

Hereditäre Muskelkanalopathien

F. Lehmann-Horn; K. Jurkat-Rott

Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm

Schlüsselwörter

Ionenkanäle, Muskelkrankheiten, Muskelsteifigkeit, Muskelschwäche, Muskeldegeneration, Myotonie, periodische Paralyse, maligne Hyperthermie, Core-Myopathie

Zusammenfassung

Elektrophysiologische und molekulargenetische Untersuchungen haben zur Erkenntnis geführt, dass bestimmte Muskelkrankheiten durch pathologisch veränderte Ionenkanäle verursacht sind. Diese Krankheiten werden deshalb Muskelkanalopathien genannt. Es sind dies die nicht dystrophischen Myotonien und die dyskaliämischen periodischen Paralysen, denen Störungen der Ionenkanäle des Plasmalemms zugrunde liegen, und Core-Myopathien und maligne Hyperthermie (MH), bei denen Kanäle der elektromechanischen Kopplung mutiert sind. Die Sichtweise, dass Muskelkanalopathien eher harmlose Erkrankungen sind, sollte revidiert werden. Nicht nur der Hypermetabolismus bei MH kann zu lebensbedrohlichen Krisen führen, sondern die periodischen Paralysen können ausgeprägte Dyskaliämien bewirken, welche die kardiale Erregungsausbreitung bedrohen. Die Hypokaliämie ist bei der thyreotoxischen periodischen Paralyse am stärksten ausgeprägt. Abhängig von der zugrunde liegenden Mutation kommt es bei den periodischen Paralysen zu einer progressiven permanenten Muskelschwäche. Diese Schwäche kann mit einer Membrandepolarisation und einer konsekutiven intrazellulären Akkumulation von Natrium und Wasser erklärt werden. Substanzen, welche die Membran repolarisieren, können die Muskelkraft wiederherstellen und möglicherweise die Degeneration verhindern.

Keywords

Ion channels, muscle disorders, muscle stiffness, muscle weakness, muscle degeneration, myotonia, periodic paralysis, malignant hyperthermia, core myopathy

Summary

A combination of electrophysiological and molecular genetic studies has resulted in the discovery of certain skeletal muscle disorders to be caused by pathologically functioning ion channels. The group of thus defined hereditary "muscle channelopathies" comprises non-dystrophic myotonias, dyskalemic periodic paralyzes, central-core myopathy and multi-minicore myopathy, as well as malignant hyperthermia. They have in common an impaired muscle excitation or excitation-contraction coupling that is caused by ion channel mutations. Most muscle channelopathies are considered benign diseases. However, muscle hypermetabolism resulting in muscle stiffness and hyperthermia as in an event of malignant hyperthermia can be life-threatening. Also, forms of familial periodic paralysis can be severe when they produce serious dyskalemia that disturbs cardiac excitation conduction. The hypokalemia is most pronounced in thyrotoxic periodic paralysis. Some of the periodic paralyzes are associated with a progressive permanent weakness. The weakness is explained by strongly depolarized, inexcitable muscle fibers that accumulate sodium and water. Drugs that repolarize the fiber membrane can restore muscle strength and may prevent progression. Expression studies of putative mutations have become standard in supporting the disease-causing nature of mutations.

Myotonien sind Erkrankungen, bei denen als Hauptsymptom eine generalisierte Muskelsteifigkeit auffällt, die besonders nach plötzlichen und heftigen Muskelkontraktionen, z. B. beim Erschrecken auftritt, und durch unwillkürliche Aktionspotenzialserien ausgelöst wird. Im Gegensatz zu den meisten anderen Muskelerkrankungen sind die Muskeln hypertrophiert. Mutationen in unterschiedlichen Ionenkanälen, die die elektrische Erregbarkeit der Muskelfasermembran erhöhen, sind verantwortlich für die verlängerte Muskelanspannung. Entsprechend der genetischen Ursache unterscheidet man Chlorid- und Natriumkanalmyotonien (14).

Zu den Chloridkanalmyotonien gehört die dominante Thomsen-Myotonie und die häufigere und meist ausgeprägtere rezessive Becker-Form. Beiden Formen gemeinsam ist eine generalisierte Myotonie, die durch ein „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 die Faustschlussmyotonie nach mindestens zehnmütiger Muskelentspannung (▶Abb. 1). Auch das „Lid-lag“-Phänomen ist typisch, bei dem die Augenlider beim Blick nach unten zunächst durch eine Steifigkeit zurückbleiben (▶Abb. 2). 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 (4, 40). Viel deutlicher als bei der Thomsen-Form sind bei den meisten Becker-Patienten die Glutäal-, Oberschenkel- und Wadenmuskeln hypertrophiert, die aber nicht die erwartete Kraft entwickeln. In schweren Fällen führt die Myotonie zur Muskelverkürzung, welche Spitzfüße mit der Folge einer Lendenlordose und eine eingeschränkte

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Karin Jurkat-Rott
Universitätsklinikum Ulm
Institut für Angewandte Physiologie
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm
Tel. 0731/5023-065, Fax -260
karin.jurkat-rott@uni-ulm.de

Hereditary muscle channelopathies

Nervenheilkunde 2011; 30: ■■
Eingegangen am: 20. April 2011;
angenommen am: 9. Mai 2011



Abb. 1 Faustschluss nach zehnmütiger Muskelentspannung. Während die Kontraktion normal verläuft, ist das Öffnen der Hand deutlich verlangsamt.

Streckbarkeit der Ellbogen- und Handgelenke hervorrufen kann. 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 (ca. 1 Stunde nach ein bis zwei Kaliumbrausetabletten) verstärkt wird. Sie kommt in verschiedenen starken Ausprägungen vor: Die leichteste Form ist die Myotonia fluctuans (38), die schwerste Form ist die Myotonia permanens (29). Bei der Myotonia fluctuans ist die Steifigkeit durch Muskelarbeit bedingt, tritt aber erst mit einer Verzögerung von etwa einer Stunde auf und hält dann ein bis zwei Stunden 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 (28). Patienten mit einer Natriumkanalmyotonie neigen zu belastungsabhängigen Muskelkrämpfen (37).

