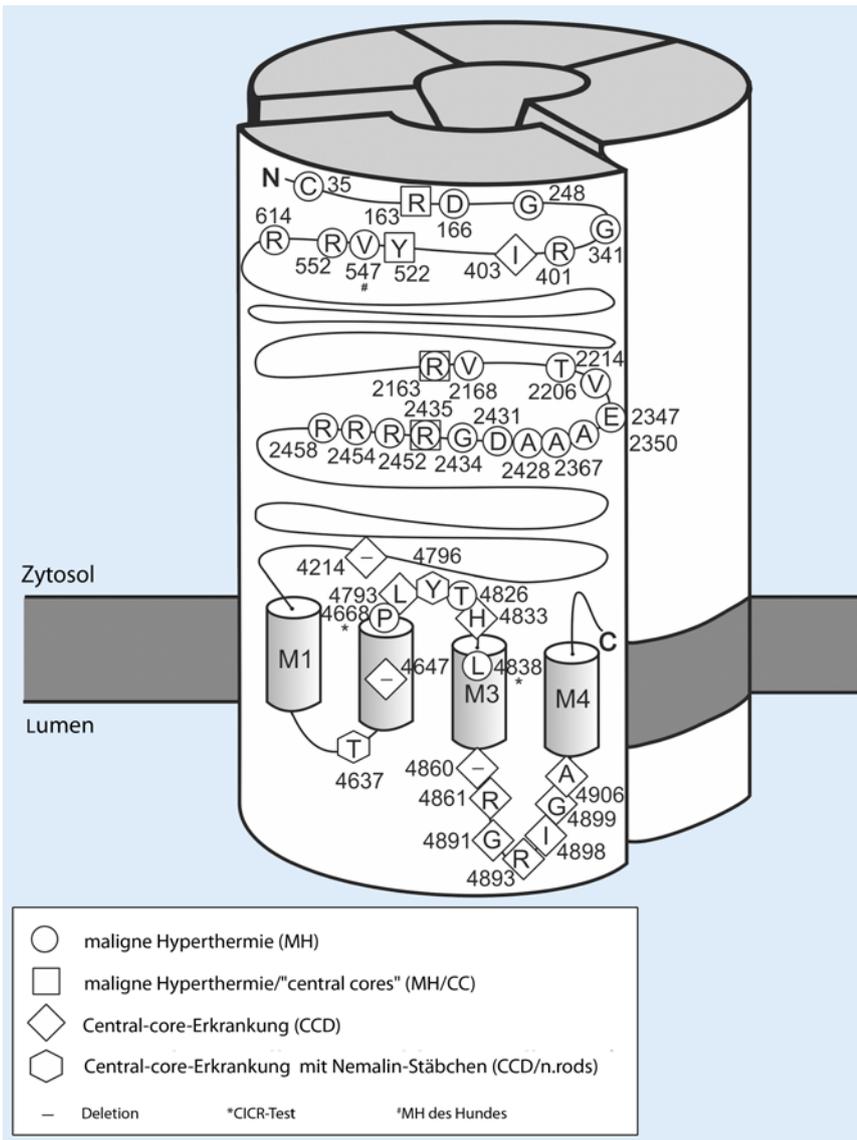


Abb. 8 Der Ryanodinrezeptor (RyR1) bildet einen homotetrameren Proteinkomplex in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) und fungiert als Ca^{2+} -Freisetzungskanal. Der zytosolische Teil, der „Fuß“, überbrückt den Raum zwischen dem transvers-tubulären System und dem SR. Der Fuß enthält Bindungsstellen für verschiedene aktivierende Liganden wie Ca^{2+} (μM), ATP, Calmodulin, Koffein und Ryanodin (in nM) sowie inaktivierende Liganden wie Dantrolen, Ca^{2+} ($>10 \mu M$), Ryanodin ($>100 \mu M$) und Mg^{2+} (in mM). Aminosäuresubstitutionen, die im Fußprotein liegen, bewirken die dominante Anlage zu maligner Hyperthermie, während Substitutionen im C-Terminus des Proteins die dominanten oder rezessiven Core-Myopathien verursachen

vention, Identifikation der Anlageträger, Aufklärung der Betroffenen und Schulung von Fachpersonal konnte die Häufigkeit klinischer Krisen sowie die Letalität in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Diese Maßnahmen liefern damit einen wesentlichen Beitrag für die Patientensicherheit im Bereich der Anästhesiologie.

