

Ionkanalerkrankungen in der Neurologie

H. Lerche^{1,2}, N. Mitrovic^{1,2}, F. Lehmann-Horn¹

¹ Abteilung Angewandte Physiologie und

² Neurologische Klinik der Universität Ulm

Zusammenfassung: Seit 1990 wurden viele Mutationen in Ionenkanalgenen entdeckt, die durch Über- oder Untererregbarkeit der Skelettmuskulatur oder des Zentralnervensystems (ZNS) charakterisierte Krankheiten verursachen: 1. Mutationen im muskulären Chloridkanalgen führen zu einem Funktionsverlust der Kanäle und damit zu einer abnorm niedrigen Chloridleitfähigkeit, die eine Übererregbarkeit der Muskelfasermembran bei der dominanten und rezessiven Form der *Myotonia congenita* hervorruft; 2. viele dominante Punktmutationen im Gen der muskulären Natriumkanal- α -Untereinheit verursachen eine inkomplette Natriumkanalinaktivierung. In Abhängigkeit von dem veränderten Inaktivierungsparameter und dem Grad der Funktionsänderung wird die Muskulatur episodisch über- oder untererregbar (d. h. steif oder schwach), besonders bei Erhöhung des Serumkaliumspiegels (*Kalium-sensitive Myotonie und hyperkaliämische periodische Paralyse*) oder in kalter Umgebung (*Paramyotonia congenita*); 3. dominante Punktmutationen im Gen der α_1 -Untereinheit des muskulären L-Typ-Kalziumkanals verursachen Episoden von Untererregbarkeit (d. h. Lähmungen), besonders bei Erniedrigung des Serumkaliumspiegels (*hypokaliämische periodische Paralyse*). Trotz der unlängst entdeckten Ätiologie der Erkrankung ist die Pathophysiologie der Lähmungen bisher ungeklärt; 4. dominante Mutationen in einem spannungsgesteuerten Kaliumkanal, der im ZNS exprimiert wird, verursachen die *episodische Ataxie Typ I*, wahrscheinlich durch Hemmung der Repolarisation der Zellmembran; 5. dominante Mutationen in einer neuronalen Kalziumkanal- α -Untereinheit können durch einen bisher unbekannten Pathomechanismus entweder die *episodische Ataxie Typ II* oder die *familiäre hemiplegische Migräne* hervorrufen; 6. die erste Mutation in einem Ionenkanal, die mit einer hereditären Form von Epilepsie assoziiert ist, der *nächtlichen Frontallappenepilepsie*, wurde in der α_4 -Untereinheit eines neuronalen nikotinischen Azetylcholinrezeptors gefunden.

Ion Channel Diseases in Neurology: Since 1990, many mutations in genes encoding ion channels have been discovered to cause disorders characterized by hyper- or hypoexcitability of skeletal muscle or the central nervous system (CNS): i) mutations in the muscle chloride channel gene lead to a loss or change of function of the channels and cause an abnormally low total chloride conductance resulting in hyperexcitability of the muscle fiber membrane in the dominant and recessive form of myotonia congenita; ii) numerous dominant point mutations in the gene encoding the muscle sodium channel α -subunit cause incom-

plete sodium channel inactivation. Dependent on the inactivation parameter altered and the degree of the gain of function induced by a given mutation, the muscle episodically becomes hyper- or hypoexcitable (i.e. stiff or weak), particularly in response to elevated serum potassium (*potassium-aggravated myotonia, hyperkalemic periodic paralysis*) or cold environment (*paramyotonia congenita*); iii) dominant point mutations in the gene coding for the muscle L-type calcium channel α_1 -subunit can cause episodes of muscle inexcitability (i.e. weakness), particularly in response to lowered serum potassium (*hypokalemic periodic paralysis*); despite the recently discovered etiology of the disease, the pathogenesis of the weakness is still unknown; iv) dominant mutations in a voltage-gated potassium channel expressed in the CNS cause *episodic ataxia type I* presumably by antagonizing repolarization of the cell membrane; v) dominant mutations in a neuronal calcium channel α -subunit may cause either *episodic ataxia type II* or *familial hemiplegic migraine* by a so far unknown pathomechanism; vi) the first mutation in an ion channel associated with an inherited form of epilepsy, *nocturnal frontal lobe epilepsy*, was found in the α_4 -subunit of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor.

Ionenkanäle sind Proteine, die ionenselektive Poren in der Zellmembran bilden. Sie regulieren die elektrische Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Durch spannungsabhängige oder ligandengesteuerte Konformationsänderungen vermitteln sie die Fortleitung von Aktionspotentialen und synaptische Übertragungsvorgänge. Mutationen in Kanalproteinen können zu einer Störung der elektrischen Erregbarkeit führen, durch die ganz unterschiedliche neurologische Erkrankungen hervorgerufen werden können. Ende der achtziger Jahre wurde die erste Ionenkanalerkrankung entdeckt, die hyperkaliämische periodische Paralyse. Durch eine Punktmutation im Gen des muskulären Natriumkanals kommt es zu einer Inaktivierungsstörung, die einen vermehrten Natriumeinstrom und damit eine Depolarisation der Muskelzellen zur Folge hat, was die Ursache der Lähmung ist. Mutationen in demselben Gen können jedoch auch eine Übererregbarkeit (Myotonie) erzeugen. Auch Mutationen im muskulären Chloridkanal verursachen eine Myotonie durch Destabilisierung des Ruhemembranpotentials. Während für die Natrium- und Chloridkanalerkrankungen die Pathophysiologie weitgehend aufgeklärt ist, wurden in jüngster Zeit neue Ionenkanalerkrankungen entdeckt, bei denen eine Erregungsstörung des Zentralnervensystems besteht, wie Ataxien, Epilepsie und Migräne. Der genaue Pathomechanismus ist bei diesen Erkrankungen noch nicht bekannt. Auch nicht-neurologische Erkrankungen, wie

Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck oder Nierensteine können durch Mutationen in Ionenkanälen hervorgerufen werden. Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht über die neurologischen Ionenkanalerkrankungen geben.

Nichtdystrophische Myotonien und periodische Paralysen

Nicht-dystrophische Myotonien und periodische Paralysen sind seltene, erbliche Erkrankungen der Skelettmuskulatur, die durch Über- oder Untererregbarkeit der Zellmembran hervorgerufen werden. Übererregbarkeit führt zu einer unwillkürlichen Muskelsteifigkeit (Myotonie), die nach Willkürinnervation als Entspannungsstörung auftritt oder durch mechanische Stimuli ausgelöst werden kann (Perkussionsmyotonie); Untererregbarkeit führt zu Muskelschwäche oder Lähmungen. Die Ursache der Erregungsstörungen liegt in der fehlerhaften Funktion von mutierten Ionenkanälen. In den vergangenen 15 Jahren gelang es durch die Kombination von elektrophysiologischen und molekulargenetischen Techniken, die Pathophysiologie dieser Erkrankungen fast vollständig aufzuklären. Es handelt sich im einzelnen um die Chloridkanalmyotonien Thomsen und Becker, um die Natriumkanalerkrankungen Hyperkaliämische Periodische Paralyse (HyperPP), Paramyotonia Congenita (PC) und Kalium-sensitive Myotonie (PAM = potassium-aggravated myotonia) sowie um die Hypokaliämische Periodische Paralyse (HypoPP), die eine Kaliumkanalerkrankung ist.