Die periodischen Paralysen bestehen in episodisch auftretenden, schlaffen Lähmungen mit generalisierter oder lokaler Ausprägung, die sich innerhalb von weni-

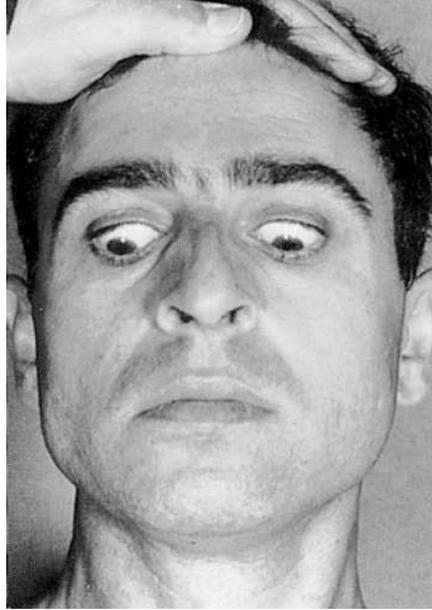


Abb. 2 Lid-lag-Phänomen. Man lässt den Patienten zunächst noch oben sehen, damit sich die Augenlidheber kontrahieren. Beim raschen Blick nach unten bleiben die Lidheber noch eine Weile kontrahiert.

gen Minuten bis zu einigen Tagen zurückbilden. Die Atem- und Sprachmuskulatur kann betroffen sein, das Bewusstsein ist immer ungestört. Die Muskeldehnungsreflexe können während einer Episode abgeschwächt sein. Zu den episodischen Schwächen oder isoliert können permanente Paresen entstehen, die mit zunehmendem Alter in eine Muskeldystrophie münden (►Abb. 3). Entsprechend den Veränderungen des Serumkaliumwertes während der voll ausgeprägten Schwäche werden hyper-, normo- und hypokaliämische periodische Paralysen unterschieden, wobei man allein wegen eines Normwerts nicht die Diagnose einer normokaliämischen periodischen Lähmung stellen darf. Weitere Kriterien wie Trigger, Episodendauer und Ansprechen auf Kalium, Natrium und Glukose sind in die Diagnostik einzubeziehen. Hyper- und normokaliämische periodische Paralysen können mit einer Myotonie einhergehen, die im Intervall meist nur im EMG zu finden ist, aber zu Lähmungsbeginn exazerbieren kann (15).

Die Paramyotonie nimmt eine Stellung zwischen den Myotonien und den periodischen Paralysen ein. Vor allem bei Kälteeinwirkung zeigt sich eine myotone Muskel-

steifigkeit, die sich mit weiterer körperlicher Tätigkeit verschlimmert (paradoxe Myotonie). Ein kalter Luftzug kann genügen, die mimische Muskulatur „einzufrieren“. Die Muskelsteifigkeit kann in eine schlaflige Lähmung übergehen, die einige Stunden anhalten kann. Paramyotoniker mit bestimmten Natriumkanalmutationen können zusätzlich in Ruhe Lähmungsepisoden entwickeln, die einer hyperkaliämischen periodischen Lähmung ähneln.

Klinisch lassen sich Chloridkanal- und Natriumkanalmyotonien daran unterscheiden, dass bei ersterer die Augenlidmyotonie ein Warm-up zeigt, bei letzterer dagegen die Augenlidmyotonie paradox ist (28, 43). Bei beiden Formen zeigen die Extremitätenmuskeln ein Warm-up, während die Paramyotonie generalisiert die paradoxe Reaktion aufweist. Durch die Reaktion auf Kälte und Kalium kann die Myotonieform klinisch weiter spezifiziert werden, z. B. führt die zehnmütige Abkühlung eines Auges mit einem feucht-kalten Lappen nach festem Lidschluss zur Unfähigkeit, das abgekühlte Auge zu öffnen. Während bei den Chloridkanalmyotonien die CK allenfalls leicht erhöht ist, bestehen bei der Natriumkanalmyotonie häufig Werte bis auf das Fünffache des Normbereichs. Die thyreotoxische hypokaliämische periodische Lähmung ereignet sich nur im Rahmen einer Hyperthyreose, die aber noch nicht offensichtlich sein muss. Die Kaliumwerte sind iktal meist sehr niedrig (1 bis 2 mM), im lähmungsfreien Intervall dagegen häufig normal (29). Klinische Symptomatik und Trigger gleichen der hypokaliämischen periodischen Paralyse. Bei den Anlageträgern aus Singapur scheint ein Gen für einen Kaliumkanal mutiert zu sein (41).

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 (3). Neben einem Ruhe-EKG sollte auch ein Langzeit-EKG durchgeführt werden. Optional sind skeletale Veränderungen an Gesicht, Händen und Füßen zu sehen.

Diagnostik

Elektrophysiologie

Der Formenkreis der Myotonien, einschließlich Paramyotonie wird durch die typischen myotonen Entladungssalven diagnostiziert, die durch Nadelsondierung oder durch Beklopfen der Muskulatur im EMG ausgelöst werden. Bei der Natriumkanalmyotonie finden sich langanhaltende Serien von Fibrillationspotenzialen. Wie bei der Myasthenia gravis besteht ein Dekrement bei repetitiver Nervenstimulation mit 10 Hz. In Gegensatz zur Myasthenie beginnt das Dekrement später, ist stärker ausgeprägt, nicht durch Tensilon gebessert und entspricht der transienten Schwäche, das heißt, die Amplitude erholt sich wieder bei anhaltender Stimulation (5). Bei den periodischen Paralyse ist bei repetitiver Stimulation ebenfalls ein spätes Dekrement sichtbar. Aus therapeutischen Gründen ist nicht nur die Form der Dyskaliämie zu klären, sondern mithilfe der Kernspintomografie eine Muskeldystrophie abzuklären (46). Insbesondere die ischiocrurale Muskulatur ist von der fettigen Degeneration betroffen.

Molekulargenetik und Bedeutung von Kalium und Glukose

Zur Sicherung der Diagnose der Myotonien und episodischen Paralyse sollte eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden, durch welche die zugrunde liegende Mutation identifiziert wird und Verlaufsprognosen und individuelle Therapien für den Patienten ermöglicht werden. Außerdem lässt sich das Erkrankungsrisiko für die Nachfahren berechnen. Rezessiv oder dominant wirkende Mutationen im muskulären Chloridkanal verursachen die Becker- und Thomsen-Myotonie (24). Dominant wirkende Mutationen im spannungsgesteuerten Natriumkanal Nav1.4 der Muskulatur sind für die Natriumkanalmyotonien, die Paramyotonie und die hyperkaliämische periodische Paralyse verantwortlich (6, 29, 38) (►Abb. 4). Bestimmte Mutationen in den Spannungssensoren desselben Natriumkanals und denen des ähnlichen Kalziumkanals Cav1.1



