

# Thomsens sygdom (myotonia congenita)

Afdelingslæge Eskild Colding-Jørgensen

Amtssygehuset i Glostrup, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling

## Resumé

Thomsens sygdom (myotonia congenita) er en arvelig muskelsygdom karakteriseret ved forsinket afslapning af skeletmuskulatur efter voluntær kontraktion. Sygdommen blev først beskrevet i 1876 af danskeren *Julius Thomsen*, der selv havde sygdommen. I de seneste ti år er der sket store fremskridt i afdækningen af det molekylærbiologiske grundlag for Thomsens sygdom og andre sygdomme med myotoni. Det genetiske grundlag er klarlagt, men der foregår stadig en intensiv udforskning af, hvorfor – og i hvilket omfang – de forskellige mutationer medfører myotoni. I nærværende oversigtsartikel gives der en opdateret beskrivelse med eksempler på genotyper og fænotypiske træk i den danske population af patienter med Thomsens sygdom.

I 1876 offentliggjorde den danske læge *Asmus Julius Thomas Thomsen* den første accepterede beskrivelse af en sygdom med fænomenet myotoni [1]. Dr. *Thomsen* havde selv haft sygdommen siden barndommen og blev ansporet til en videnskabelig beskrivelse, da det preussiske militær nægtede at anerkende sygdommen hos hans søn (familien *Thomsen* var bosiddende i Slesvig, der i 1864 kom under preussisk herredømme). Titlen på dr. *Thomsens* publikation var »Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition. (Ataxia muscularis?)«. Den første del af titlen var et forslag fra professor *Bartels* i Kiel, mens den sidste – noget misvisende – betegnelse »ataxia muscularis« var dr. *Thomsens* egen ide. Hverken denne betegnelse eller ideen om relateret psykisk sygdom overlevede særlig længe. Publikationen medførte imidlertid en strøm af kasuistikker, og i en af disse lancerede *Strümpell* [2] i 1881 for første gang betegnelsen »myotonia congenita«, der sammen med den af *Westphal* [3] i 1883 foreslåede betegnelse »Thomsen'scher Krankheit« (Thomsens sygdom) bruges den dag i dag. I 1886 beskrev *Eulenburg* [4] den beslægtede sygdom paramyotonia congenita, og i årene 1896-1909 blev man i tiltagende grad opmærksom på en variant af Thomsens sygdom med muskelsvind, som *Steinert* [5] i 1909 og siden *Curschmann* [6] i 1912 betragtede som en selvstændig sygdom, dystrophia myotonica. Hvorvidt der dog virkelig var tale om to selvstændige sygdomsenheder, var i årtier herefter genstand for en livlig debat.

På trods af at *Erb* [7] i 1886 havde påvist, at myotonipatienters muskler (men ikke nerver) udviste øget følsomhed for elektrisk stimulation, var det frem til 1930'erne en almindelig opfattelse, at Thomsens sygdom var en sygdom i centralnervesystemet. *Gregor & Schilder* [8] målte i 1913 »normale« elek-

triske muskelsignaler under myoton kontraktion, hvilket blev taget til indtægt for, at den myotone kontraktion skyldtes abnorm aktivitet i centralnervesystemet. Først i 1939 kunne *Brown & Harvey* [9] rapportere, at både intakte og denerverede muskler fra myotone geder i hvile udviste en særlig elektrisk aktivitet, bestående af enkeltpotentialer og serier af potentialer med faldende frekvens. At aktiviteten bestod efter denervering, tydede på, at den abnorme aktivitet stammede fra musklen selv. Dette blev bekræftet i 1941 af dels *Denny-Brown & Nevin* [10], dels *Buchthal & Clemmesen* [11], som undersøgte myotonipatienter med elektromyografi før og efter nerveblokade. Påvisningen af spontane potentialserier (»byger«) med stigende og faldende frekvens ledsaget af en hertil svarende karakteristisk lyd i den tilsluttede højttaler blev siden betragtet som patognomonisk for myotoni.