Hinsichtlich der mit Myotonie einhergehenden Multisystemerkrankungen (myotone Dystrophie und proximale myotone Myopathie) sei auf die Literatur verwiesen (Harper und Rüdel 1994, Ricker et al. 1994a).

Die Chloridkanalerkrankungen Myotonia Congenita Thomsen und Becker

Die erste erbliche Form der Myotonie wurde von Thomsen 1876 an sich selbst und seiner Familie beschrieben. Sie hat einen dominanten Erbgang und ist durch eine generalisierte Muskelsteifigkeit charakterisiert, die im frühesten Kindesalter in Erscheinung tritt. Klassischerweise besteht ein sog. "warm-up"-Phänomen, d.h. die Muskelsteifigkeit bessert sich durch wiederholte Muskelkontraktionen. In den fünfziger Jahren gelang es Becker, durch die Analyse vieler Familien mit Myotonie eine zweite, rezessiv erbliche Form der Myotonia Congenita (MC) von der dominanten MC zu unterscheiden. Neben dem unterschiedlichen Erbgang gibt es zwei klinische Unterschiede: Die Becker-Form beginnt in der Regel später (Einschulalter oder später) und ist bei stärkerer Ausprägung der myotonen Steifigkeit von einer transienten Muskelschwäche begleitet. Sie ist viel häufiger als die Thomsen-Form. Viele der mutmaßlichen Thomsen-Myotoniker haben wahrscheinlich Mutationen im Natriumkanal (s.u.). Zwei Tiermodelle für die Myotonie, die myotone Ziege (dominant) und die sogenannte "ADR"-Maus (rezessiv), sind wie MC Chloridkanalerkrankungen.

Das elektrophysiologische Korrelat der Myotonie ist eine repetitive Aktionspotentialbildung (im EMG sog. myotone Serien), die durch einen externen Stimulus oder durch Beklopfen der Muskulatur ausgelöst werden kann. Charakteristischerweise kommt es zu Entladungsserien mit einer Amplituden- und Frequenzmodulation, die als das sog. „Sturzkampfbombegeräusch“ im EMG imponieren.

Schon in den sechziger und siebziger Jahren zeigten klassische elektrophysiologische Untersuchungen an nativen tierischen und später auch an menschlichen Muskelpräparaten, daß diesem Phänomen eine reduzierte Chloridleitfähigkeit der Muskelfasermembran zugrunde liegt (Übersicht bei Lehmann-Horn und Rüdel, 1996). Nach Klonierung der Gene der Chloridkanalfamilie (Übersicht bei Pusch und Jentsch, 1994) wurde eine genetische Koppelung beider Formen der Myotonia Congenita zum muskulären Chloridkanal CIC-1 gefunden (Koch et al. 1992). Bis heute sind etwa 40 Mutationen beschrieben, die den Chloridkanal in verschiedener Weise verändern (Abb. 1). Einerseits gibt es Punktmutationen ("missense mutations"), die zu einer spezifischen Funktionsänderung führen (Fahlke et al. 1995; Pusch et al. 1995), andererseits sog. "nonsense-mutations" (z.B. Deletionen), die einen kompletten Funktionsausfall z.B. durch eine Leserahmenverschiebung verursachen (z.B. Heine et al. 1994).

Allen Mutationen ist jedoch gemeinsam, daß sie eine verringerte Aktivität des Chloridkanals zur Folge haben, die zu einer reduzierten Chloridleitfähigkeit der Muskelfasermembran führt. Die Chloridleitfähigkeit macht an der Skelettmuskelfasermembran in Ruhe etwa 80% der Gesamtleitfähigkeit aus. Es ist eine passive Leitfähigkeit, die kleine Potentialschwankungen sofort ausgleicht und damit eine enorm wichtige Funktion für die Stabilisierung des Ruhemembranpotentials hat. Ist die Chloridleitfähigkeit auf weniger als 30% der Gesamtleitfähigkeit reduziert, so kommt es zu einer Übererregbarkeit bzw. klinisch zur Myotonie (Übersicht bei Lehmann-Horn und Rüdel, 1996).

Eine genetisch interessante Frage ist die des unterschiedlichen Erbgangs bei den allelischen Krankheiten Thomsen und Becker. Fällt eines der beiden vor allem im Skelettmuskel exprimierten Chloridkanalgene durch eine "nonsense-mutation" aus, so reduziert sich die Anzahl der Kanalproteine und damit die Leitfähigkeit der Membran für Chlorid auf 50%, es kommt also noch nicht zu manifester Myotonie. Erst wenn beide Gene betroffen sind, tritt die Krankheit klinisch in Erscheinung, was einen rezessiven Erbgang zur Folge hat. Für einen dominanten Erbgang muß man fordern, daß auch die von dem gesunden Gen ausgehenden Kanäle durch den mutierten Kanal in ihrer Funktion beeinträchtigt werden ("dominant negative effect"). Menschliche muskuläre Chloridkanäle bilden Dimere (Fahlke et al. 1997). Bei einem dominant negativen Effekt würden somit 75% der Kanäle ausfallen, was eine dominante Form der Myotonie zur Folge hätte.

Die Natriumkanalerkrankungen Hyperkaliämische Periodische Paralyse, Paramyotonia Congenita und Kalium-sensitive Myotonie

Die Natriumkanalerkrankungen zeigen alle einen dominanten Erbgang. Während die Chloridkanalmyotonien klinisch durch ein warm-up-Phänomen charakterisiert sind (s.o.), nimmt bei einer anderen myotonen Erkrankung die Muskelsteifigkeit mit repetitiver Reizung zu, was deshalb als paradoxe Myotonie bezeichnet wird. Die Erkrankung wurde von Eulenburg 1896 Paramyotonia Congenita (PC) genannt. Sie ist klinisch zum einen durch die paradoxe Myotonie und zum anderen durch eine starke Temperaturabhängigkeit gekennzeichnet. In Kälte, z.B. durch kaltes Wasser oder kalten Wind, kommt es zu Muskelsteifigkeit mit einer oft folgenden Schwäche- oder Läh-