Abb. 3 T1-gewichtete MR-Bilder von drei Familienmitgliedern mit der Cav1.1-R1239H-Mutation, welche die hypokaliämische periodische Paralyse verursacht. Beim jüngsten Familienmitglied ist die Unterschenkelmuskulatur makroskopisch weitgehend intakt. Bei der mittleren Generation findet sich vermehrt Vakutfett in der Muskulatur. Bei der 79-Jährigen ist die Unterschenkelmuskulatur fast vollständig durch Fett und Bindegewebe ersetzt (modi. nach 20).

der Muskulatur sind für die die hypokaliämische periodische Paralyse verantwortlich (7, 18, 19). Sie wirken ebenfalls dominant. 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 der hyperkaliämischen Form) oder zum Therapeutikum (wie bei der hypokaliämischen Form). Ähnlich ist die Situation für Glukose (und Hormone wie Kortison und den Kaliumspiegel modifizierende Medikamente), die in Kombination mit Insulin Kalium vom Extra- in den Intrazellulärraum verschiebt und deshalb ebenfalls Trigger oder Therapie sein kann.

Dagegen wirken körperlicher und psychischer Stress, Kälte, Infektionen, Impfungen, Operationen und Medikamente bei allen Formen. 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 periodischen Paralyse, insbesondere die mit einer Natriumkanalmyotonie, leiden unter belastungsabhängigen Muskelschmerzen. Nur bei genetisch nicht zu klärenden Fällen oder bei Verdacht auf einen überlagernden neurogenen oder inflammatorischen Prozesses sollte eine Muskelbiopsie erfolgen. Ein Belastungstest mit Glukose-Insulin sollte wegen potenziell gefährlicher Hypoglykämie oder Hypokaliämie nur in Ausnahmefällen und in Anästhesiebereitschaft durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen

Bei den Myotonien, vor allem bei Katarakt, sollte an die myotonen Dystrophien und bei den episodischen Lähmungen an symptomatische dyskaliämische Paralyse (z. B. im Rahmen eines Conn- oder Addison-Syndroms) gedacht werden. Im Gegensatz zu den periodischen Paralyse sind Muskelkraft und Serumkalium meist über einen längeren Zeitraum pathologisch verändert. Eine akute zusätzliche Veränderung des Serumkaliums kann einen bis dahin kompensierten Zustand dekomensieren lassen und so zur Lähmungsepisode führen.

Prävalenz und Verlauf

Die Prävalenz für die rezessive Becker-Form liegt bei etwa 1:20 000. Die myotone

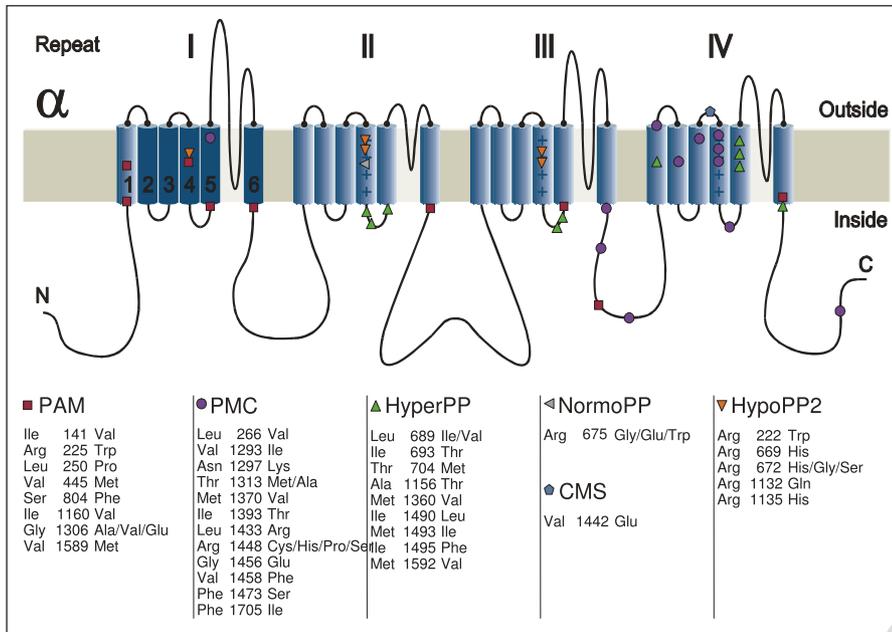


Abb. 4 Schema der alpha-Untereinheit des spannungsgesteuerten Natriumkanals Nav1.4 samt Mutationen für kaliumsensitive Myotonie (PAM), Paramyotonie (PMC) sowie hyper- (HyperPP), normo- (NormoPP) und hypokaliämische periodische Paralyse Typ 2 (HypoPP-2). Die alpha-Untereinheit besteht aus vier nahezu homologen Domänen (Repeat I-IV), die jeweils aus sechs transmembranären, alpha-helikalen Segmenten (1–6) gebildet werden. Räumlich betrachtet sind die vier Domänen 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), welche die Spannungsabhängigkeit des Kanals vermitteln. Die intrazelluläre Schleife zwischen Domäne II und IV entspricht dem Inaktivierungsgatter des Kanals. Auch Domäne IV ist für die Inaktivierung wichtig. Alle HypoPP-Mutationen verändern Arginine in den Spannungssensoren zu neutralen Aminosäuren (die Aminosäuren sind im 3-Buchstaben Code angegeben, z. B. Arg für Arginin). HypoPP-1 ist ebenfalls durch neutralisierende Arg-Substitutionen in den Spannungssensoren des ähnlichen Kalziumkanals Cav1.1 verursacht.

Steifigkeit beginnt in der Regel im Einschulalter oder danach bis in die dritte 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 ca. 1:200 000 liegen und für die Paramyotonie bei ca. 1:200 000. Die Myotonie besteht bereits bei Geburt und bleibt über das Leben hinweg relativ konstant oder nimmt in der Pubertät leicht zu. Die periodischen Paralysen sind seltene Erkrankungen. Die Prävalenz aller Formen zusammen beträgt 1:50 000. Die häufigste einzelne Form ist die hypokaliämische Lähmung mit einer Häufigkeit von 1:100 000. 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 CK-Erhöhung entspricht. Auch rasch progrediente Atrophien wurden beschrieben (31). Frauen mit inkompletter Penetranz für die Lähmungsepisoden können aber durchaus in späteren Lebensalter diese Myopathie aufweisen.

