

# Neurologie 2001: «Channelopathies» – Ionenkanalkrankheiten

H. P. Mattle

Zu den Überraschungen, die die Molekularbiologie der Neurologie bereitet, gehört die pathophysiologische Erklärung für manche Krankheitsbilder, die sich mit episodischen und auch permanenten Symptomen manifestieren. Zu den Überraschungen gehört auch die Erkenntnis der engen pathogenetischen Verwandtschaft klinisch sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder. Beeindruckt hat mich als Kliniker eine Arbeit einer französischen ForscherInnengruppe, die das klinische Spektrum der familiären hemiplegischen Migräne mit einer Reihe genetischer Mutationen in ein und demselben Gen korrelierte [1]. Dieses Gen enkodiert einen spannungsabhängigen Kalziumkanal.

Die familiäre hemiplegische Migräne, den meisten Lesern als «Migraine accompagnée» bekannt, entspricht einer autosomal dominant erblichen, genetisch heterogenen Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch attackenweise auftretende transitorische Hemiparesen gefolgt von Migräne-Kopfschmerzen, die während der Aura immer auch mit sensiblen, visuellen und Sprachstörungen einhergehen. Sie wird unterteilt in eine Form mit reiner familiärer hemiplegischer Migräne und eine solche mit familiärer hemiplegischer Migräne und permanenten Kleinhirnsymptomen. In mehr als der Hälfte der Familien, jenen mit und jenen ohne Kleinhirnzeichen, finden sich Mutationen der  $\alpha_{1A}$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals (CACNA1A). Spannungsabhängige Kalziumkanäle finden sich auf allen Neuronen des Körpers und besonders reichlich in Purkinje- und Granularzellen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Transmitterfreisetzung an der Synapse und modulieren damit die Zell-Zell-Kommunikation. Eine Genmutation hat in der Regel zur Folge, dass das Genprodukt, normalerweise ein Protein, nicht mehr gebildet wird oder ein für die Zelle toxisches Produkt entsteht. Anders bei Mutationen des CACNA1A-Gens: sie führen zu abnormer Leitfähigkeit der Kalziumkanäle. Diese können die meiste Zeit genügend funktionieren, nicht aber in Situationen von Stress oder manchen anderen exogenen Einflüssen. Damit kommt es zu episodischem Auftreten klinischer Symptome.

Die AutorInnen analysierten in 28 Familien mit familiärer hemiplegischer Migräne mit oder ohne zerebellären Zeichen das CACNA1A-Gen und fanden 9 verschiedene Mutationen bei insgesamt 117 Individuen. 89% dieser Individuen hatten Attacken mit hemiplegischer Migräne, ein Drittel hiervon schwere Attacken mit Koma, langdauernder Hemiplegie oder beidem, und immer mit voller Restitution. Alle 9 Mutationen waren Missense-Mutationen. Sechs Mutationen führten zu hemiplegischer Migräne mit permanenten zerebellären Zeichen, 3 Mutationen zur reinen hemiplegischen Form. Das Spektrum der klinischen Krankheitsvariationen war breit und auch die Ausprägung der Symptome unterschiedlich schwer, was grösstenteils mit den verschiedenen Mutationstypen erklärt werden kann.

Die hemiplegische Migräne, mit oder ohne zerebelläre Ataxie, die spinozerebelläre Ataxie Typ 6 und die episodische Ataxie stellen den Phänotyp von Mutationen im CACNA1A-Gen dar, einem von 35 000 Genen des humanen genetischen Codes. Das CACNA1A-Gen enkodiert einen spannungsabhängigen Kalziumkanal. Ducros und MitarbeiterInnen haben eine eindruckliche Studie publiziert, die die Genotyp-Mutationen und den Phänotyp einer «Channelopathy» korrelieren.

«Channelopathies» – Ionenkanalkrankheiten – sind Erkrankungen, die in den letzten Jahren neu gruppiert wurden. Sie waren dem Kliniker zum Teil seit Jahrzehnten phänomenologisch bekannt, aber erst die Molekularbiologie der vergangenen Jahre konnte die Pathophysiologie erklären. Ionenkanalkrankheiten können grundsätzlich an jedem Organ vorkommen. Am häufigsten manifestieren sie sich am Nervensystem und Muskel. Störungen der Chloridkanäle führen zur Myotonia congenita Thomson und zur Myotonia congenita Becker, Störungen der Natriumkanäle zur Paramyotonia congenita Eulenburg, zur Myotonia fluctuans, Myotonia permanens und zur azetazolamidensensitiven Myotonie. Auch die hyperkaliämische periodische Lähmung beruht auf Mutationen, die sich pathophysiologisch in einer Störung der Natriumkanäle äussern. Bei

Prof. Dr. med. Heinrich Mattle  
Neurologische Klinik  
und Poliklinik  
Inselspital  
CH-3010 Bern

[heinrich.mattle@insel.ch](mailto:heinrich.mattle@insel.ch)

Störungen der Natriumkanäle ist ferner eine Epilepsie mit generalisierten Anfällen und Fieber bekannt geworden. Der hypokaliämischen periodischen Lähmung, der malignen Hyperthermie und der Central-Core-Myopathie und auch einer Form der Nachtblindheit liegt eine Störung der Kalziumkanäle zugrunde. Veränderte Kaliumkanäle verursachen familiäre benigne Konvulsionen bei Neugeborenen, die episodische Ataxie Typ 1, die paroxysmale Choroathetose, eine Form der hereditären Taubheit sowie Herzrhythmusstörungen infolge langer QT-Zeit oder ventrikulärer Fibrillationen. Störungen der Kaliumkanäle spielen möglicherweise auch bei Schizophrenie eine Rolle. Eine weitere Kanalkrankheit am Azetylcholin-Rezeptor führt zu kongenitalen myasthenen Syndromen und einer Epilepsie mit nächtlichen Frontallappenanfällen, und eine Glycin-Rezeptor-Kanalkrankheit verursacht die Hyperekplexie. Auch beim M. Alzheimer und bei multipler Sklerose spielen Ionenkanäle eine Rolle, indem

ihre Malfunktion bereits bestehende neuronale Funktionsstörungen und klinische Symptome verstärkt.

Was hilft dem Kliniker das Wissen um die Ionenkanalkrankheiten? Es ist anzunehmen, dass in den kommenden Jahren weitere Krankheiten als Folge gestörter Ionenkanäle erkannt werden und eine molekularbiologisch oder pathogenetisch orientierte Krankheitseinteilung heute phänomenologisch anders gruppierter Krankheiten erlauben. Bei einigen wird dieses Wissen früher oder später gezielte therapeutische Möglichkeiten eröffnen. Beispielsweise ist schon heute bekannt, welche antikonvulsiven Medikamente auf welche Ionenkanäle wirken. Mit den neuen molekularbiologischen Erkenntnissen werden hoffentlich in absehbarer Zeit bisher unbehandelbare Erkrankungen einer Therapie zugeführt werden können und einige andere Erkrankungen zielgerichteter und wirksamer behandelbar werden.

### Literatur

- 1 Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001;345:17-24.