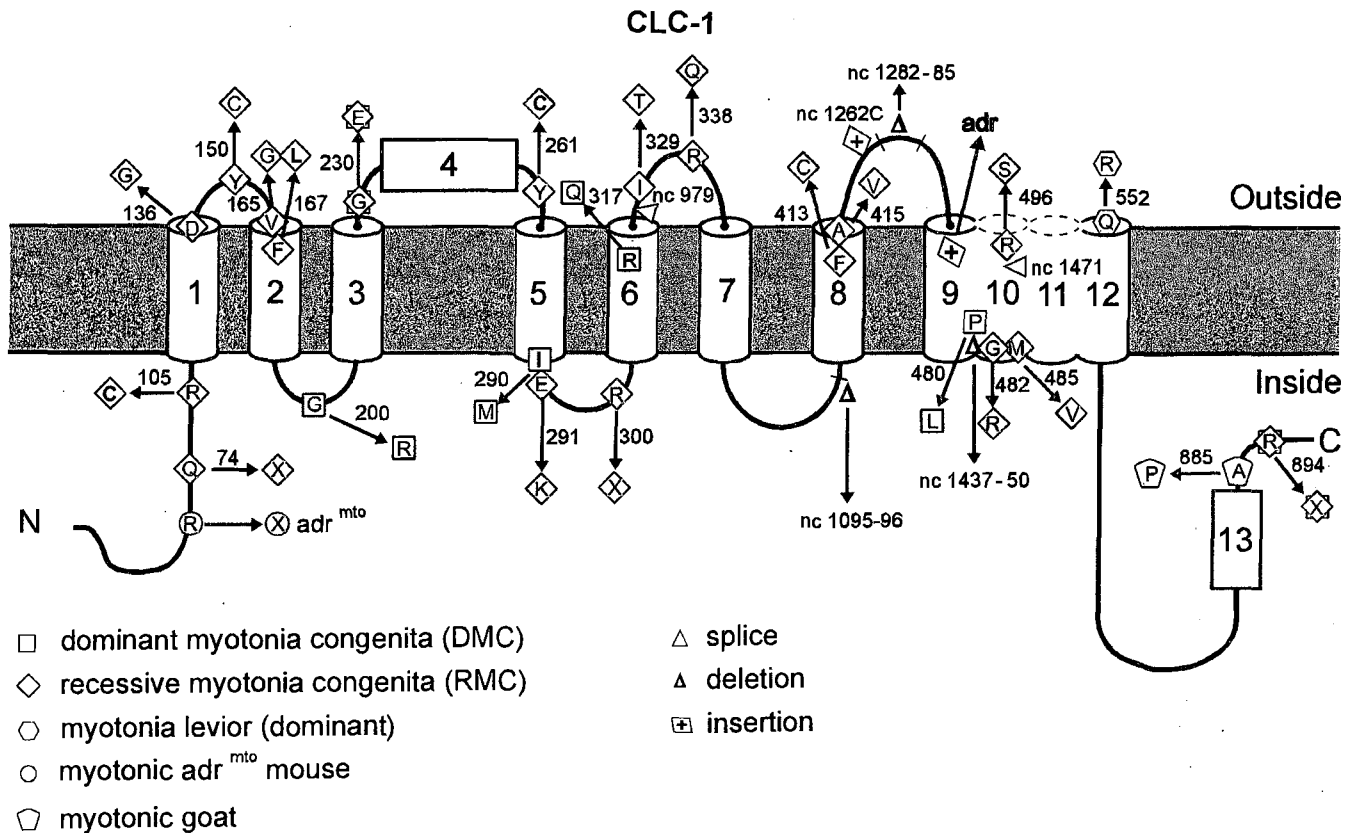


Abb. 1 Schematische Darstellung der hypothetischen Proteinstruktur des muskulären Chloridkanals einschließlich der bisher publizierten Mutationen bei Mensch, Maus und Ziege. Die Mutationen verursachen dominant oder rezessiv vererbte klassische Myotonien (Myotonia congenita). Über die Funktion der einzelnen Strukturen ist bisher wenig bekannt.

mungsphase, die Minuten bis Stunden andauern kann. Man kann diese Attacken z.B. am Unterarm durch ein Eiswasserbad (ca. 15 °C) provozieren und findet dann in der myotonen Phase elektromyographisch Spontanaktivität und Aktionspotentialserien; in der Schwäche- und Lähmungsphase sind die Muskelsummenaktionspotentiale (MSAPs) reduziert bis nicht auslösbar, als Zeichen einer Depolarisation der Muskelzellen (s.u.).

Bei der Hyperkaliämischen Periodischen Paralyse (HyperPP) sind episodisch auftretende Lähmungsphasen das Leitsymptom, die typischerweise von einer Erhöhung des Serumkaliums begleitet werden. Sie treten oft in Ruhe nach starker Muskelaktivität auf und können durch kaliumreiche Speisen provoziert werden. Durch Einnahme von 1–3 Kalium-Brausetabletten (40–120 mval KCl) kann eine Lähmung ausgelöst werden. Auch hier sind die MSAPs reduziert bis nicht auslösbar. Myotonie tritt selten als Begleitsymptom der HyperPP kurz vor der Lähmung auf (Lehmann-Horn et al. 1994).

Elektrophysiologische Untersuchungen an Muskelbiopsaten von Patienten mit HyperPP oder PC zeigten eine Depolarisation der Muskelzellen, die durch Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration bzw. Kälte ausgelöst werden konnte. Als Ursache der Depolarisation fand man eine erhöhte Natriumleitfähigkeit der Muskelfasermembran, die Chloridleitfähigkeit war normal (Lehmann-Horn et al. 1987 a u. b.; Lerche et al. 1993, 1996 b). Daraufhin gelang es durch einen Kandidatengenansatz, eine Koppelung dieser Krankheiten zum Gen des

muskulären Natriumkanals (SCN4A) nachzuweisen (Übersicht bei Lehmann-Horn und Rüdel, 1996). Die erste Punktmutation in einem Ionenkanal wurde 1991 für HyperPP gefunden (Rojas et al. 1991). Bis heute sind etwa 20 verschiedene Punktmutationen in der α -Untereinheit des adulten muskulären Natriumkanals beschrieben worden, die die Natriumkanalkrankheiten definieren (Abb. 2).

Ausgehend von den genetischen Untersuchungen konnte in Kombination mit klinischen und elektrophysiologischen Daten noch eine dritte Gruppe von Natriumkanalkrankheiten abgegrenzt werden, die kaliumsensitive Myotonie (PAM = "potassium-aggravated myotonia"). Im Gegensatz zu PC und HyperPP leiden diese Patienten weder unter Muskelschwäche oder Lähmungen, noch zeigen sie eine besondere Kälteempfindlichkeit (Lerche et al. 1993; Ricker et al. 1994 b). Vielmehr gleicht das Krankheitsbild klinisch der Myotonia Congenita Thomsen, so daß viele „Thomsen-Myotoniker“ (vielleicht die meisten) fehldiagnostiziert werden. Erst bei der Mutationssuche findet man – statt wie erwartet im Chloridkanal – im Natriumkanal Punktmutationen. PAM unterscheidet sich allerdings von den Chloridkanalmyotonien dadurch, daß die myotone Symptomatik durch orale Kaliumaufnahme (1–2 Kalium-Brausetabletten) verstärkt wird, was diagnostisch verwendet werden kann. Hierbei muß darauf hingewiesen werden, daß PAM in verschiedenen starken Ausprägungen vorkommt. Die leichteste Form von PAM ist die Myotonia fluctuans, eine von Tag zu Tag variierende Myotonie (Ricker et al. 1994 b), die schwerste Form ist die Myotonia permanens, die