Neben den zunächst meist im Vordergrund stehenden medizinischen Fragen (z. B. berufliche Eignung, Wehrtauglichkeit, Behindertengrad, Therapiemöglichkeiten) ergeben sich im Verlauf der Erkrankung psychosoziale und sozialrechtliche

Fragen. Dabei können Selbsthilfeorganisationen, sozialmedizinische Dienste, ärztliche und nicht ärztliche Psychotherapeuten und nicht ärztliches medizinisches Fachpersonal wesentliche Stützen sein.

Pathogenese

Allen Thomsen- und Becker-Mutationen ist gemeinsam, dass sie eine verringerte Aktivität des muskulären Chloridkanals $ClC-1$ zur Folge haben. Diese führt zu einer verminderten Leitfähigkeit der Muskelfasermembran für Chlorid, die normalerweise in Ruhe etwa 80% der gesamten Leitfähigkeit ausmacht. Es ist eine passive Leitfähigkeit, die kleine Schwankungen des Ruhemembranpotenzials ausgleicht und einer Erregung der Muskelfaser entgegenwirkt (27). Ist die Chloridleitfähigkeit auf weniger als 30% der Gesamtleitfähigkeit reduziert, so kommt es zu einer Übererregbarkeit bzw. klinisch zu Myotonie.

Die kaliumsensitive Myotonie kann sehr einfach damit erklärt werden, dass die mutierten Nav1.4 Natriumkanäle durch die verkürzte Refraktärzeit repetitiv Aktionspotenziale generieren. Nav1.4 Mutationen (▶Abb. 4), die Paramyotonie verursachen, schließen sich bei Kälte langsamer als normale Nav1.4 Kanäle und führen auf diese Weise zur Nachaktivität (33). Die nachfolgende Lähmung kann mit einer langanhaltenden Membrandepolarisation erklärt werden, bei der die Fasern vorübergehend unerregbar sind. Dies gilt auch für die Lähmung bei der hyperkaliämischen periodischen Paralyse. Allerdings besteht ein permanenter Natriumeinstrom, der zur intrazellulären Natriumakkumulation führen kann. Mutationen in den Spannungssensoren von Nav1.4 (▶Abb. 4) und Cav1.1 (muskulärer L-Typ Kalziumkanal) verursachen die hypokaliämische periodische Paralyse. In beiden Kanaltypen bilden die Mutationen in den Spannungssensoren aberrante Poren mit einer Natriumleitfähigkeit, wodurch die Fasern langanhaltend oder eventuell dauerhaft depolarisiert und unerregbar werden. Die bei den periodischen Paralysen langfristig bestehende Natriumakkumulation im Intrazellulärraum der Muskelfasern bewirkt aus osmotischen Gründen eine Wassereinlagerung.

Tab. 1 Therapie der Myotonien und periodischen Paralyse

	Myotonien	Hyperkaliämische periodische Lähmung	Hypokaliämische periodische Lähmung
Prophylaxe der Symptome	im Warmed-up-Zustand sein, bei Natriumkanalmyotonie keine extensive körperliche Belastung, da sonst delayed myotonia	regelmäßige kohlenhydratreiche Mahlzeiten, kaliumarme Nahrung, Vermeiden von Fasten, starker körperlicher Aktivität und Kälte, aber ständig in Bewegung sein	Vermeidung von Kohlenhydrat- und NaCl-reichen Mahlzeiten, starker körperlicher Aktivität und Kälte. Kaliumreiche Nahrung und ständig in Bewegung sein empfehlenswert
Medikament der 1. Wahl	Flecainid (z. B. Tambacor®) 2 x 50 bis 100 mg/d oder Propafenon (z. B. Rytmonorm®) 2 x 150 bis 300 mg/d	Hydrochlorothiazid (z. B. HCT®) 25 bis 50(75) mg/d morgens, Zielwert K nicht < 3,0, Na nicht < 135 mM	Acetazolamid (z. B. Diamox®) 125 bis 1 000 mg/d oder Dichlorphenamid (Fenamid®) 25 bis 75 mg/d oder Eplerenon (Inspra®) 25 bis 50(62,5) mg/d, eventuell in Kombination, ggf. zusätzlich Kalium (re-tard), Zielwert K 4,5 bis 5,2 mM
Medikament der 2. Wahl	Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-CT®) 50 bis 600 mg/d	Acetazolamid (z. B. Diamox) 125 bis 1 000 mg/d oder Dichlorphenamid 25 bis 75 mg/d, Zielwert K 4,5 bis 5,2 mM	Triamteren 150 mg/d oder Amilorid, ggf. in Kombination mit Kalium, Zielwert K 4,5 bis 5,2 mM
Akute Therapie	Lidocain i.v. bei Masseterspasmus	Glukose 2 g/kg KG, leichte körperliche Aktivität, Salbutamol (z. B. Sultanol®) ein bis zwei Sprühstöße	KCl 2 bis 10 g bzw. zwei Tabletten Kalinor Brause®, ggf. eine mehr nach einer Stunde. Bei Kaliumwerten unter 1,5 mM, Ateminsuffizienz oder Arrhythmie 20 mmol KCl in 50 ml 5%iger Mannitollösung in einer Stunde perfundieren
Falls keine Besserung	Dantrolen i.v. bei Masseterspasmus	Kalziumglukonat 0,5 bis 2 g i.v. (langsam injizieren)	Wiederholung der Einnahme nach ca. einer Stunde und Messung der Kaliumkonzentration
Nebenwirkungen	Flecainid und Propafenon: Zunahme eines AV- oder Schenkelblocks, höhere Herzinfarktrate bei KHK oder Kardiomyopathie Lamotrigin: Exantheme bei rascher Aufdosierung	Thiaziddiuretika: Hypokaliämie, Hyperämie von Cholesterin, Triglyzeriden, Glukose; Herzrhythmusstörungen, Glykosid-überempfindlichkeit Gefahr der Hyperkaliämie bei Kombination von Kalium und Aldosteronantagonisten bzw. kaliumsparenden Diuretika	Acetazolamid: Parästhesien, Appetitlosigkeit, Sehstörungen; Nephrolithiasis und Nierenversagen Eplerenon: Haarausfall bei Überdosierung, Erkältungssymptome. Bei dauernder Einnahme von KCl potenzielle Resorptionsstörung von Vitamin B ₁₂

Durch dieses Dysequilibrium und die elektrische Unerregbarkeit entwickelt sich eine progressive Myopathie, die vakuolär sein kann, aber histologisch meist wie eine Dysmorphie aussieht.

