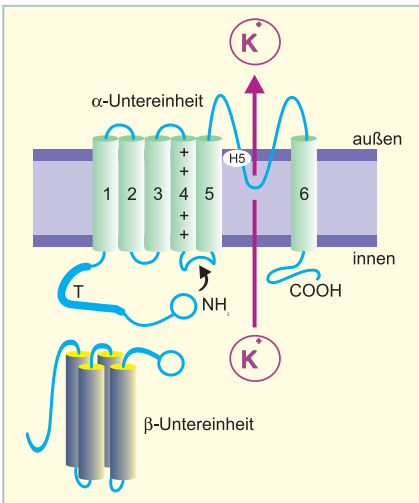
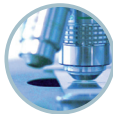


Kaliumkanal- Autoantikörper

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Kaliumkanal vom Shaker-Typ



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
Telefon: 07 21 850000 · www.laborseelig.de

© 2004

Die Wirkung der Autoantikörper entspricht einer funktionellen Blockade der K_v -Kanäle, d.h. der Hemmung der Repolarisierung von Membranen. Sie führen dadurch zu den für die erworbene Neuro-myotonia charakteristischen klinischen Symptomen der muskulären Übererregbarkeit.

Mutationen in den Genen der K_v -, KCNQ- und eag-Typ- K^+ -Kanäle können zu hereditären neurologischen Erkrankungen (Kanalopathien) wie episodischer Ataxie, QT-Syndrom oder Epilepsie führen. Die autosomal dominante familiäre episodische Ataxie wird durch Mutationen in dem kodierenden Gen der α -Untereinheit (*KCNA1*) der $K_v1.1$ -Kanäle ausgelöst. Entsprechende molekulargenetische Untersuchungen werden in unserem Labor ebenfalls durchgeführt.

Indikationen:

Erworbene Neuromyotonie, Zustände neuromuskulärer Übererregbarkeit, Myasthenia gravis, paraneoplastische Symptome bei Thymom oder kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC).

Synonyma: Spannungsgesteuerte Kaliumkanal-Autoantikörper, anti-VGKC (voltage gated K^+ - channels).

Ref.-Bereich: anti-Kv1.1 (*KCNA1*) <10 Ak-Ratio
anti-Kv1.2 (*KCNA2*) <10 Ak-Ratio
anti-Kv1.6 (*KCNA6*) <10 Ak-Ratio

Immunpathologie: Die bisher beschriebenen Autoantikörper gegen Kaliumkanäle richten sich gegen α -Untereinheiten spannungsgesteuerter Kaliumkanäle vom Shaker-Typ $K_v1.1$ (*KCNA1*; M_r 56.5 kDa; Chromosom 12p13), $K_v1.2$ (*KCNA2*; M_r 56.7 kDa; Chromosom 1p13) und $K_v1.6$ (*KCNA6*; M_r 58.7 kDa; Chromosom 1p13).

Die in nahezu allen Zellen vorkommenden Kaliumkanäle werden in zwei strukturell unterschiedliche Hauptgruppen unterteilt von denen die eine sechs, die andere zwei Transmembrandomänen besitzt. Die erste Gruppe wird von sechs Familien konservierter Gene kodiert. Es handelt sich um die spannungsgesteuerten K^+ -Kanäle (K_v -Kanäle), die KCNQ-Kanäle, die eag-Typ K^+ -Kanäle sowie um drei Ca^{2+} -aktivierte K^+ -Kanäle (BK, IK und SK). Die K_v -Kanäle werden bei Mammalia mit K_v1 (Shaker), K_v2 (Shab), K_v3 (Shaw) und K_v4 (Shal) bezeichnet. Der Name Shaker stammt von dem Shaker-Gen der *Drosophila melanogaster*, welches für das Zittern (shaking) der Fruchtfliegen nach Ätherexposition mit verantwortlich ist.