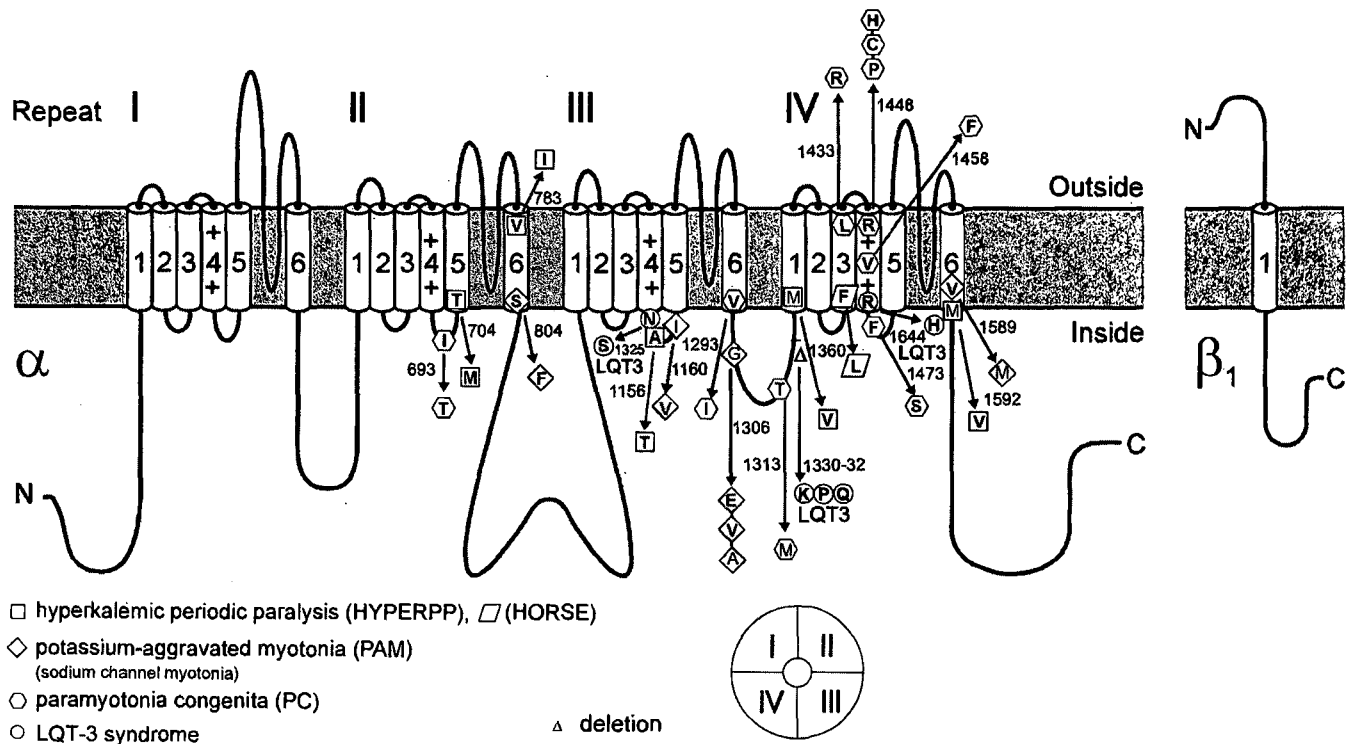
Muscle Na⁺ channel α -subunit (hSkm-1, hH-1)

Abb. 2 Putative Proteinstruktur der α -Untereinheit des spannungsgesteuerten Natriumkanals. Der Kanal wird aus 4 homologen "Repeats" gebildet, die je aus 6 transmembranen Segmenten zusammengesetzt sind. Die S4-Segmente enthalten positiv geladene Aminosäuren, die für das spannungsabhängige Schaltverhalten des Proteins verantwortlich sind. Die Schleifen zwischen S5 und S6 bilden die ionenselektive Pore. Die Inaktivierung ist auf der zytoplasmatischen Seite lokalisiert, wo auch die meisten Mutationen gefunden werden. Ein „Partikel“ in der intrazellulären Schleife zwischen den Repeats III und IV verschließt die Pore durch Binden an einen bisher unbekannten Rezeptor. Mutationen im Kanalprotein des Skelettmuskels können drei klinisch differenzierbare Krankheiten verursachen, die hyperkaliämische periodische Paralyse, die Paramyotonia congenita und die Kalium-sensitive Myotonie. Bei einer bestimmten Pferderasse (Quarter Horse) führt eine Mutation zur hyperkaliämischen periodischen Paralyse. Mutationen im kardialen Kanalprotein bewirken das sog. "long QT syndrome", eine im EKG erkennbare Erregungsstörung, die zum plötzlichen Herztod führen kann. Mutationen in der β -Untereinheit sind bisher nicht bekannt geworden.

ausgeprägteste Myotonie überhaupt. Patienten mit Myotonia permanens wurden schon fehldiagnostiziert, an Epilepsie zu leiden, weil sie wegen myotoner Thoraxmuskulatur ateminsuffizient waren und zyanotisch am Boden liegend aufgefunden wurden. Manche der fälschlicherweise verabreichten Antiepileptika sind wegen ihrer Natriumkanal-blockierenden Wirkung hilfreich, Mittel der 1. Wahl sind jedoch die spezifischen Natriumkanalantagonisten wie das Antiarrhythmikum Mexiletin (s.u.), das ständig eingenommen werden muß. Bei ausgeprägter klinischer Myotonie kann eine diagnostische orale Kaliumgabe sehr gefährlich werden und durch Muskelsteifigkeit Ateminsuffizienz hervorrufen!

Auch der EMG-Befund von PAM-Patienten unterscheidet sich von dem typischen Befund bei Chloridkanalmyotonien. Man findet neben myotonen Serien oft eine kontinuierliche Spontanaktivität, die muskulärem Fibrillieren sehr ähnlich ist (Ricker et al. 1994b).

Eine detaillierte Funktionsanalyse der verschiedenen Mutanten bei den Natriumkanalerkrankungen ist mit der Patch-Clamp-Technik möglich. Man kann sowohl große Summenströme als auch Ströme durch einzelne Ionenkanäle ableiten, indem ein kleines Stückchen der Zellmembran ("patch") elektrisch isoliert wird. Solche Messungen wurden sowohl an na-

tiven Muskelfasern oder Muskelzellkulturen, als auch in einem heterologen Expressionssystem durchgeführt. Bei letzterem wird die DNA von Wildtyp- (WT) oder mutanten Natriumkanälen in eine Nierenzelllinie (HEK293) eingeschleust, die in Kultur gehalten wird und die nur wenig oder keine endogenen Natriumkanäle exprimiert. Durch ein solches Expressionssystem steht im Gegensatz zu nativen Präparaten unbegrenzt Material für Experimente zur Verfügung, was eine sehr detaillierte Untersuchung des Schaltverhaltens der mutanten Ionenkanäle erlaubt.

Die wesentliche gemeinsame Funktionsänderung aller bisher untersuchten Mutanten ist eine gestörte Inaktivierung des Natriumkanals, unabhängig davon, welche Natriumkanal-Erkrankung sie hervorrufen. Es gibt jedoch Unterschiede im Grad und in der Art der Inaktivierungsstörung. Die beiden wesentlichsten Veränderungen sind (i) eine unvollständige Inaktivierung, bei der ein bestimmter Prozentsatz der Natriumkanäle am Ende einer Depolarisation nicht richtig schließt (Abb. 3a), und (ii) eine Verlangsamung der Inaktivierung (Abb. 3b). Es kommt dadurch zu dem vermehrten Natriumeinstrom in die Muskelzellen, der schon in früheren Messungen (s.o.) beobachtet werden konnte. Durch den Natriumeinstrom depolarisieren die Muskelfasern in Abhängigkeit von der Größe des Stroms, was für die Pathophysiologie wichtig ist: Bei nur