Therapie

Abgesehen von Studien zur Wirkung von Dichlorphenamid (nur noch in Italien als Fenamid® erhältlich), bei den periodischen Paralyse (44) liegen keine systematische Studien zur Therapie der Myotonien und periodischen Paralyse vor, sodass die Therapieempfehlungen nicht durch evidenzbasierte Daten gestützt werden können (27, 42, 45). Bei einer leicht ausgeprägten Myotonie ist in aller Regel keine medikamentö-

se Therapie erforderlich, da die Patienten lernen, mit der Erkrankung umzugehen. Patienten mit einer Natriumkanalmyotonie sollten vor allem körperliche Überanstrengung, z. B. Bergtouren vermeiden. Sollte eine Therapie wegen einer ausgeprägten Myotonie wie bei der Myotonia permanens und meist bei der Becker-Myotonie nötig sein, so zeigen Antiarrhythmika die beste Wirkung. Sie blockieren durch die „use-dependence“ vorwiegend die pathologische elektrische Nachaktivität, ohne dass die Erregbarkeit per se wesentlich gestört ist. Die therapeutische Breite ist allerdings gering. Auf die Chloridkanäle haben sie keinen Einfluss, wirken aber bei Chloridkanalmyotonien, wenn auch nicht so gut wie bei der Natriumkanalmyotonie. Bisher war das Ib-Antiarrhythmikum Me-

xiletin das Mittel der Wahl (8, 32). Es ist aber aus Irrentabilitätsgründen mit Ausnahme von Japan weltweit vom Markt genommen worden. Alternativ stehen die Ic-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon zur Verfügung (1) (► Tab.). Vor Verabreichung sollten zum Ausschluss eines Herzschenkelblocks Elektro- und Echokardiogramm abgeleitet werden. Unter Therapie mit einem Antiarrhythmika sollten sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Arrhythmien die QRS-Zeit nicht um mehr als 20% verlängern und die QT-Zeit nicht länger als 500 ms sein. Die absolute QTc-Zeit sollte stabil bleiben. Bei allen Patienten sind regelmäßige kardiologische Kontrollen zu empfehlen. Überwachung der Serumspiegel, Beachtung möglicher kardialer und zentralnervöser Nebenwirkungen und Ver-

meidung einer Dehydratation ermöglichen eine lebenslange Behandlung, bereits im Kindesalter beginnend. Bei kardialen Störungen kann auf das gut verträgliche Lamotrigin ausgewichen werden. Wegen der zu geringen antimyotonen Wirkung sollte auf Carbamazepin oder Phenytoin verzichtet werden. Bei der Paramyotonie ist eine kurzzeitige Behandlung, z. B. zwei bis drei Tage lang vor Kälteexposition einer dauerhaften Gabe vorzuziehen. Das gilt auch für eine Natriumkanalmyotonie vor besonderer körperlicher Belastung.

Patienten mit hyperkaliämischer periodischer Lähmung sollten stärkere körperliche Belastung meiden und eher häufigere, kleinere Mahlzeiten bevorzugen. Auch kaliumreiche Lebensmittel (z. B. Trockenobst, Bananen, Aprikosen, Blumenkohl, Hülsenfrüchte) sollten vermieden werden. Zur Vorbeugung kann man medikamentös Thiaziddiuretika oder Carboanhydrasehemmer einsetzen (13). Beide Medikamentengruppen sorgen für eine verstärkte Kaliumausscheidung, letztere aber nur geringfügig, sodass diese bei der hypokaliämischen Form zum Einsatz kommen können. Alternativ oder in Kombination können Hemmstoffe der Carboanhydrase eingesetzt werden. Am Anfang einer Episode eingenommen, kann das β -Sympathomimetikum Salbutamol die Symptome schnell lindern. Auch durch die gleichzeitige Gabe von Glukose und Insulin kann die Kaliumkonzentration im Blut schnell gesenkt werden oder in Ausnahmefällen durch die langsame intravenöse Injektion von Kalziumglukonat.

Bei normokaliämischer periodischer Lähmung besteht die Anfallsprophylaxe in der Vermeidung von Dyskaliämien und in der Gabe von Carboanhydrasehemmern. Patienten mit hypokaliämischer periodischer Lähmung sollten starke körperliche Belastung und kohlenhydratreiche Ernährung, die regelmäßig zu einer Kaliumverarmung im Blut führt, meiden und sich kaliumreich und natriumarm ernähren. Medikamentös können zur Vermeidung von Lähmungsattacken Carboanhydrasehemmstoffe wie Acetazolamid oder der Aldosteronantagonist Eplerenon eingesetzt werden. Auch kaliumsparende Diuretika wie Triamteren oder Amilorid wären geeignet, sind in Deutschland aber nur in Kom-

Informationen

Myotonien, periodische Paralysen und maligne Hyperthermie/Central-Core-Myopathie

- Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. www.dgm.org
- Neuromuskuläres Zentrum Ulm www.uni-ulm.de/med/neuromuskulaeres-zentrum
- 24-Stunden-Hotline für maligne Hyperthermie Tel. 08221/9600
- Hyperkalemic Periodic Paralysis in GeneReviews at GeneTests www.genetests.org
- Periodic Paralysis Association www.periodicparalysis.org

bination mit kaliumausscheidenden Diuretika erhältlich, wodurch der Effekt aufgehoben wird. Monosubstanzen können aus dem Ausland eingeführt werden. Die Medikamente sollten langsam aufdosiert werden (z. B. Eplerenon beginnend mit 12,5 mg/d und wochenweise Erhöhung um 12,5 mg/d). Eine Kombination von Carboanhydrasehemmstoffen, kaliumsparenden Diuretika und Kalium in jeweils niedrigen Dosierungen kann die Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente reduzieren. Unter der Kombination kann es zur Hyperkaliämie und dadurch zu einer Muskelschwäche und zu Rhythmusstörungen des Herzens kommen, die so lange anhalten bis die Hyperkaliämie rückgängig gemacht ist. Die Gefahr ist aber viel geringer als von vielen Ärzten befürchtet, da die Patienten meist zwischen den Lähmungsattacken Serumkaliumwerte im unteren Normalbereich aufweisen und es bei ihnen sehr schwer ist, den Kaliumspiegel dauerhaft in den Bereich zwischen 4,8 und 5,2 mM zu heben, in dem sie unter einer weniger ausgeprägten Muskelschwäche, weniger Muskelschmerzen und weniger häufigen Lähmungsattacken leiden.

