

## **Myotonien – Kurzinformation**

Frank Lehmann-Horn und Karin Jurkat-Rott

### **Allgemeines**

Myotonien sind Erkrankungen, bei denen als Hauptsymptom eine generalisierte Muskelsteifigkeit auffällt, die besonders nach plötzlichen Bewegungen oder Erschrecken auftritt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Muskelerkrankungen sind vielfach die Muskeln hypertrophiert (auffallend dick), insbesondere die Waden-, Oberschenkel- und Gesäßmuskulatur. Störungen in unterschiedlichen Ionenkanälen, die die elektrische Aktivität der Muskulatur regeln, sind verantwortlich für die verlängerte Muskelanspannung. Je nach genetischem Defekt ist auch die Vererbung unterschiedlich.

### **Historie, Genetik und Epidemiologie**

Die erste Myotonie-Form wurde 1876 von Dr. J. Thomsen an sich selbst und seiner Familie beschrieben. Die Myotonia congenita Thomsen hat einen dominanten Erbgang und ist durch eine generalisierte Muskelsteifigkeit charakterisiert, die schon im frühesten Kindesalter in Erscheinung tritt. In den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts gelang es Prof. P.E. Becker durch die Analyse vieler Familien mit Myotonie, eine zweite, rezessive Form, die Myotonia congenita Becker, von der dominanten Form zu unterscheiden. Schon bald zeigten elektrophysiologische Experimente, dass dieser Myotonie-Form eine reduzierte Chloridleitfähigkeit der Muskelfasermembran zugrunde liegt. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass bei anderen Patienten eine fehlende Inaktivierung der muskulären Natriumkanäle für die Myotonie verantwortlich sein musste. Demnach werden drei Myotonie-Formen unterschieden, die dominante Chloridkanal-Myotonie Thomsen, die rezessive Chloridkanal-Myotonie Becker und die dominante Natriumkanal-Myotonie. Unsere molekulargenetischen Untersuchungen weisen für die Becker-Myotonie auf eine ca. 10-fach höhere Inzidenz (Neuerkrankungsrate) hin, als für Thomsen und die Kalium-sensitive Myotonie. Die Inzidenz für die rezessive Form Becker dürfte bei mindestens 1:20.000 (eine Neuerkrankung bei 20.000 Menschen) liegen. Damit ergibt sich für die beiden anderen Myotonie-Formen eine Inzidenz von ca. 1:200.000.

### **Symptome**

Neben dem unterschiedlichen Erbgang gibt es einige klinische Unterschiede: Die Becker-Form beginnt in der Regel später (Einschulalter oder danach) und ist bei stärkerer Ausprägung der myotonen Steifigkeit von einer vorübergehenden Muskelschwäche begleitet. Die Schwäche tritt bei den ersten Kontraktionen (Muskelaktionen) nach einer Ruhephase auf und kann den Patienten mehr behindern als die Steifigkeit. In den oberen Extremitäten ist die Schwäche

stärker ausgeprägt, in den Beinen mehr die Steifigkeit, die häufiges Hinfallen verursacht. Viel deutlicher als bei der Thomsen-Form sind bei den meisten Becker-Patienten die Glutäal- (Gesäß-), Oberschenkel- 4 und Wadenmuskeln hypertrophiert, aber schwach. In besonders schweren Fällen führt die Myotonie zur Muskelverkürzung, die Spitzfüße mit der Folge einer Lendenlordose (Hohlkreuz) und eine eingeschränkte Streckbarkeit der Ellbogengelenke hervorrufen kann. Das Fortschreiten der Steifigkeit kann sich bis in die dritte Lebensdekade erstrecken.

Beiden Formen gemeinsam ist eine generalisierte Myotonie, die durch ein sog. 'warm-up' Phänomen gekennzeichnet ist: die Myotonie nimmt bei wiederholten Muskelkontraktionen ab. Die Myotonie zeigt sich typischerweise beim festen Händedruck an der Unfähigkeit, die Hand loszulassen. Am stärksten ausgeprägt ist dieser sogenannte „grip myotonia“ nach vorausgegangener 10-minütiger Muskelentspannung. Auch das sogenannte „lid-lag“ Phänomen ist typisch, das ist die verlangsamte Relaxation (Entspannung) des Oberlids bei plötzlicher Blicksenkung. Das Beklopfen der Muskulatur löst eine myotone Reaktion, die man Perkussionsmyotonie nennt, aus.

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. Bei mentalem Stress verstärkt sich die Myotonie. Heftiges Erschrecken oder plötzliche Bewegungen führen zum Sturz. Männer sind meist stärker betroffen als Frauen, bei denen die myotone Symptomatik manchmal erst durch Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion) oder Schwangerschaft in Erscheinung tritt.

Die **Kalium-sensitive Myotonie** unterscheidet sich von den Chloridkanal-Myotonien Thomsen und Becker dadurch, dass die myotone Steifigkeit durch orale Kaliumaufnahme (1-2 Kalium-Brausetabletten) verstärkt wird, was zur Diagnose genutzt werden kann. Hierbei muss darauf hingewiesen werden, dass die Natriumkanal-Myotonie in verschiedenen starken 5 Ausprägungen vorkommt. Die leichteste Form ist die **Myotonia fluctuans**, die schwerste Form einer Myotonie ist die Myotonia permanens. Bei der Myotonia fluctuans wird die Steifigkeit durch Muskelarbeit hervorgerufen, tritt aber erst mit einer Verzögerung von etwa einer Stunde auf und hält dann 1 bis 2 Stunden an. Durch diese arbeitsbedingte Myotonie wird das warm-up Phänomen (s. Symptome) maskiert, es lässt sich aber bei wiederholter Kontraktion und Erschlaffung vieler Muskelgruppen beobachten.