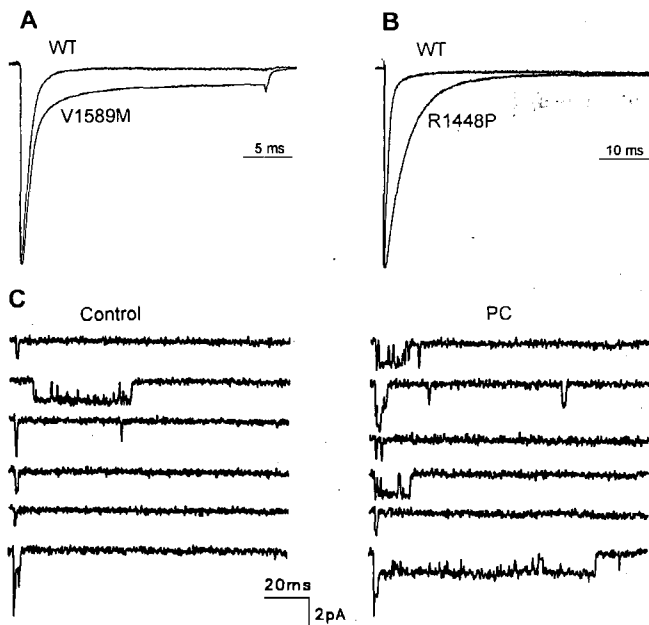


Abb. 3 Natriumströme durch normale (Wildtyp, WT) und mutierte (V1589M, R1448P) Kanalproteine, die in einer heterologen Zelllinie (HEK293) exprimiert und im Ganzzell-Modus (whole-cell mode) gemessen wurden (A, B) oder die an Membranvesikeln nativer menschlicher Muskelfasern registriert wurden (Einzelkanalableitungen in C). Die V1589M-Mutante zeigt einen persistierenden Natriumstrom (A), die R1448P-Mutante eine verlangsamte Strominaktivierung (B), wobei die Spitzenströme zum besseren Vergleich auf eine Amplitude normiert wurden. Die Einzelkanalmessungen am Patientenpräparat zeigen während des 100 ms dauernden Depolarisationsschrittes vermehrt späte Öffnungen (C).

geringer Depolarisation durch einen wenig erhöhten Natriumeinstrom wird das Ruhemembranpotential dichter an die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials herangeführt, die Muskelfasern werden übererregbar, und es kommt zur Myotonie, wie es für PAM typisch ist (Lerche et al. 1993; Mitrovic et al. 1995). Bei starker Depolarisation durch einen deutlichen Natriumeinstrom werden die Muskelfasern unerregbar und es kommt zu einer Paralyse, wie es für HyperPP typisch ist (Lehmann-Horn et al. 1987a; Cannon und Strittmatter 1993). Die starke Verlangsamung der Inaktivierung, die v.a. bei PC-Mutanten beobachtet wird, kann die paradoxe Myotonie erklären, weil der Natriumeinstrom v.a. während des Aktionspotentials erhöht ist und sich somit durch repetitive Muskelkontraktionen immer weiter erhöht (Lerche et al. 1996b). Auf molekularer, also auf Kanalebene, liegt der gestörten Inaktivierung eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Wiederöffnungen von Natriumkanälen zugrunde. Während Wildtyp-Kanäle nach einmaliger Öffnung inaktivieren und nur sehr selten später nochmals öffnen, sind solche Wiederöffnungen bei den mutanten Kanälen sehr viel häufiger (Abb. 3c).

Die Kalziumkanalerkrankung Hypokaliämische Periodische Paralyse

Ähnlich wie die HyperPP, ist die Hypokaliämische Periodische Paralyse (HypoPP) durch episodisch auftretende Lähmungserscheinungen gekennzeichnet, die allerdings mit einer Erniedrigung des Serumkaliums einhergehen. Der Erbgang ist autosomal dominant. Die Lähmungsattacken treten häufig mor-

gens auf, so daß den Patienten oft fälschlicherweise Bettfaulheit unterstellt wird. Durch Einnahme von kohlehydratreicher Nahrung können Attacken provoziert werden. In der Klinik kann man zu diagnostischen Zwecken eine Erniedrigung des Serumkaliums durch Glukoseinfusionen und ggfls. auch zusätzliche Insulingabe erreichen. Elektrophysiologisch findet man im anfallsfreien Intervall eine verlangsamte Ausbreitungsgeschwindigkeit der Muskelaktionspotentiale (Links et al. 1994). Während einer Attacke sind die MSAPs stark reduziert, was auch bei der HypoPP durch eine Depolarisation der Muskelfasern zustande kommt (Lehmann-Horn et al. 1997, s.u.).

Elektrophysiologische Untersuchungen an Patientenbiopsaten in vitro zeigten normale Ionenleitfähigkeiten. Ein abnorm erhöhter Natriumeinstrom wie bei HyperPP konnte nicht gefunden werden. Durch Erniedrigung der extrazellulären Kaliumkonzentration wird eine Depolarisation der Muskelfasern ausgelöst, die die Lähmung erklärt (Rüdel et al. 1984). Wie die Depolarisation zustande kommt, ist jedoch bis heute unklar. Durch eine systematische Genomanalyse und anschließende Mutationssuche wurde der genetische Defekt gefunden: Es handelt sich um Punktmutationen in der α_1 -Untereinheit eines muskulären Kalziumkanals, dem L-Typ Kalziumkanal oder auch Dihydropyridin-Rezeptor (Abb. 4, Fontaine et al. 1994; Jurkat-Rott et al. 1994; Ptacek et al. 1994). Dieser Kanal hat eine doppelte Funktion: Zum einen fungiert er als Kalziumkanal, zum anderen als Spannungssensor, der die elektrische Erregung der Zellmembran ins Zellinnere überträgt und somit einen wesentlichen Baustein in der sog. elektromechanischen Koppelung des Skelettmuskels darstellt. Die bisher durchgeführten Funktionsuntersuchungen mit der Patch-Clamp-Technik konnten keinen Defekt der mutanten Kalziumkanäle aufdecken, der die Pathophysiologie der Erkrankung und v.a. die Depolarisation erklären könnte (Sipos et al. 1995; Lerche et al. 1996a).

Genetische Diagnostik

Die Diagnose der Myotonien und periodischen Paralyen stützt sich in erster Linie auf die klinische Symptomatik, inkl. der oben beschriebenen Provokationstests und der elektrophysiologischen Zusatzdiagnostik, und auf die Familienanamnese. Durch die Entdeckung der genetischen Defekte wurden exaktere Diagnosen möglich. Es zeigte sich z.B., daß viele der klinisch vermuteten Chloridkanalmyotonien in Wirklichkeit durch Punktmutationen im Natriumkanal hervorgerufen werden (s.o.). Andererseits ist die molekulargenetische Diagnostik sehr aufwendig und kostenträchtig; eine sorgfältige Anamneseerhebung (Stammbaum) und klinisch-neurophysiologische Untersuchungen (EMG, Kraftmessung, MSAP, Provokationstests) können häufig die Diagnose (und damit Prognose) klären.

Therapie

Für leicht bis mäßig ausgeprägte Myotonien ist in aller Regel keine Therapie erforderlich, die Patienten lernen gut mit der Erkrankung umzugehen. Sollte eine Therapie z.B. wegen ausgeprägter Myotonie oder beruflicher Behinderung erforderlich sein, so zeigen bei allen Myotonien Lokalanästhetika/Antiarhythmika die beste Wirkung (Mexiletin). Sie blockieren den Natriumkanal im inaktivierten Zustand und unterdrücken da-