Bei manchen Patienten bewirken die Carboanhydrasehemmstoffe aus unbekanntem Gründen eine Zunahme der Schwere und Häufigkeit der Lähmungsattacken (9). In diesen Fällen helfen Aldosteronantagonisten und kaliumsparende Diuretika (15). Zumindest im akuten An-

fall sollte Kalium zugeführt werden. Diese Medikamente sind gegen die dauerhafte Muskelschwäche wirksam, so lange Muskelgewebe erhalten ist (15). Seitdem gezeigt werden konnte, dass Kalium die depolarisierten Muskelfasern von Patienten mit hypokaliämischer periodischer Lähmung repolarisieren und wieder erregbar machen kann (15), sollte Kalium nicht nur während einer Lähmungsepisode, sondern auch zur Prophylaxe, am besten in Retardform, eingesetzt werden. Die thyreotoxische hypokaliämische periodische Lähmung lässt sich durch Behandlung der Hyperthyreose beheben. Akut können Kalium, Carboanhydrasehemmer und nach Ansicht mancher Experten Betablocker zum Einsatz kommen (28).

Beim Andersen-Tawil-Syndrom können zur Prophylaxe der Lähmungsattacken ebenfalls Carboanhydrasehemmer zum Einsatz kommen. Extrasystolen sollten nicht um jeden Preis therapiert werden; oftmals verschwinden die Arrhythmien bei Tachykardie, z. B. bei mäßiger körperlicher Anstrengung oder Fieber. Die Behandlung mit Natriumkanal-, Kalziumkanal- oder Betablockern ist üblich, aber oft nicht wirksam. Nach älteren Berichten ist Imipramin wirksam. Nur in schweren Fällen sollte wegen der ausgeprägten Nebenwirkungen Amiodaron, das beim Long-QT-Syndrom kontraindiziert ist, gegeben werden (12). Bei rhythmogenen Synkopen kann die Implantation eines Schrittmachers oder eines kombinierten Schrittmachers/Defibrillators indiziert sein. Alle Medikamente, die die QT-Zeit verlängern können, sind prinzipiell kontraindiziert.

Allgemeinanästhesie

Myotonikern muss bei Narkosen besondere Aufmerksamkeit gelten. Besonders diejenigen, bei denen die Myotonie nicht sofort erkennbar ist, wie bei hyperkaliämischer periodischer Paralyse und Myotonia fluctuans, kann die Muskelsteifigkeit durch die Verwendung von Kalium und anderen depolarisierenden Substanzen wie Suxamethonium und Cholinesterasehemmern die myotone Reaktion exazerbieren und Intubation und Beatmung beeinträchtigen und somit lebensgefährliche Zwischenfälle

hervorrufen (22). Darüber hinaus kann der durch Operation bedingte Stress zu einer Hypokaliämie führen und bei Betroffenen mit hypokaliämischer periodischer Paralyse eine Lähmungsattacke auslösen. Durch die Entwicklung einer Hypothermie bei Narkosen können bei allen periodischen Paralysen lokale oder generalisierte Muskelschwächen ausgelöst werden. Aus diesem Grund ist einer Auskühlung während einer Operation durch wärmeerhaltende Maßnahmen vorzubeugen.

Maligne Hyperthermie, Central-Core- und Multi-Minicores-Myopathie

Diese Myopathien sind allelische Krankheiten, das heißt, sie können durch Mutationen im selben Gen (*RYR1*) verursacht sein (30). Die meisten *RYR1*-Mutationen verursachen eine dominante Prädisposition zur malignen Hyperthermie (MH), die sich als lebensbedrohliche Komplikation einer Inhalationsnarkose ereignen kann. Central-Core- und Multi-Minicores-Myopathie sind Krankheiten, die 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 (17).

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 Prävention, 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 Häufigkeit der genetischen Disposition zur MH wird bei Kaukasiern mit bis zu 1:3 000 der Bevölkerung geschätzt. Die klinische Inzidenz wird mit 1:50 000 bzw. 1:100 000 Allgemeinanästhesien angegeben. Allerdings basieren diese Schätzungen auf klinischen Daten einer Zeit, als die klas-

sischen Triggermedikamente Halothan und Succinylcholin häufig in hohen Dosierungen und in Kombination im Einsatz waren, sodass heutzutage von einer niedrigeren Frequenz klinischer Krisen auszugehen ist. Mit Ausnahme von Lachgas und Xenon können alle volatilen Anästhetika und depolarisierenden Muskelrelaxanzien, letztere möglicherweise nur in Kombination mit ersteren, eine MH-Krise auslösen. Auch extreme körperliche Belastungen, heiße Umgebungstemperaturen und Infektionen können eine „awake episode“ triggern. Es stehen andererseits eine Vielzahl von Narkosemitteln zur Verfügung, deren sichere Anwendbarkeit bei MH-Patienten bewiesen ist. Dies ermöglicht Verfahren der Regional- und Allgemeinanästhesie auch bei MH-Patienten.

Die klinischen Symptome einer MH-Krise (Hypermetabolismus, Tachykardie, Muskelspasmen, CO₂-Anstieg, im Verlauf Temperaturerhöhung) beruhen auf einer exzessiv gesteigerten Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Ursächlich findet man in ca. 50% der Familien eine Mutation in *RYR1*, dem Gen für den muskulären Kalziumfreisetzungskanal, den Ryanodin-Rezeptor Typ1 (*RyR1*). Bei wenigen Familien besteht eine Mutation in *CACNA1S* (35), dem Gen für den muskulären L-Typ Kalziumkanal (*Cav1.1*), in dem Mutationen in den Spannungssensoren die hypokaliämische periodische Paralyse verursachen.

Die Diagnose der MH-Anlage wird nach wie vor mittels des invasiven In-vitro-Kontrakturtests (IVCT) gestellt (36). Es handelt sich um ein funktionelles, standardisiertes Testverfahren, welches das Ausmaß einer Muskelkontraktur als indirekten Marker für die myoplasmatische Kalziumkonzentration verwendet. Die bei dem Test seit über 30 Jahren verwendeten Triggersubstanzen sind Koffein und Halothan. Es werden zusätzlich feingewebliche Untersuchungen durchgeführt und neuromuskuläre Krankheiten (z. B. Central-Core- und Multi-Minicores-Myopathie) untersucht, bei welchen die Anlage zur MH häufig einen Nebenbefund darstellt.

Die genetische Untersuchung eines Individuums mit einem fraglich erhöhten MH-Risiko ist wegen des aus 106 Exonen bestehenden Gens *RYR1* zu aufwändig.

Wurde aber bei diesem Individuum die MH-Anlage durch den IVCT bestätigt, kann nachfolgend die Mutationssuche beginnen. Die Anzahl der bekannten *RyR1*-Mutationen, die mit der Anlage zur MH in Verbindung gebracht werden, hat in den letzten Jahren auf mehr als 100 zugenommen. Bisher konnte allerdings nur für 30 Mutationen ein kausaler Zusammenhang belegt werden (2, 48). Bei den Blutsverwandten eines Anlageträgers mit kausaler Mutation ist eine alleinige genetische Untersuchung ausreichend.