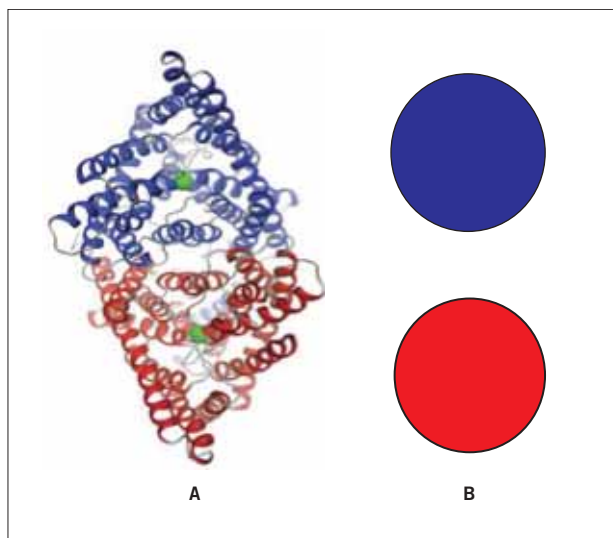
I årene 1962-1971 publicerede *Bryant* til dels i samarbejde med *Lipicky* en serie af arbejder, hvori det blev fastslået, at isolerede muskelfibre fra både myotone geder og patienter med myotoni havde stærkt reduceret kloridkonduktans, og at dette var baggrunden for den øgede excitabilitet [12-17]. En detaljeret hypotese (se afsnittet »Patofysiologi«) blev i 1974 fremsat af *Adrian & Bryant* [18]. Den er almindeligt anerkendt i dag – efter nogle forvirrede år, hvor natriumkonduktansen fejlagtigt blev tillagt en medvirkende rolle. I 1977 beskrev *Becker* [19] en recessiv variant af myotonia congenita med visse særlige karakteristika (se afsnittet »Symptomatologi«).

Molekylærbiologiske landvindinger medførte yderligere afklaring: I 1991 viste *Ptacek et al.*, at paramyotonia congenita skyldtes sygdom i natriumkanalgenet [20]. I 1992 identificerede *Koch et al.* mutationer i kloridkanalgenet *CLCN1* hos patienter med recessiv myotonia congenita [21]. I 1992 beskrev *Brook et al.* [22] det genetiske grundlag for dystrophia myotonica (*triplet repeats* i DM-genet), og i 1993 blev det vist, at også dominant myotonia congenita skyldtes mutationer i *CLCN1* [23]. For nylig har det vist sig, at patienter med dystrophia myotonica har et reduceret antal kloridkanaler i skeletmuskelcellemembranen pga. abnorm splejsning af *messenger*-RNA [24]. Konklusionen på den århundredlange debat bliver således formentlig, at myotonia congenita og dystrophia myotonica nok har forskelligt genetisk grundlag, men at myotonien har samme patofysiologiske grundlag – reduceret kloridkonduktans!

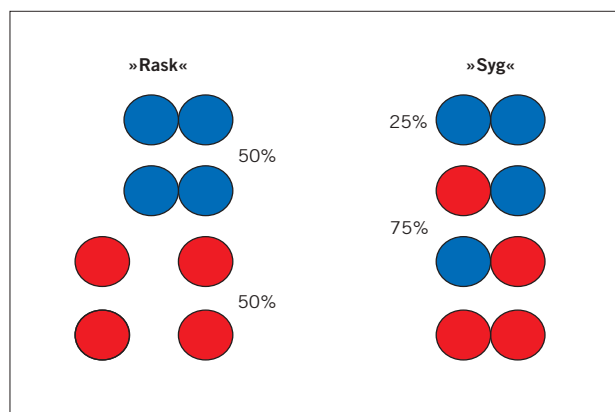
## Ætiologi

Sygdommen skyldes en eller flere mutationer i genet *CLCN1* på kromosom 7. Genet koder for halvdelen af kloridkanalmolekylet CLC-1, der udelukkende findes i skeletmuskelceller. CLC-1 er en dimer bestående af to identiske *subunits* [25, 26] med hver sin kanal (**Figur 1**). Ved dominant myotonia

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



**Figur 1.** Kloridkanalen er en dimer bestående af to identiske *subunits* (her blå og rød). Kloridionen er skitseret som en grøn kugle placeret i hver *subunit's* »selektivtetsfilter« (reproduceret efter [26] med tilladelse fra Nature).