Die K_v -Kanäle bestehen aus vier die Kanalpore bildenden α -Untereinheiten und fest mit ihnen assoziierten intrazytoplasmatischen β -Untereinheiten. Die α -Untereinheiten der Kanäle können sich zu Homo- oder auch zu Heterotetrameren (z. B. $K_v1.1$ und $K_v1.2$) zusammen lagern. Die drei bisher bekannten, auf der zytoplasmatischen Seite gelegenen β -Untereinheiten (M_r 40 kDa) durchqueren die Zellmembran nicht. Sie bilden wahrscheinlich ebenfalls Tetramere, die fest mit den α -Untereinheiten in einem stöchiometrischen 1:1-Verhältnis verbunden sind, d.h. vier β -Untereinheiten lagern sich mit vier α -Untereinheiten zusammen. Die ausgeprägte Diversität der K_v -Kanäle entsteht zum einen durch alternatives Spleißen der prä-mRNA, zum andern durch die Bildung heterotetramerer Kanäle (Hybride) sowie durch die Assoziation unterschiedlicher α - und β -Untereinheiten.

Die in Neuronen und Gliazellen, in paranodulären und terminalen Regionen myelinhaltiger Nerven konzentrierten K_v -Kanäle sind für die Rücksetzung der Membranpotentiale nach jedem Nervenimpuls verantwortlich. Im Zustand des Ruhepotentials geschlossen, öffnen sie sich bei einer Membrandepolarisierung und ermöglichen dann durch den Ausstrom von K^+ -Ionen die Repolarisierung der Membran. Ein Aktivitätsverlust

der K_v -Kanäle führt wegen der damit verbundenen mangelhaften Repolarisierung der Membran zu einer neuronalen Übererregbarkeit. Die Inaktivierung der K_v -Kanäle erfolgt durch den mechanischen Verschluss der Kanalöffnung mit kugelförmig ausgebildeten globulären Domänen, die am intra-zytoplasmatischen N-Terminus der α -Untereinheiten liegen.

Die Ursache der Entstehung von Autoantikörpern gegen K_v -Kanäle ist noch nicht bekannt. Möglicherweise werden sie durch die ektopre Expression der Antigene, z.B. in neoplastischen Geweben stimuliert. Sequenzmotive der α -Untereinheiten von K_v -Kanälen ließen sich molekulargenetisch in Thymomen nachweisen.

Für die pathogene Rolle der Autoantikörper bei der erworbenen Neuromyotonie spricht, dass ein Plasmaaustausch eine kurzfristige klinisch und elektromyografisch nachweisbare Besserung der Symptome bewirken kann. Die immunpathogene Wirkung der Autoantikörper scheint allerdings weniger auf der Hemmung des K^+ -Ausstroms als vielmehr auf einer erhöhten Destruktion oder einer verminderten Synthese der Kanäle zu beruhen (Antigen-Modulation). Im Tierversuch ließen sich mit humanen Autoantikörpern (IgG-Fractionen aus Patientenserum) zwar keine vermehrten spontanen Muskelaktivitäten auslösen, es kam aber zu einer erhöhten Resistenz gegenüber einer Curare-induzierten Paralyse, einer vermehrten impulsinduzierten Ausschüttung von Acetylcholin und einer Verlängerung sensorischer Aktionspotentiale. Die heterogenen Feinspezifitäten der Antikörper (anti- K_v 1.1, anti- K_v 1.2, anti- K_v 1.6) könnten für die unterschiedliche klinische Symptomatik der Neuromyotonie mit muskulären und zentralnervösen Symptomen oder sensorischen Störungen verantwortlich sein.