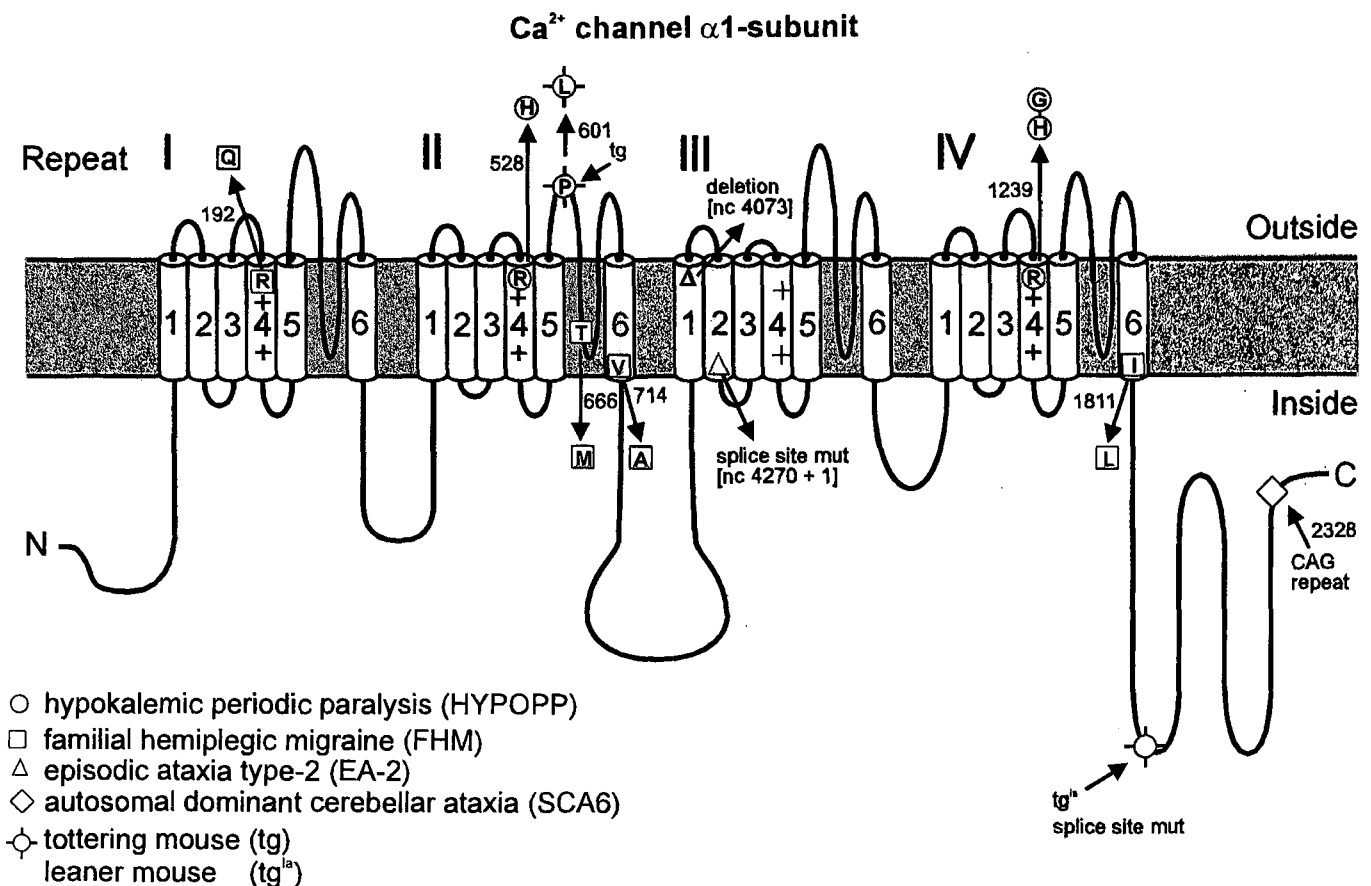


Abb. 4 Schematische Darstellung der hypothetischen Proteinstruktur der α_1 -Untereinheit von Kalziumkanälen einschließlich der bisher publizierten Mutationen. Der Aufbau des Proteins ist analog zum Na⁺-Kanal. Punktmutationen in Spannungssensoren des muskulären L-Typ-Kalziumkanals verursachen die hypokaliämische periodische Paralyse (HypoPP). Mutationen im P/Q-Typ-Kalziumkanal sind für die familiäre hemiplegische Migräne und Typ 2 der episodischen Ataxie verantwortlich, CAG-Trinukleotidrepeat-Expansionen, die zu Polyglutaminen im C-Terminus desselben Kanals führen, dagegen für Typ 6 der spinocerebellären Ataxie. Bei Mäusen verursachen natürlich vorkommende Mutationen im P/Q-Typ-Kanal Erkrankungen, die durch Ataxie und epileptische Anfälle charakterisiert sind.

mit die pathologische elektrische Nachaktivität, ohne daß die Erregbarkeit an sich wesentlich gestört ist. Trotzdem ist die therapeutische Breite gering. Man sollte vorsichtig entsprechend dem Serumspiegel dosieren (vgl. 2–4 Tabl. Mexitil® [400–800 mg Mexiletin] oder 1–2 Kaps. Mexitil Depot® [360–720 mg Mexiletin]), auf mögliche kardiale und zentralnervöse Nebenwirkungen achten und insbesondere Hydratationschwankungen vermeiden lassen.

Bei HypoPP gilt es während eines Anfalls, den Kaliumspiegel durch orale Aufnahme auszugleichen (1–3 Tabl. Kalinor Brause® entsprechend 2–10 g Kaliumchlorid). Bei häufigen Anfällen ist eine Prophylaxe mit dem Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox®) indiziert (125 mg jeden zweiten Tag bis maximal 250 mg zweimal täglich). Alternativ kann Lithium versucht werden. Bei HyperPP helfen im Anfall Thiaziddiuretika (Senkung des Kaliumspiegels), Acetazolamid oder auch die Inhalation eines β_2 -Mimetikums (via Stimulation der Na/K-Pumpe). Prophylaktisch gegen die episodischen Lähmungen wirkt auch bei HyperPP Acetazolamid häufig sehr gut. Alternativ können Thiaziddiuretika (25 mg Hydrochlorothiazid jeden zweiten Tag bis maximal 75 mg täglich unter Kontrolle des Serum-Kaliums) gegeben werden (ausführlichere Therapieempfehlungen bei Lehmann-Horn et al. 1994).

Episodische Ataxien und familiäre hemiplegische Migräne

Episodische Ataxien sind dominant erbliche Erkrankungen, die durch eine transiente Erregungsstörung des Kleinhirns charakterisiert sind. Bei der *episodischen Ataxie Typ 1 (EA-1)* werden Sekunden bis Minuten andauernde ataktische Anfälle durch Startbewegungen („kinesiogene Ataxie“) und körperliche Anstrengung ausgelöst. Zusätzlich bestehen interiktal Myokymien, v.a. der Gesichts- und der distalen Extremitätenmuskulatur, die durch eine Übererregbarkeit des 2. Motoneurons zustande kommen. Der Erkrankung liegen Punktmutationen im Gen KCNA1 eines spannungsgesteuerten Kaliumkanals, dem Kv1.1, zugrunde (Browne et al. 1994, 1995), der u.a. im Kleinhirn und im Skelettmuskel exprimiert wird (Chandy und Gutman 1995). Erste Untersuchungen zur Funktion der mutierten Ionenkanäle weisen auf einen Ausfall oder eine Hypoaktivität des Kanals durch eine Verschiebung der Strom-Spannungs-Kennlinie hin (Adelman et al. 1995), was zu Übererregbarkeit aufgrund einer gehemmten Repolarisation der Neuronenmembran führen würde. Therapeutisch wirkt Acetazolamid bei manchen, aber nicht allen Patienten, zur Prophylaxe der Attacken. Gegen die Myokymien hilft am besten Carbamazepin, was in manchen Fällen auch die Häufigkeit der Attacken zu reduzieren vermag.