**Figur 2.** Om et individ med et muteret og et normalt gen får myotoni, afhænger af, om den muterede *subunit* kan indgå i dimere. Normale *subunits* er her blå, muterede *subunits* er røde. Til venstre vises tilfældet, hvor muterede *subunits* ikke kan danne dimere (recessiv myotonia congenita). Kloridkonduktansen vil være reduceret til 50%, hvilket ikke giver myotoni. Til højre vises tilfældet, hvor muterede *subunits* indgår i dimere (dominant myotonia congenita). En muteret *subunit* i dimeren vil påvirke den raske *subunit*. Kloridkonduktansen reduceres til ca. 25%, hvilket giver myotoni.

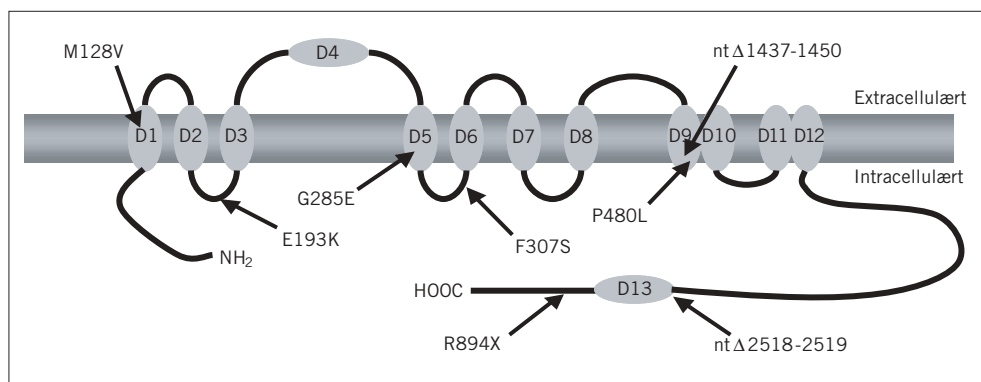
congenita er mutation på et kromosom tilstrækkeligt til at forårsage sygdommen, fordi muterede *subunits* stadig kan danne dimerkomplekser, hvis samlede funktion reduceres meget (Figur 2).

Andre mutationer er forbundet med recessiv arvegang. Muterede *subunits* kan ikke danne dimerkomplekser (Figur 2). Et eksempel er trunkeringer, hvor et stopcodon introduceres midt inde i genet, hvilket sædvanligvis medfører en ubrugelig *subunit* og dermed recessiv arvegang. En undtagelse er den hyppigt forekommende mutation R894X (Figur 3): Trunkeringen finder her sted så »sent«, at den resulterende *subunit* stadig kan danne dimerkomplekser. I Danmark er der beskrevet to R894X-familier med dominant og to med recessiv arvegang [27]. I sidstnævnte to familier var raske bærere uden kliniske eller elektromyografiske tegn på myotoni. Det må antages, at andre gener – formentlig tæt koblede til *CLCN1* – i betydelig grad kan modificere fænotypen.

### Patofysiologi

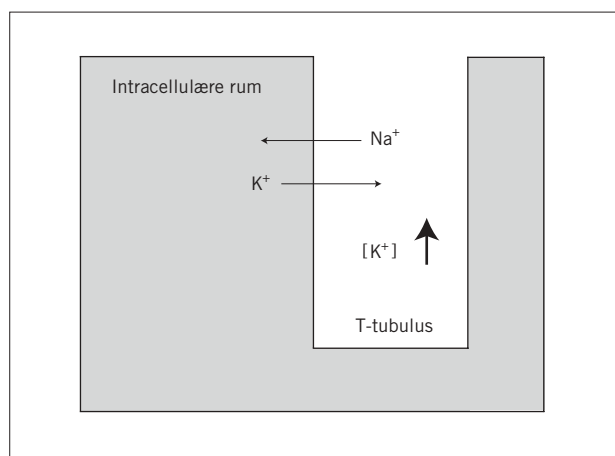
Kloridkonduktansen udgør i hvilende skeletmuskelceller 70-80% af membrankonduktansen [28]. Kloridkonduktansen har i muskelvæv overtaget kaliumkonduktansens sædvanlige rolle: at fastlægge hvilemembranpotentialen. Dette er hensigtsmæssigt, da kaliumgradienten hen over muskelcellemembranen påvirkes kraftigt af kaliumophobning i T-tubuli (Figur 4). Under aktionspotentialen akkumuleres kalium uden for cellen, og den ekstracellulære kaliumkoncentration når høje niveauer pga. de snævre forhold i T-tubuli. Uden kloridkonduktansen medfører et enkelt aktionspotential en depolarisering på ca. 1 mV, og en serie på 10-20 aktionspotentialer vil depolarisere membranen så meget, at der opstår nye »spontane« aktionspotentialer [18]. Dette er baggrunden for fænomenet myotoni.