Vorkommen: Antikörper gegen Kaliumkanäle werden bei Patienten mit neuromuskulärer Übererregbarkeit im Sinne einer Neuromyotonie (35%), häufiger bei dem Vollbild der erworbenen Neuromyotonie (65-100%) angetroffen. Ihre Nachweishäufigkeit ist methodenabhängig. Bei Verwendung von ^{125}I - α -Dentrototoxin-markierten aus humanem Frontalhirn isolierten K^+ -Kanälen ließen sie sich bei 65%, mit einem indirekten Immunfluoreszenztest an Oozyten von *Xenopus*, in welchen die α -Untereinheit exprimiert wurde, bei 100% der untersuchten Neuromyotonie-Patienten nachweisen. Die Spezifität der Antikörper kann bei verschiedenen Patienten variieren, ein und derselbe Patient kann Antikörper unterschiedlicher Antigenspezifitäten besitzen. Am häufigsten fanden sich bei der Neuromyotonie Antikörper gegen $\text{K}_v1.6$ (91%) gefolgt von Antikörpern gegen $\text{K}_v1.2$ (83%) und $\text{K}_v1.1$ (41%).

Die seltene chronisch verlaufende erworbene Neuromyotonie (Isaac's Syndrom) kann in jedem Lebensalter, in der Regel im Erwachsenenalter (>40 Jahre), beginnen. Sie äußert sich mit plötzlichen und schubweise auftretenden kontinuierlichen Muskelfaseraktivitäten insbesondere an Extremitäten und Rumpf, die mit Muskelsteifigkeit, Myokymien (Muskelwogen, Muskelzuckungen), Krämpfen, Muskelschwäche und Pseudomyotonie (verzögerter Relaxierung), Pseudotetanie, verstärktem Schwitzen einhergehen und manchmal auch zu einer beträchtlichen körperlichen Beeinträchtigung der Patienten führen. Bei Befall der Muskeln des Respirationstraktes treten Atemschwierigkeiten, bei Befall der Larynxmuskulatur Stridor auf. Teilweise bestehen auch zentralnervöse Symptome, wie Schlaflosigkeit, Wesensveränderungen und Halluzinationen. Elektromyographisch finden sich spontane bi-, tri-, und multiphasische Entladungen, die auch ohne klinisch manifeste Myokymie bestehen können. Sie bleiben bei einer proximalen Blockade der Nerven durch Lokalanästhetika erhalten, was auf ihren Ursprung in der Peripherie hindeutet. Bei 30% der Patienten liegt

auch eine Übererregbarkeit der sensorischen Nerven mit Parästhesien vor.

Die erworbene Neuromyotonie ist möglicherweise eine Autoimmunerkrankung. Hierfür sprechen nicht nur die Anwesenheit von Autoantikörpern gegen Kaliumkanäle, sondern auch die nicht seltene Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (Myasthenia gravis) sowie die Assoziation mit Thymomen oder kleinzelligen Lungenkarzinomen, Tumoren, die nicht selten mit neurologischen Autoimmunphänomenen einhergehen.

Kaliumkanalantikörper wurden ferner nach Penicillamingabe (sehr selten), bei erwachsenen Patienten mit schwerer Darmdysmotilität (20%), bei Myokymiafacialis (Kasuistik), Morvan-Syndrom (Neuromyotonie, Muskelschmerzen, Hyperhidrosis, Gewichtsverlust, ausgeprägte Schlaflosigkeit und Halluzinationen; Kasuistik), bei Neuromyotonie in Assoziation mit Morbus Hodgkin (Kasuistik) sowie bei Myasthenia gravis in Verbindung mit einer Myositis beschrieben.

Diagnostik

Nachgewiesen werden Autoantikörper gegen die α -Untereinheiten spannungsgesteuerter Kaliumkanäle vom Shaker-Typ K_v1 , Subtypen $K_v1.1$, $K_v1.2$ und $K_v1.6$.

Methode: Radioimmunopräzipitation mit den jeweiligen rekombinanten, in vitro transkribierten und translatierten ^{35}S -Methionin markierten α -Untereinheiten.

Material: Serum, 1.0 mL, alternativ Vollblut, 3.0 mL, EDTA- oder Heparin-Plasma, 1.0 mL.