Bei der *episodischen Ataxie Typ 2 (EA-2)* dauern die Anfälle mehrere Stunden oder sogar länger als einen Tag. Sie können durch körperliche Anstrengung oder emotionalen Stress, nicht jedoch durch Startbewegungen ausgelöst werden. Die EA-2 Patienten zeigen zusätzlich im anfallsfreien Intervall einen Nystagmus. Bei manchen Patienten kann sich eine progrediente Ataxie und Dysarthrie entwickeln, die mit einer zerebellären Atrophie einhergehen kann. Der Gendefekt wurde erst kürzlich entdeckt. Bei zwei Familien wurden Mutationen im Gen *CACLN1A4* eines neuronalen P/Q-Typ-Kalziumkanals gefunden, die wahrscheinlich zu einem Funktionsverlust des Kanals führen (Ophoff et al. 1996). Der Kanal wird an den meisten Stellen des Gehirns exprimiert, so daß die isolierte Ataxie pathophysiologisch unklar ist. Ebenso ungeklärt ist bisher der elektrophysiologische Pathomechanismus. Die EA-2 spricht hervorragend auf Acetazolamid an. Eine Studie zur Pathophysiologie der EA-2 mit Protonen SPECT-Messungen im Kleinhirn zeigte, daß ein pathologischer intrazellulärer pH-Wert durch Acetazolamid korrigiert werden konnte, was mit dem klinischen Bild der Patienten gut korrelierte (Bain et al. 1992).

Zwei weitere Erkrankungen sind zu EA-2 allelisch. Zum einen eine weitere Form autosomal dominant erblicher Ataxie, die spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA-6). Klinisch besteht eine langsam progrediente zerebelläre Ataxie, die mit diskreten Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen beginnt. Gangstörungen, Dysarthrie und Nystagmus sind häufige Symptome. Nach 20–30 Jahren ist die Erkrankung meist so weit fortgeschritten, daß die Patienten an den Rollstuhl gebunden sind. Der genetische Defekt besteht hier in einer Trinucleotid-Expansion (CAGs), die zu einem vermehrten Einbau von Glutaminen in den Kalziumkanal führt (Zhuchenko et al. 1997).

Die zweite allelische Erkrankung zur EA-2 ist die *familiäre hemiplegische Migräne*, eine autosomal dominant erbliche Unterform von Migräne mit Aura. Neben klassischen Migräneanfällen kommt es zu iktalen Hemiparesen und in manchen Fällen auch zu einer progredienten zerebellären Atrophie. Vier verschiedene Punktmutationen wurden bisher gefunden, die wahrscheinlich weniger gravierende Funktionsänderungen der Kalziumkanäle hervorrufen als die EA-2 verursachenden Mutationen (Ophoff et al. 1996). Wie es durch eine Funktionsänderung zu Migräne kommt, ist unklar. Ophoff et al. (1996) diskutieren in ihrer Arbeit eine mögliche Wirkung der Kalziumkanäle auf die Serotonin-Freisetzung. Interessant ist, daß eine weitere Erkrankung, die häufig mit Migräne einhergeht, eine familiäre Mikroangiopathie (CADASIL), zu dem gleichen Locus auf Chromosom 19 gekoppelt ist, jedoch ein anderes Gen betrifft, das sog. notch-3 Gen (Notchgene spielen eine wichtige Rolle bei der Zelldifferenzierung, Übersicht über CADASIL bei Dichgans et al. 1997). Möglicherweise werden durch ganz unterschiedliche genetische Veränderungen an diesem Locus ähnliche – bisher unbekannte – Pathomechanismen aktiviert.

Nächtliche Frontallappenepilepsie

Die erste Mutation in einem Ionenkanal, die eine Epilepsie verursacht, wurde 1995 von Steinlein und Mitarbeitern identifiziert. Es handelt sich um eine dominant erbliche, partielle Epilepsieform, bei der kurze, heftige Frontallappenanfälle aus dem Schlaf heraus auftreten (Scheffer et al. 1995). Kopplung

zu Chromosom 20 (Philipps et al. 1995) und ein anschließender Kandidatengenansatz in einer sehr großen australischen Familie über vier Generationen identifizierten eine Punktmutation in der α_4 -Untereinheit eines neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptors (Steinlein et al. 1995). Erste Funktionsanalysen dieser Mutation zeigen eine vermehrte Desensibilisierung nach Acetylcholingabe, was zu einer Hypoaktivität des Rezeptors führt (Weiland et al. 1996). Wie dadurch die epileptischen Anfälle aus dem Schlaf heraus erklärt werden können, muß durch weitere Experimente erst noch herausgefunden werden. Auch warum die Anfälle auf den Frontallappen beschränkt bleiben ist nicht evident, da die α_4 -Untereinheit in allen Teilen des Gehirns exprimiert wird (Steinlein et al. 1995). Vielleicht spielt die Zusammensetzung verschiedener Untereinheiten neuronaler Acetylcholinrezeptoren dabei eine Rolle (ein funktioneller Rezeptor setzt sich aus fünf verschiedenen Untereinheiten zusammen).

Schlußbemerkung

Die wachsende Gruppe der Ionenkanalerkrankungen verdient besondere Aufmerksamkeit, da ihre Pathophysiologie durch Expression der mutierten Gene und funktionelle Untersuchungen der Proteine mit der Patch-Clamp-Technik sehr genau studiert werden kann. Wir hoffen, daß durch solche Forschung in Zukunft weitere Pathomechanismen aufgedeckt werden, die später gezielt auch therapeutisch genutzt werden können.

Literatur

- Adelman, J. P., C. T. Bond, M. Pessia, J. Maylie: Episodic ataxia results from voltage-dependent potassium channels with altered functions. *Neuron*. 151 (1995) 449–1454
- Bain, P. G., M. D. O'Brien, S. F. Keevil, D. A. Porter: Familial periodic cerebellar ataxia: a problem of cerebellar intracellular pH homeostasis. *Ann. Neurol.* 31 (1992) 147–154
- Browne, D. L., S. T. Gancher, J. G. Nutt, E. R. P. Brunt, E. A. Smith, P. Kramer, M. Litt: Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, *KCNA1*. *Nature Genet.* 8 (1994) 136–140
- Browne, D. L., E. R. P. Brunt, R. C. Griggs, J. G. Nutt, S. T. Gancher, E. A. Smith, M. Litt: Identification of two new *KCNA1* mutations in episodic ataxia/myokymia families. *Hum. Mol. Genet.* 4 (1995) 1671–1672
- Cannon, S. C., S. M. Strittmatter: Functional expression of sodium channel mutations identified in families with periodic paralysis. *Neuron*. 10 (1993) 317–326
- Chandy, K. G., G. A. Gutman: Voltage-gated potassium channels. In: *Ligand- and voltage-gated ion channels* (ed: North, RA) CRC press, Boca Raton, FL, (1995) pp 1–71
- Dichgans, M., M. Mayer, R. Brüning, M. Ebke, T. Gasser: Erbliche Mikroangiopathie: CADASIL. *Dt. Ärztebl.* 94 (1997) A227–230
- Eulenburg, A.: Über eine familiäre durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonie. *Neurologisches Zentralblatt* 5 (1886) 265–272
- Fahlke, Ch., T. Nittler, Ch. Gurnett, K. P. Campbell, A. L. George Jr.: Subunit Stoichiometry of human muscle chloride channels. *J. Gen. Physiol.* 109 (1997) 93–104
- Fahlke, Ch., R. Rüdell, N. Mitrovic, M. Zhou, A. L. George Jr.: An aspartic acid residue important for voltage-dependent gating of human muscle chloride channels. *Neuron*. 15 (1995) 463–472