Die Tatsache, dass jemand mehrere Allgemeinanästhesien ohne Probleme überstanden hat, schließt die MH-Anlage nicht aus, da es durchschnittlich nur in einer von fünf Allgemeinanästhesien zu einem MH-Zwischenfall kommt. Darüber hinaus sollten sich MH-Anlageträger keinen körperlichen Extremlastungen (z. B. Marathon, Triathlon, Leistungssport) oder extrem hohen Umgebungstemperaturen aussetzen. Exzessiver Alkoholenuss oder Drogenabusus (Ecstasy, Amphetamine, Kokain) können im Einzelfall eine MH auslösen (21).

Angeborene Hypotrophie und Hypotonie der Muskulatur (floppy infant) und eine verzögerte motorische Entwicklung sind typisch für Patienten mit Central-Core-Myopathie, die häufig schon bei Geburt eine Hüftluxation zeigen und später eine Skoliose entwickeln. Im Vordergrund steht eine Schwäche der Becken- und Oberschenkelmuskulatur. Üblicherweise besteht keine Einschränkung der bulbären und der Atemmuskulatur und keine externe Ophthalmoplegie. Die meisten Betroffenen werden mit den Jahren kräftiger und können selbstständig gehen. Aufgrund eigener Beobachtungen scheint sich körperliches Ausdauertraining günstig auszuwirken. Nur eine Minderheit der Kinder zeigt einen progredienten Verlauf. Die Abgrenzung zur Nemalin-Myopathie zur zentronukleären Myopathie und zur Multi-Minicores-Myopathie kann in Einzelfällen schwierig sein (23).

Die Erkrankung wird in der Mehrzahl der Fälle autosomal-dominant mit wechselnder Penetranz vererbt. Viele Familienangehörige eines Patienten weisen erst bei der genetischen Untersuchung die Anlage zur Myopathie auf. Da der Myopathie wie

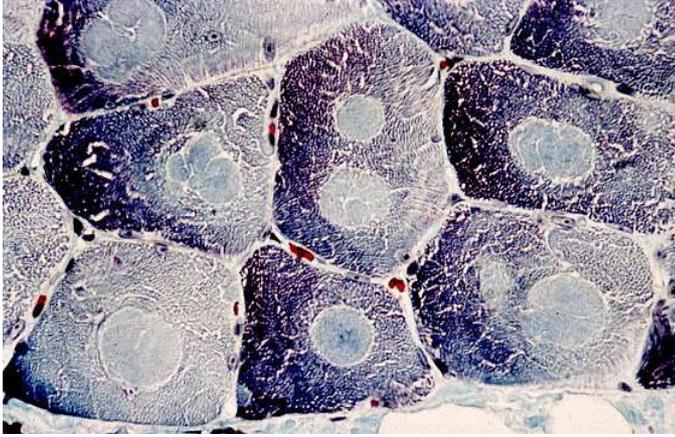


Abb. 5 NADH-Färbung bei Central-Core-Myopathie. Die Typ-1-Muskelfasern zeigen zentral gelegene Defekte des oxidativen Enzyms.

der Anlage zu MH *RYR1*-Mutationen zugrunde liegen, geht man davon aus, dass erkrankte und nicht erkrankte Mutationsträger in der Regel die Anlage zur MH tragen, auch wenn Ausnahmen beschrieben wurden. Diese Ausnahmen sind durch Mutationen im C-terminalen Bereich des Ryanodinrezeptors verursacht, die im Gegensatz zu den meisten anderen Mutationen nicht mit einer erhöhten, sondern mit einer verringerten Kalziumfreisetzung einhergehen. Diese verminderte Freisetzung könnte die Muskelschwäche erklären. Aber auch Mutationen, die zu einer spontan erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit des Freisetzungskanals führen („leaky channel“), könnten über eine Depletion der sarkoplasmatischen Kalziumspeicher die Schwäche bedingen. Im Serum ist die CK

meist normal oder nur leicht erhöht. In der Muskelbiopsie fällt die ausgeprägte Dominanz von Typ-1-Fasern auf. In der NADH-Färbung zeigen sich die charakteristischen, zentral gelegenen Cores durch Fehlen des intermyofibrillären oxidativen Netzwerks (►Abb. 5). In Längsschnitten sieht man, dass sich ein Core meist über die gesamte Länge einer Typ-1-Faser erstreckt.

Die Multi-Minicores-Myopathie ist eine rezessiv vererbte kongenitale Myopathie mit genetischer Heterogenität (10). Die klassische Form, die meist zu einer schweren Skoliose führt, zeigt eine achsiale Verteilung, das heißt, respiratorische, bulbäre und extraokuläre Muskeln sind häufig betroffen. Diese Form wird durch Mutationen im *SEPNI*-Gen, das für Selenoprotein N kodiert, verursacht. Selenoprotein scheint für die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum nötig zu sein. Die Form, die durch *RYR1*-Mutationen verursacht wird (39), ist weniger schwer und eine Skoliose ist allenfalls schwach ausgeprägt. Es besteht eine generalisierte Muskelschwäche mit Betonung des Beckengürtels und der Handmuskeln mit Amyotrophie und Überstreckbarkeit der Gelenke (11). Wie bei der Central-Core-Myopathie ist der Verlauf eher günstig und nur selten progredient. Auch die Histologie ist ähnlich. Allerdings dehnen sich die Cores nicht über die gesamte Faserlänge aus, sondern sind multipel und unscharf begrenzt (►Abb. 6). Mutationen in Patienten mit Core-Myopathien wurden auch im *ACTA1*-Gen für alpha-Aktin gefunden.

