

## **Nicht-dystrophische Myotonien**

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

Die erste Myotonie-Form wurde von Dr. Thomsen an sich selbst und seiner Familie beschrieben (Thomsen 1876). Sie hat einen dominanten Erbgang und ist durch eine generalisierte Muskelsteifigkeit charakterisiert, die im frühesten Kindesalter in Erscheinung tritt. In den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts gelang es Becker durch die Analyse vieler Familien mit Myotonie, eine zweite, rezessive Form der Myotonia congenita (MC) von der dominanten MC zu unterscheiden. Becker schätzte die Prävalenz beider Formen, bei denen ein sog. „warm-up“-**Phänomen** besteht, auf etwa 1:25.000. Schon bald zeigten klassische elektrophysiologische Experimente, dass dieser Myotonie-Form eine reduzierte Chloridleitfähigkeit der Muskelfasermembran zugrunde liegt (Übersicht bei Rüdell und Lehmann-Horn, 1985). Nach Klonierung des entsprechenden Gens wurden Mutationen identifiziert, die einen dominanten oder rezessiven negativen Effekt auf den Kanalkomplex zeigten (Koch et al. 1992).

Ein Teil der Patienten, die wegen des dominanten Erbgangs für Thomsen-Myotoniker gehalten worden waren, obwohl die Myotonie bei Kaliumaufnahme zunahm, zeigten keine Erniedrigung der Chloridfähigkeit, sondern eine fehlende Inaktivierung der muskulären Natriumkanäle und nachfolgend Punktmutationen im entsprechenden Gen (Übersicht bei Lehmann-Horn und Jurkat-Rott, 1999).

**Merke: Es gibt drei Myotonie-Formen, 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 hin als für Thomsen und die Kalium-sensitive Myotonie. Die von Becker angegebene Inzidenz für die rezessive Form Becker muss um die pseudo-dominanten Fälle erhöht werden und dürfte bei mindestens 1:20.000 liegen. Damit ergibt sich für die beiden anderen Myotonie-Formen eine Inzidenz von ca. 1:200.000.**

### **Klinik**

Neben dem unterschiedlichen Erbgang gibt es einige 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 besteht bei den ersten Kontraktionen nach einer Ruhephase und kann den Patienten mehr behindern als die Steifigkeit. In den oberen Extremitäten ist mehr die Schwäche 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-, Oberschenkel- und Wadenmuskeln hypertrophiert, aber schwach. In besonders schweren Fällen führt die Myotonie zur Muskelverkürzung, die Spitzfüße mit der Folge einer Lendenlordose und eine eingeschränkte Streckbarkeit der Ellbogengelenke bewirken kann. Eine Progression der Steifigkeit bis in die dritte Lebensdekade kann vorkommen.

**Merke: 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 ausgeprägtesten ist diese sogenannte grip myotonia nach vorausgegangener 10-minütiger Muskelentspannung. Auch das sogenannte lid-lag Phänomen ist typisch, das ist die verlangsamte Relaxation des Oberlids bei plötzlicher Blicksenkung. Beklopfen der Muskulatur löst eine myotone Reaktion aus, genannt Perkussionsmyotonie.**

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 Berufungswahl 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 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 diagnostisch verwendet werden kann. Hierbei muß darauf hingewiesen werden, dass die Natriumkanal-Myotonie in verschiedenen starken Ausprägungen vorkommt. Die leichteste Form ist die **Myotonia fluctuans** (Ricker et al. 1994), die schwerste Form einer Myotonie ist die Myotonia permanens (Lerche et al., 1993). 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 maskiert, läßt sich aber bei repetitiver Kontraktion und Erschlaffung vieler Muskelgruppen beobachten.

Patienten mit **Myotonia permanens** sind durch die kontinuierliche Aktivität in Agonisten und Antagonisten mehr oder wenig unbeweglich. Ihre Störung wird regelmäßig als Epilepsie fehldiagnostiziert, weil sie gelegentlich wegen ausgeprägter Steifigkeit der Thoraxmuskulatur ateminsuffizient und zyanotisch am Boden liegend aufgefunden werden. Bei ausgeprägter klinischer Myotonie muss wegen der Gefahr der Ateminsuffizienz deshalb eine diagnostische orale Kaliumgabe unterbleiben.