- Fontaine, B., J. M. Vale Santos, K. Jurkat-Rott, J. Reboul, E. Plassart, C. S. Rime, A. Elbaz, R. Heine, J. Guimaraes, J. Weissenbach, N. Baumann, M. Fardeau, F. Lehmann-Horn: Mapping of hypokalemic periodic paralysis (HypoPP) to chromosome 1q31-q32 by a genome-wide search in three European families. *Nature Genet.* 6 (1994) 267–272
- Harper, P. S., R. Rüdel: Myotonic dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) *Myology*, 2nd edn. McGraw-Hill, New York (1994) pp 1192–1219
- Heine, R., A. L. George, U. Pika, F. Deymeer, R. Rüdel, F. Lehmann-Horn: Proof of a non-functional muscle chloride channel in recessive myotonia congenita (Becker) by detection of a 4 base pair deletion. *Hum. Mol. Genet.* 3 (1994) 1123–1128
- Jurkat-Rott, K., F. Lehmann-Horn, A. Elbaz, R. Heine, R. G. Gregg, K. Hogan, P. Powers, P. Lapie, J. E. Vale-Santos, J. Weissenbach, B. Fontaine: A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum. Mol. Genet.* 3 (1994) 1415–1419
- Koch, M. C., K. Steinmeyer, C. Lorenz, K. Ricker, F. Wolf, M. Otto, B. Zoll, F. Lehmann-Horn, K. H. Grzeschik, T. J. Jentsch: The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 257 (1992) 797–800
- Lehmann-Horn, F., A. G. Engel, K. Ricker, R. Rüdel: The periodic paralyses and paramyotonia congenita. In: Engel, A. G., C. Franzini-Armstrong (eds.): *Myology*, 2nd edn. McGraw-Hill, New York (1994) pp 1303–1334
- Lehmann-Horn, F., G. Küther, K. Ricker, P. Grafe, K. Ballanyi, R. Rüdel: Adynamia episodica hereditaria with myotonia: A non-inactivating sodium current and the effect of extracellular pH. *Muscle Nerve* 10 (1987a) 363–374
- Lehmann-Horn, F., R. Rüdel: Molecular pathophysiology of voltage-gated ion channels. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 128 (1996) 195–268
- Lehmann-Horn, F., R. Rüdel, K. Ricker: Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenburg). *Muscle Nerve* 10 (1987b) 633–641
- Lehmann-Horn, F., N. Mitrovic, H. Lerche, K. Jurkat-Rott, J. W. Day, P. A. Iazzo: Hypokalemic periodic paralysis: sarcolemmal electrical properties. Zur Publikation eingereicht
- Lerche, H., R. Heine, U. Pika, A. L. George, N. Mitrovic, M. Browatzki, T. Weiß, M. Rivet-Bastide, C. Franke, M. Lomonaco, K. Ricker, F. Lehmann-Horn: Human sodium channel myotonia: Slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III/IV linker. *J. Physiol.* 470 (1993) 13–22
- Lerche, H., N. Klugbauer, F. Lehmann-Horn, F. Hofmann, W. Melzer: Expression and functional characterization of the cardiac L-type calcium channel carrying a skeletal muscle DHP-receptor mutation causing hypokalaemic periodic paralysis. *Pflügers Arch-Eur. J. Physiol.* 431 (1996a) 461–463
- Lerche, H., N. Mitrovic, V. Dubowitz, F. Lehmann-Horn: Paramyotonia congenita: The R1448P sodium channel mutation in adult human skeletal muscle. *Ann. Neurol.* 39 (1996b) 599–608
- Links, T. P., J. H. van der Hoeven, M. J. Zwarts: Surface EMG and muscle fibre conduction during attacks of hypokalaemic periodic paralysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57 (1994) 632–634
- Mitrovic, N., A. L. George Jr., H. Lerche, S. Wagner, Ch. Fahlke, F. Lehmann-Horn: Different effects on gating of three myotonia-causing mutations in the inactivation gate of the human muscle sodium channel. *J. Physiol.* 487 (1995) 107–114
- Ophoff, R. A., G. M. Terwindt, M. N. Vergouwe, R. van Eijk, P. J. Oefner, S. M. G. Hoffman, J. E. Lamerdin, H. W. Mohrenweiser, D. E. Bulman, M. Ferrari, J. Haan, D. Lindhout, G. J. B. van Ommen, M. H. Hofker, M. D. Ferrari, R. R. Frants: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell* 87 (1996) 543–552
- Philipps, H. A., I. E. Scheffer, S. F. Berkovic, G. E. Hollway, G. R. Sutherland, J. C. Mulley: Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2. *Nature Genet.* 10 (1995) 117–118
- Ptáček, L., R. Tawil, R. C. Griggs, A. Engel, R. B. Layzer, H. Kwieciński, P. G. McManis, L. Santiago, M. Moore, G. Fouad, P. Bradley, M. F. Leppert: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 77 (1994) 863–868
- Pusch, M., T. J. Jentsch: Molecular physiology of voltage-gated chloride channels. *Physiol. Rev.* 74 (1994) 813–827
- Pusch, M., K. Steinmeyer, M. C. Koch, T. J. Jentsch: Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the ClC-1 chloride channel. *Neuron* 15 (1995) 1455–1463
- Ricker, K., M. C. Koch, F. Lehmann-Horn, D. Pongratz, M. Otto, R. Heine, R. T. Moxley: Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 44 (1994a) 1448–1452
- Ricker, K., R. T. Moxley, R. Heine, F. Lehmann-Horn: Myotonia fluctuans, a third type of muscle sodium channel disease. *Arch. Neurol.* 51 (1994b) 1095–1102
- Rojas, C. V., J. Wang, L. Schwartz, E. P. Hoffman, B. R. Powell, R. H. Brown Jr.: A Met-to-Val mutation in the skeletal muscle sodium channel alpha-subunit in hyperkalemic periodic paralysis. *Nature* 354 (1991) 387–389
- Rüdel, R., F. Lehmann-Horn, K. Ricker: The non-progressive myotonias. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) *Myology*, 2nd edn. McGraw-Hill, New York (1994) pp 1291–1303
- Rüdel, R., F. Lehmann-Horn, K. Ricker, G. Küther: Hypokalemic periodic paralysis: In vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve* 7 (1984) 110–120
- Scheffer, I. E. et al.: Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a distinct clinical disorder. *Brain* 118 (1995) 61–73
- Sipos, I., K. Jurkat-Rott, Cs. Harasztosi, B. Fontaine, L. Kovacs, W. Melzer, F. Lehmann-Horn: Skeletal muscle DHP receptor mutations alter calcium currents in human hypokalaemic periodic paralysis myotubes. *J. Physiol.* 483 (1995) 299–306
- Steinlein, O. K., J. C. Mulley, P. Propping, R. H. Wallace, H. A. Phillips, G. R. Sutherland, I. E. Scheffer, S. F. Berkovic: A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet.* 11 (1995) 201–203
- Thomsen, J.: Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von erbter psychischer Disposition. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 6 (1876) 702–718
- Weiland, S., V. Witzemann, A. Villarroel, P. Propping, O. Steinlein: An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy by altering its desensitization kinetics. *FEBS Letters* 398 (1996) 91–96
- Zuchenko, O., J. Bailey, P. Bonnen, T. Ashizawa, D. W. Stockton, C. Amos, W. B. Dobyns, S. H. Subramony, H. Y. Zoghbi, C. C. Lee: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the $\alpha 1A$ -voltage-dependent calcium channel. *Nature Genetics* 15 (1997) 62 ff

Dr. H. Lerche

Abteilung für Angewandte Physiologie
und Neurologische Klinik
der Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11
D-89081 Ulm