Kloridkonduktansen mangler ikke helt hos patienter med myotoni. Patienter med dominant myotonia congenita har ét sygt og ét normalt gen, hvorfor der skulle være 50% normale *subunits*. Fordelingen af dimere skulle da være 25% rask-rask, 50% rask-syg og 25% syg-syg (Figur 2) – og kloridkonduktansen følgelig mindst 25% af det normale. Patienter med recessiv



**Figur 3.** Placeringen af mutationer hos danske patienter med myotonia congenita (modificeret efter [27]).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



**Figur 4.** Kaliumophobning i T-tubuli. Under aktionspotentialet strømmer kalium ud af cellen. Den ekstracellulære kaliumkoncentration stiger meget på grund af de snævre pladsforhold. Derved reduceres koncentrationsforskellen hen over membranen, hvilket medfører depolarisering. Den eneste »modvægt« er muskelcellens høje kloridkonduktans. Forsvinder denne, opstår der myotoni.

myotonia congenita har to syge gener, hvorfor man kan forestille sig en kloridkonduktans på 0. I praksis er der hos patienter med formodet recessiv myotonia congenita målt kloridkonduktanser på 0-45% [29]. En simpel hypotese er, at en reduktion af kloridkonduktansen til 50% ikke giver myotoni, at en reduktion til 25% altid giver myotoni, og at kloridkonduktanser under 25% medfører de særlige fænotypiske træk, der karakteriserer recessiv myotonia congenita.

I sjældne tilfælde kan andre mekanismer tænkes at bidrage til myotonien. Et eksempel er den i den danske population beskrevne mutation E193K [27, 30]. Mutationen medfører ladningsskift på et kritisk sted i kloridkanalen, hvor uvedkommende ioner normalt bremses. Effekten er, at kanalen bliver gennemtrængelig for positivt ladede ioner [30], f.eks. natriumioner. U hensigtsmæssig indstrømning af natriumioner kan forårsage myotoni, som det f.eks. ses ved sygdommene paramyotonia congenita og potassium-aggravated myotonia. Man kan således ikke udelukke, at indstrømning af natriumioner bidrager til myotonien ved mutationen E193K.

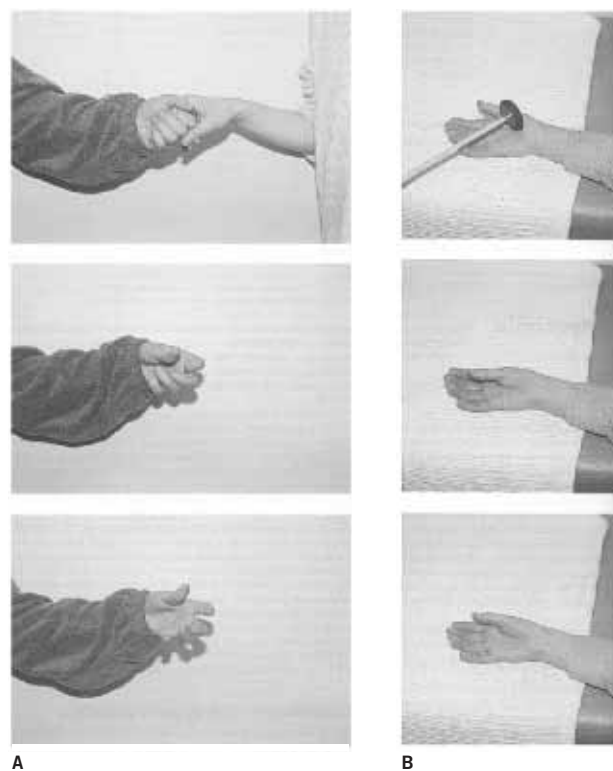
### Symptomatologi

Kardinalsymptomet er myotoni – forsinket afslapning af skeletmuskler. Myotonien fortager sig efter kortere tids aktivering af den pågældende muskelgruppe (*warm up*-fænomenet). Patienterne betegner myotonien som »stivhed« eller »kramper«. Der er sjældent smerter. Debutalderen varierer. Typisk ses symptomdebut inden syvårsalderen – i nogle tilfælde allerede i spædbarnsalderen (f.eks. som forsinket øjenåbning efter nys). Patienterne beretter, at de i gymnastiktimerne måtte varme længe op for at slippe af med stivheden, men at de derefter var fuldt på højde med deres kammerater. Allerede som børn tackler patienterne på karakteristisk vis symptomerne i smug. Det største problem er overgangen fra hvile til pludselig