### **Diagnostik**

Bei den Chloridkanal-Myotonien ist die gammaGT häufig leicht erhöht, die CK nur manchmal. Bei der Natriumkanal-Myotonie ist die gammaGT normal, aber die CK häufig erhöht, wobei Werte auf bis zum 5-fachen des oberen Normbereichs durchaus üblich sind. Das elektrophysiologische Korrelat der Myotonie sind repetitive Aktionspotentiale, die durch Nadelsondierung oder durch Beklopfen der Muskulatur ausgelöst werden. Typischerweise kommt es zu Entladungsserien mit einer Amplituden- und Frequenzmodulation, die im Lautsprecher als das sog. **Sturzkampfbombergeräusch** im EMG imponieren. Bei der Kalium-sensitiven Myotonie findet man neben typischen myotonen Serien oft eine kontinuierliche Spontanaktivität, die muskulärem Fibrillieren sehr ähnlich ist.

### **Differentialdiagnostik**

Eine myotone Dystrophie sollte durch eine Spaltlampenuntersuchung und im Zweifelsfalle molekulargenetisch ausgeschlossen werden.

**Molekulargenetik:** Es finden sich Mutationen in CLCN1 oder SCN4A. Im Gegensatz zu SCN4A gibt es keine hot spots bei CLCN1. Eine genetisch interessante Frage ist die des unterschiedlichen Erbgangs bei den allelischen Krankheiten Thomsen und Becker. Fällt eines der beiden Allele durch eine 'nonsense-mutation' aus, so reduziert sich die Anzahl der Kanalproteine und damit die Leitfähigkeit der Membran für Chloridionen theoretisch 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 und die Becker-Form zur Folge hat. Bei dem dominanten Erbgang der Thomsen-Form werden auch die von dem gesunden Gen erzeugten Kanäle durch den mutierten Kanal in ihrer Funktion beeinträchtigt. Diese Auswirkung kann

damit erklärt werden, dass Chloridkanäle einen dimeren Kanalkomplex bilden (Lehmann-Horn und Jurkat-Rott, 1999).

**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.

### **Pathogenese**

Allen Thomsen- und Becker-Mutationen ist gemeinsam, dass sie eine verringerte Aktivität des Chloridkanals zur Folge haben, die zu einer Reduktion der Chloridleitfähigkeit der Muskelfasermembran führt, 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 repetitiv Aktionspotentiale generiert.

### **Therapie**

**Merke: Für leicht bis mäßig ausgeprägte Myotonien 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.**

Dennoch 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 (Mexitil, 1- bis 3-mal pro Tag 200 mg) ist das Mittel der Wahl. Bei Unverträglichkeit sollte Flecainid (Tambocor<sup>R</sup>) versucht werden (1- bis 2-mal pro Tag 100 mg). Überwachung der Serumspiegel, Beachtung möglicher kardialer und zentralnervöser Nebenwirkungen und Vermeidung einer Dehydratation ermöglichen eine lebenslange Behandlung, auch bereits im Kindesalter beginnend. Bei kardialen Störungen kann

unter Inkaufnahme einer geringeren antimyotonen Wirkung auf Carbamazepin (Tegretal retard bis zu 3 x 200mg) oder Phenytoin (Phenhydan 3 x 100mg/die) ausgewichen werden.

## **Risiken**

**Induktion oder Verstärkung der myotonen Reaktion durch Kalium oder depolarisierende Substanzen können Intubation und Ventilation beeinträchtigen und zu lebensgefährlichen Zwischenfällen führen.**

## **Literatur**

Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, Zoll B, Lehmann-Horn F, Grzeschik KH, Jentsch TJ: The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 1992; 257: 797-800.

Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K: Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiolog Reviews* 1999; 79: 1317-1371.

Lehmann-Horn F, Rüdell R, Jurkat-Rott K: Chapter 46: Nondystrophic myotonias and periodic paralyses. In: AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds): *Myology*, p 1257-1300. McGraw-Hill, New York 2004.

Lerche H, Heine R, Pika U, George AL, Mitrovic N, Browatzki M, Weiss T, Bastide-Rivet M, Franke C, LoMonaco M, Ricker K, Lehmann-Horn F: Human sodium channel myotonia: Slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III/IV linker. *J Physiol* 1993; 470: 13-22.

Ricker R, Moxley RT, Heine R, Lehmann-Horn F: Myotonia fluctuans, a third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol* 1994; 51: 1095-1102.

Rüdell R, Lehmann-Horn F: Membrane Changes in Cells from Myotonia Patients. *Physiol Reviews* 1985; 65: 310-356.

Thomsen J: Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition. *Arch Psychiat Nervenkrankh* 1876; 6:702-718.