Patienten mit **Myotonia permanens** sind durch die kontinuierliche Aktivität in den verschiedenen Muskeln mehr oder weniger unbeweglich. Ihre Störung wird regelmäßig als Epilepsie fehldiagnostiziert. Bei ausgeprägter klinischer Myotonie muss wegen der Gefahr der Atemschwäche deshalb eine diagnostische orale Kaliumgabe unterbleiben.

### **Diagnostik**

Die ausführliche Befragung zur Krankengeschichte und den Symptomen kann vielfach schon den Weg weisen. Eine klinische Untersuchung wird einzelne der oben genannten Symptome zeigen.

In einer Blutuntersuchung findet man bei den Chloridkanal- Myotonien die Gamma-GT häufig leicht erhöht, die CK (Kreatinkinase) nur manchmal. Bei der Natriumkanal-Myotonie ist die Gamma-GT normal, aber die CK häufig erhöht, wobei Werte bis zum 5-fachen des oberen Normbereichs durchaus üblich sind.

Bei einer elektrophysiologischen Untersuchung findet man die typischen Auffälligkeiten, sog. repetitive (wiederholende) Aktionspotentiale, die durch Nadelsondierung oder durch Beklopfen der Muskulatur ausgelöst werden und die im Lautsprecher als das sog. „Sturzkampfbombengeräusch“ im EMG imponieren. Bei der Kalium-sensitiven Myotonie findet man neben typischen myotonen Serien oft eine kontinuierliche Spontanaktivität, die dem muskulären Fibrillieren (Muskelfaserzuckungen ohne Bewegung) sehr ähnlich ist.

Eine **Muskelbiopsie** ist meist nicht indiziert. Bei älteren Patienten mit rezessiver generalisierter Myotonie kann die Muskelbiopsie ein morphologisches Muster zeigen, das zur Diagnose einer Dystrophie führt.

### **Differentialdiagnostik**

Da auch bei einer Myotonen Dystrophie Symptome der Myotonie im Vordergrund stehen können, sollte durch eine Spaltlampen- und im Zweifelsfalle molekulargenetische Untersuchung diese Erkrankung ausgeschlossen werden.

**Vererbung** Es finden sich unterschiedliche Mutationen in im Gen für den Chloridionenkanal (CLCN1) auf dem langen Arm von Chromosom 7 (7q35) bzw. im Gen für eine Untereinheit des Natriumionenkanals (SCN4A) auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q23.1-25.3).

**Pathogenese (Krankheitsentstehung)** Allen Thomsen- und Becker-Mutationen ist gemeinsam, dass sie eine verringerte Aktivität des Chloridkanals zur Folge haben. Diese führt zu einer Verminderung der Chloridleitfähigkeit der Muskelfasermembran, die normalerweise in Ruhe etwa 80% der Gesamtleitfähigkeit ausmacht. Es ist eine passive Leitfähigkeit, die kleine Potentialschwankungen sofort ausgleicht und damit eine enorm wichtige Funktion für die Stabilisierung des Ruhemembranpotentials hat (Lehmann- Horn und Jurkat-Rott, 1999). Ist die Chloridleitfähigkeit auf weniger als 30% der Gesamtleitfähigkeit reduziert, so kommt es zu einer Übererregbarkeit bzw. klinisch zu Myotonie. Die Myotonie kann bei Patienten mit Kalium-sensitiver Myotonie sehr einfach damit erklärt werden, dass der Natriumeinstrom in die Muskelzellen wiederholt die Muskulatur aktiviert.

### **Therapie**

Bei einer leicht bis mäßig ausgeprägten Myotonie ist in aller Regel keine medikamentöse Therapie erforderlich, da die Patienten lernen mit der Erkrankung umzugehen. Sollte eine Therapie wegen ausgeprägter Myotonie oder beruflicher Behinderung erforderlich sein, so zeigen bei allen Myotonien Lokalanästhetika und Antiarrhythmika die beste Wirkung. Sie blockieren den Natriumkanal im inaktivierten Zustand und unterdrücken damit die pathologische elektrische Nachaktivität, ohne dass die Erregbarkeit per se wesentlich gestört ist.

Trotzdem ist die therapeutische Breite gering. Auf die Chloridkanäle haben sie keinen Einfluss, wirken aber aus dem oben genannten Grund auch bei Chloridkanal-Myotonien, wenn auch nicht so gut wie bei der Natriumkanal-Myotonie. Mexiletin (1- bis 3-mal pro Tag 200 mg) ist das Mittel der Wahl. Bei Unverträglichkeit sollte Flecainid versucht werden (1- bis 2- mal pro Tag 100 mg). Überwachung der Serumspiegel, Beachtung möglicher kardialer und zentralnervöser Nebenwirkungen und Vermeidung einer Dehydratation (Flüssigkeitsmangel) ermöglichen eine lebenslange Behandlung, auch bereits im Kindesalter beginnend. Bei kardialen Störungen kann unter Inkaufnahme einer geringeren antimyotonen Wirkung auf Carbamazepin (bis zu 3 x 200mg) oder Phenytoin (3 x 100mg/die) ausgewichen werden.

### **Risiken**

Bei Narkosen kann die Gabe von Kalium oder depolarisierenden Substanzen die Intubation und Beatmung beeinträchtigen und zu lebensgefährlichen Zwischenfällen führen.