Die schwierige Frage der Vererbung mancher Core-Myopathien wird mit mo-

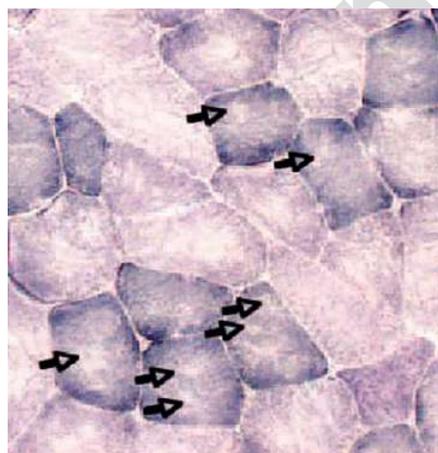


Abb. 6 NADH-Färbung bei Multi-Minicores-Myopathie. Die meisten Typ-1-Muskelfasern zeigen multiple Defekte des oxidativen Enzyms (modi. nach 23)

Fazit

Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, können zu Krankheiten führen, welche unter dem Sammelbegriff „genetisch bedingte Kanalopathien“ zusammengefasst werden. Sie sind die Ursache von plötzlich auftretenden Koordinationsstörungen, Muskelkraftverlust, Rhythmusstörungen des Herzens und Narkosezwischenfällen. Zu den rein muskulären Kanalopathien zählen die Myotonien, die periodischen Paralysen, die maligne Hyperthermie sowie die Central-Core- und Multi-Minicores-Myopathien. Die genetisch bedingten kongenitalen myasthenen Syndrome und die immunologisch bedingten Kanalopathien wie die Myasthenia gravis und das Lambert-Eaton-Syndrom sind nicht dargestellt, da sie die motorische Endplatte betreffen.

noallelicher Expression erklärt (11, 35, 47). Diese genomische Prägung (imprinting) bezeichnet das Phänomen, dass die Genexpression davon abhängen kann, von welchem Elternteil das Allel stammt.

Danksagung

FLH ist Seniorforschungsprofessor der gemeinnützigen Hertie-Stiftung.

Literatur

1. Alfonsi E et al. Efficacy of propafenone in paramyotonia congenita. *Neurology* 2007; 68: 1080–1.
2. Brandt A et al. Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in-vitro contracture test. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2055–62.
3. Chun TU et al. Polymorphic ventricular tachycardia and *KCNJ2* mutations. *Heart Rhythm* 2004; 1: 242–3.
4. Deymeer F et al. Transient weakness and compound muscle action potential decrement in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1334–7.
5. Dupré N et al. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonia in French-Canadians. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 330–4.
6. Fontaine B et al. Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel alpha subunit gene. *Science* 1990; 250: 1000–2.
7. Fontaine B et al. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31–32 in three European families. *Nature Genet* 1994; 6: 267–72.
8. Heatwole CR, Moxley RT. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 238–51.

9. Ikeda K et al. Acetazolamide-induced weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Intern Med* 2002; 41: 743–5.
10. Jungbluth H. Multi-minicore Disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 31.
11. Jungbluth H et al. Minicore myopathy with ophthalmoplegia caused by mutations in the ryanodine receptor type 1 gene. *Neurology* 2005; 65: 1930–5.
12. Junker J et al. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. *Neurology* 2002; 59: 466.
13. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 216–24.
14. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest* 2005; 115: 2000–9.
15. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Hyperkalemic periodic paralysis type 1 in: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource* 2009. www.genetests.org.
16. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Paroxysmal muscle weakness – the familial periodic paralyses. *J Neurol* 2006; 253: 1391–8.
17. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000; 23: 4–17.
18. Jurkat-Rott K et al. Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9549–54.
19. Jurkat-Rott K et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1415–9.
20. Jurkat-Rott K et al. K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4036–41.
21. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromusc Disord* 2005; 15: 195–206.
22. Klingler W et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) activates skeletal muscle nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 1267–73.
23. Klingler W et al. Core Myopathies and Risk of Malignant Hyperthermia. *Anesth & Analg* 2009; 109: 1167–73.
24. Koch MC et al. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 1992; 257: 797–800.
25. Kubota T et al. New mutation of the Na channel in the severe form of potassium-aggravated myotonia. *Muscle Nerve* 2009; 39: 666–73.
26. Kubota T et al. A mutation in a rare type of intron in a sodium-channel gene results in aberrant splicing and causes myotonia. *Hum Mutat* 2011 Mar 15; E-pub ahead of print.
27. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Rüdell R. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies – guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myologica* 2008; 27: 98–113.
28. Lehmann-Horn F, Rüdell R, Jurkat-Rott K. Nondystrophic myotonias and periodic paralyses. In: *Myology*. AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds.). New York: McGraw-Hill 2004.
29. Lerche H et al. Human sodium channel myotonia: Slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III/IV linker. *J Physiol (Lond)* 1993; 470: 13–22.
30. McCarthy TV et al. Localisation of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990; 343: 562–4.
31. Meyer T et al. Progressive muscle atrophy with hypokalemic periodic paralysis and calcium channel mutation. *Muscle Nerve* 2008; 37: 120–4.
32. Mohammadi B et al. Preferred mexiletine block of human sodium channels with IVS4 mutations and its pH-dependence. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 235–44.
33. Mohammadi B et al. Mechanisms of cold sensitivity of paramyotonia congenita mutation R1448H and overlap syndrome mutation M1360V. *J Physiol* 2003; 547: 691–8.
34. Monnier N et al. Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the $\alpha 1$ -subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1316–25.
35. Monnier N et al. A homozygous splicing mutation causing a depletion of skeletal muscle RYR1 is associated with multi-minicore disease congenital myopathy with ophthalmoplegia. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1171–8.
36. Ording H et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 955–66.
37. Orrell RW, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Lane RJM. Familial cramp due to potassium aggravated myotonia. *J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1998; 65: 569–72.
38. Ricker K, Moxley RT, Heine R, Lehmann-Horn F. Myotonia fluctuans. A third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol* 1994; 51: 1095–102.
39. Robinson R et al. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2006; 27: 977–89.
40. Rüdell R, Ricker K, Lehmann-Horn F. Transient weakness and altered membrane characteristic in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle Nerve* 1988; 11: 202–11.
41. Ryan DP et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 2010; 140: 88–98.
42. Sansone V, Meola G, Links TP, Panzeri M, Rose MR. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD005045.
43. Stunnenberg BC et al. Isolated eyelid closure myotonia in two families with sodium channel myotonia. *Neurogenetics* 2010; 11: 257–60.
44. Tawil R et al. Randomized trials of dichlorophenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. *Ann Neurol* 2000; 47: 46–53.
45. Trip J, Drost G, Van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD 004762.
46. Weber MA et al. Muscle Na⁺ channelopathies: MRI detects intracellular ²³Na accumulation during episodic weakness. *Neurology* 2006; 67: 1151–8.
47. Zhou H et al. Epigenetic allele silencing unveils recessive RYR1 mutations in core myopathies. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 859–68.
48. Zullo A et al. Functional characterization of ryanodine receptor (RYR1) sequence variants using a metabolic assay in immortalized B-lymphocytes. *Hum Mutat* 2009; 30: E575–90.