Die Prävalenz der genetischen Disposition zur MH wird bei Kaukasiern mit

bis zu 1:3000 geschätzt. Die klinische Inzidenz wird mit 1:50.000 bzw. 1:100.000 Allgemeinanästhesien angegeben. Allerdings basieren diese Schätzungen auf klinischen Daten aus einer Zeit, als die klassischen Triggermedikamente Halothan und Succinylcholin häufig in hohen Dosierungen und in Kombination im Einsatz waren, sodass heutzutage von einer niedrigeren Frequenz klinischer Krisen auszugehen ist.

Die klinischen Symptome einer MH-Krise (Hypermetabolismus, Tachykardie, Muskelspasmen, CO_2 -Anstieg, Temperaturerhöhung im Verlauf) beruhen auf einer exzessiv gesteigerten Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR).

» Klinische Symptome einer Krise bei maligner Hyperthermie beruhen auf exzessiv gesteigerter Ca^{2+} -Freisetzung

Ursächlich findet man in etwa 50% der Familien eine dominante Mutation in *RYR1*, dem Gen für den Ryanodinezeptor Typ1 (RyR1), der ein muskulärer Ca^{2+} -Freisetzungskanal ist. Bei wenigen Familien besteht eine Mutation im *CACNIAS*-Gen für den muskulären L-Typ-Kalziumkanal ($Ca_v1.1$). Die Mutationen erhöhen die Sensitivität der elektromechanischen Kopplung gegenüber den Triggersubstanzen.

Die Diagnose der MH-Anlageträgerschaft wird nach wie vor mittels des invasiven In-vitro-Kontrakturtests (IVCT) gestellt. Es handelt sich um ein funktionelles standardisiertes Testverfahren, in dem das Ausmaß einer Muskelkontraktur als indirekter Marker für die myoplasmatische Ca^{2+} -Konzentration verwendet wird. Die genetische Untersuchung eines Individuums mit einem fraglich erhöhten MH-Risiko ist wegen des aus 106 Exons bestehenden *RYR1*-Gens zu aufwändig. Wurde aber bei diesem Individuum die MH-Anlage durch den IVCT bestätigt, kann nachfolgend die Mutationssuche beginnen. Von den ungefähr 300 berichteten Mutationen konnte bisher allerdings nur für 30 ein kausaler Zusammenhang belegt werden ([10]; **Abb. 8**). Bei Blutsverwandten eines Anlageträgers mit kausaler Mutation ist dann eine alleinige genetische Untersuchung ausreichend. Die Tatsache, dass jemand mehrere Allgemeinanästhesien ohne Probleme überstanden hat, schließt die MH-Anlageträgerschaft nicht aus, da es durchschnittlich nur in einer von 5 Allgemeinanästhesien zu einem MH-Zwischenfall kommt. Darüber hinaus sollten sich MH-Anlageträger keinen extremen körperlichen Belastungen oder hohen Temperaturen aussetzen.

zen. Exzessiver Alkoholenuss oder Dro- genabusus können im Einzelfall ebenfalls eine MH auslösen.

Core-Myopathien

Angeborene Hypotrophie und Hypoto- nie der Muskulatur („floppy infant“) und eine verzögerte motorische Entwicklung sind für Patienten mit der Central-core- Myopathie typisch, die häufig schon bei Geburt eine Hüftluxation zeigen und spä- ter eine Skoliose entwickeln. Im Vorder- grund steht eine Schwäche der Becken- und Oberschenkelmuskulatur. Üblicher- weise bestehen weder Einschränkungen der bulbären und der Atemmuskula- tur noch externe Ophthalmoplegien. Die meisten Betroffenen werden mit den Jah- ren kräftiger und können selbständig ge- hen. Nur eine Minderheit der Kinder zeigt einen progredienten Verlauf. Die Abgren- zung zur Nemalin-Myopathie zur zentro- nukleären Myopathie und zur Multi-Mi- nicore-Myopathie kann in Einzelfällen schwierig sein.

Die Core-Myopathien werden im Gegensatz zur MH-Anlage in der Mehr- zahl der Fälle rezessiv vererbt. Diese Mu- tationen liegen eher im C-terminalen Be- reich des Ryanodinrezeptors und gehen im Gegensatz zu den MH-Mutationen nicht mit einer erhöhten, sondern mit einer verringerten Ca^{2+} -Freisetzung ein- her (■ **Abb. 8**). Diese verminderte Frei- setzung kann die Muskelschwäche erklä- ren. Es können aber auch Mutationen, die zu einer spontan erhöhten Öffnungs- wahrscheinlichkeit des Freisetzungskana- ls führen („leaky channel“), über eine Depletion der sarkoplasmatischen Ca^{2+} - Speicher die Schwäche bedingen.