bevægelse, som hvis patienten f.eks. pludselig skal løbe for at nå en bus. Patienten vil uvægerligt få udtalt myotoni – og risikere at falde – under forsøg herpå. En kvindelig patient fortalte, at hun – for at kunne føle sig mere tryk ved situationen – altid stod i vandkanten, når hendes børn badede i havet. Trappegang er også problematisk – specielt de første trin kan kræve stor tålmodighed.

Alle tværstribede muskler kan være involverede, herunder øjen-, ansigts- og tungemuskulatur [31]. Periodisk dysartri og dobbeltsyn er forvirrende symptomer. Myotoni kan påvises som forsinket udretning af fingrene efter håndtryk (**Figur 5A**). Direkte irritation af muskler med reflekshammer kan udløse en abnormt langvarig kontraktion (**Figur 5B**). Ved perkussion af tenar ses volarabduktion af tommelfingeren, ved perkussion af m. ekstensor digitorum communis ses ekstension af fingrene etc. Ved perkussion af store muskler ses evt. kortvarigt en impression på perkussionsstedet [31]. Generelt er muskulaturen veludviklet eller hypertrofisk (**Figur 6**), hvilket formentlig blot er en naturlig følge af den pga. myotonien stærkt øgede muskelaktivitet.

Kulde giver kun beskeden målbar forværring af myotonien [33], men mange oplever subjektiv forværring i kulde. En dansk patient med mutationen R894X oplevede så klar forværring i kulde, at hun følte sig nødsaget til at tilbringe vin-



**Figur 5.** Påvisning af myotoni (fra [32] med tilladelse fra Oxford University Press). A. Myotoni efter volontær kontraktion (håndknytning). Patienten forsøger at strække fingrene ud. Billederne er optaget med tre sekunders mellemrum. B. Perkussionsmyotoni. Efter perkussion af tenar ses langvarig volarabduktion af tommelfingeren.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 6. Muskelhypertrofi ved Thomsens sygdom (efter [31]).

teren i Spanien. Ejendommeligt nok oplevede hendes søn (med samme mutation) ingen forværring i kulde. Blandt 18 af forfatteren undersøgte danske patienter var der tilsyneladende intet system i, hvilke patienter der oplevede forværring i kulde [27].

Patienter med recessiv myotonia congenita har et særligt symptombillede [19] bestående af svær myotoni og forbigående kraftnedsættelse i pludseligt aktiverede muskelgrupper. Enkelte patienter kan have permanent kraftnedsættelse, atrofi og elektromyografiske og histologiske tegn på myopati. Sådanne patienter kan forveksles med dystrophia myotonica-patienter. Debutalderen er en smule højere end ved dominant myotonia congenita, og mænd synes at være lidt mere afficerede end kvinder [19].

Prævalensen er i Tyskland beregnet til at være seks ud af 100.000, heraf fire ud af 100.000 med dominant og to ud af 100.000 med recessiv myotonia congenita [19]. I beregningerne er der taget højde for, at kun få patienter går til læge med symptomerne. Anvender man disse tal, skulle der i Danmark være 300 patienter med myotonia congenita. Forfatteren har beskrevet otte familier med 18 undersøgte patienter [27]. Hertil kommer et mindre antal patienter, der ikke deltog. I 1948 beskrev *Thomasen* [31] fem familier med 29 undersøgte patienter, hvoraf 19 var fra dr. *Thomsens* familie. Det har således ved to lejligheder kun været muligt at finde knap 30 patienter i Danmark, og selv om sygdommen er underdiagnosticeret, er der i Danmark næppe mere end 50-100 patienter.