Im Serum ist die CK meist normal oder nur leicht erhöht. In der Muskelbiopsie fällt die ausgeprägte Dominanz von Typ- I-Fasern auf. In der Nikotinamid-Ade- nindinukleotid(NADH)-Färbung zeigen sich die charakteristischen zentral gelege- nen „cores“ durch Fehlen des intermyofi- brillären oxidativen Netzwerks. In Längs- schnitten sieht man, dass sich ein „core“ meist über die gesamte Länge einer Typ- I-Faser erstreckt.

Die Multi-Mincore-Myopathie ist eine rezessiv vererbte kongenitale Myo- pathie mit genetischer Heterogenität. Die

klassische Form, die meist zu einer schwe- ren Skoliose führt, zeigt eine achsiale Ver- teilung, d. h. respiratorische, bulbäre und extraokuläre Muskeln sind häufig betrof- fen. Diese Form wird durch Mutationen im Selenoprotein-N-1(*SEPNI*)-Gen verur- sacht. Selenoprotein scheint für die Ca^{2+} - Freisetzung aus dem SR nötig zu sein. Die Form, die durch *RYRI*-Mutationen ver- ursacht wird [8], ist weniger schwer und eine Skoliose ist allenfalls schwach ausge- prägt. Es besteht eine generalisierte Mus- kelschwäche mit Betonung des Becken- gürtels und der Handmuskeln mit Amyo- trophie und Überstreckbarkeit der Ge- lenke. Wie bei der Central-core-Myo- pathie ist der Verlauf eher günstig und nur selten progredient. Auch die Histo- logie ist ähnlich. Allerdings dehnen sich die „cores“ nicht über die gesamte Faser- länge aus, sondern sind multipel und un- scharf begrenzt. Bei Patienten mit Core- Myopathien wurden auch Mutationen im α -1-Aktin(*ACTA1*)-Gen gefunden. Die schwierige Frage der Vererbung mancher Core-Myopathien wird mit monoalleli- scher Expression erklärt [9].

Fazit für die Praxis

- Die Muskelkanalopathien sind patho- physiologisch weitgehend verstan- den. Allerdings ist die Bedeutung ei- niger genetischer Varianten noch un- klar.
- Nur für wenige Mutationen bestehen funktionelle Expressionsstudien. Selbst der Nachweis einer funkti- onellen Veränderung bedeutet nicht, dass diese Varianten Krankheitswert haben, auch wenn viele funktionelle Polymorphismen von manchen kom- merziellen genetischen Laboratorien als solche gewertet werden [4].
- Die Zusammenarbeit von Klinikern, die im Umgang mit den Erkrankungen erfahren sind, und Wissenschaftlern, die die Funktion der betroffenen Pro- teinregion kennen, ist unerlässlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. h.c. F. Lehmann-Horn
Division of Neurophysiology, Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm
frank.lehmann-horn@uni-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. L.-H. und K. J.-R. werden durch die gemeinnützige Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (IonoNeuroNet des Programms für seltene Erkrankungen) unterstützt. F. L.-H. ist Seniorforschungsprofessor der gemeinnützigen Hertie-Stiftung.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Fuhr P, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F et al (2012) Myotone Dystrophien, nichtdystrophe Myotonien und periodische Lähmungen. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 810–817
2. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F (2005) Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest* 115:2000–2009
3. Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M et al (2009) K^{+} -dependent paradoxical membrane depolarization and Na^{+} overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:4036–4041
4. Kuzmenkin A, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Mitrovic N (2003) Impaired slow inactivation due to a benign polymorphism and substitutions of Ser-906 in the II-III loop of the human Nav1.4 channel. *Pflügers Arch* 447:71–77
5. Lehmann-Horn F, Rüdell R, Jurkat-Rott K (2004) Nondystrophic myotonias and periodic paralyses. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (Hrsg) *Myology*, 3. Aufl., Kapitel 46, McGraw-Hill New York, S 1257–1300
6. Lehmann-Horn F, Rüdell R, Jurkat-Rott K (2013) Hereditary muscle channelopathies. In: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR (Hrsg) *Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 6. Aufl., Kapitel 129, Elsevier, Oxford, S 1–17
7. Lehmann-Horn F, Orth M, Kuhn M, Jurkat-Rott K (2011) A novel N440K sodium channel mutation causes myotonia with exercise-induced weakness – exclusion of *CLCN1* exon deletion/duplication by MLPA. *Acta Myol* 30:133–137
8. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA et al (2006) Mutations in *RYR1* in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 27:977–989
9. Zhou H, Brockington M, Jungbluth H et al (2006) Epigenetic allele silencing unveils recessive *RYR1* mutations in core myopathies. *Am J Hum Genet* 79:859–868
10. Zullo A, Klingler W, De Sarno C et al (2009) Functional characterization of ryanodine receptor (*RYR1*) sequence variants using a metabolic assay in immortalized B-lymphocytes. *Hum Mutat* 30:E575–E590