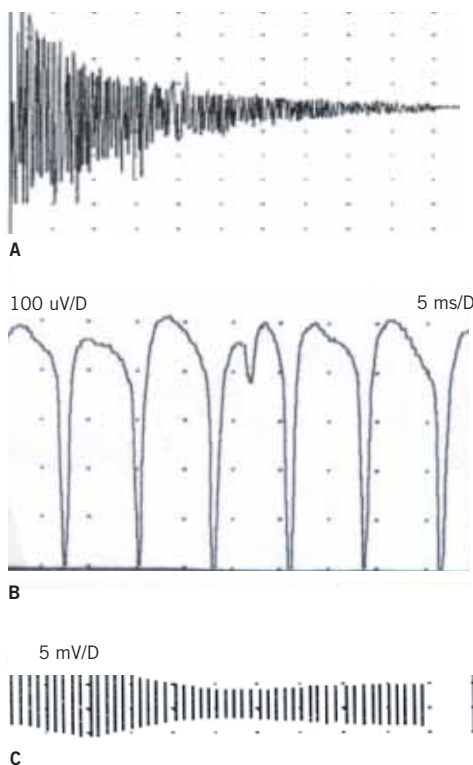
### Parakliniske undersøgelser

Hverken rutineblodprøver eller muskelbiopsi bidrager til, at man kan stille diagnosen. I nogle tilfælde ses let forhøjet kreatinkinase i blodet. Ved histologisk undersøgelse af muskelbiopsi kan der ses uspecifikke forandringer, men hyppigst er der normale forhold. Derimod kan man på Rigshospitalet nu påvise mutationer i *CLCN1* ved analyse af en almindelig blodprøve.

Elektromyografi med nålelektoder anbragt i forskellige muskler var inden den molekylærbiologiske æra den eneste

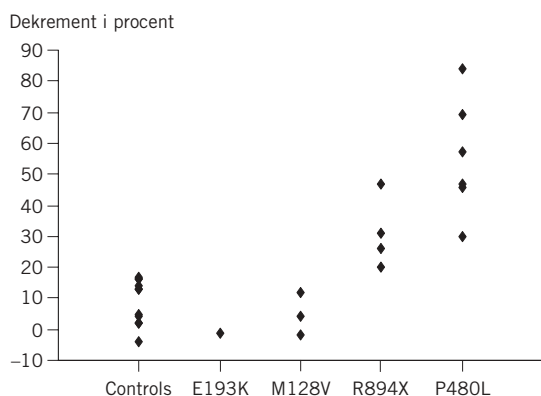
værdifulde parakliniske undersøgelse. Ved elektromyografi registreres der [11]: 1) abnormt langvarig elektrisk efteraktivitet, når musklen afslappes efter voluntær kontraktion (Figur 7A), 2) »myotone byger« (Figur 7B), som er serier af potentialer med tiltagende og aftagende frekvens ledsaget af en hertil svarende karakteristisk lyd i den tilsluttede højtaler. Myotone byger ses i hvile, ved nålebevægelser og ved perkussion. Myotone byger ses kun ved myotoni, 3) abnorm spontanaktivitet (enkelpotentialer og serier med konstant frekvens (»pseudomyotone byger«)), som ikke er specifikke for myotoni.

Resultaterne af rutinemæssige nerveledningsundersøgelser er normale hos patienter med Thomsens sygdom, men ved repetitiv stimulation (10 Hz) ses hos nogle patienter et abnormt fald (dekrement) i muskelsvarets amplitude [34, 35]. Fænomenet afspejler inaktivering af muskelfibre pga. depolarisering og er mest udtalt hos patienter med recessiv myotonia congenita. Ved dominant myotonia congenita afhænger dekrementets størrelse af mutationstypen: Mutationen P480L, som findes hos medlemmer af dr. *Thomsens* familie, er relateret til udtalt dekrement (Figur 7C), mens andre dominante mutationer er relateret til et mindre eller insignifikant dekrement (Figur 8). Det er kendt, at P480L-mutationen giver en usædvanligt stor reduktion af kloridkonduktansen [36]. Da



Figur 7. Elektrofysiologiske abnormiteter ved Thomsens sygdom. A. Abnormt langvarig elektromyografisk aktivitet efter voluntær kontraktion (x-akse: 1 sekund pr. division). B. Abnorm spontan elektromyografisk aktivitet (myotone byger). C. Abnormt amplitudefald (dekrement) af det evokerede muskelsvar ved 10 Hz elektrisk nervestimulation. A og C er modificeret efter [27].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



**Figur 8.** Dekrement af det evokerede muskelsvar ved forskellige dominante mutationer. Det ses, at nogle dominante mutationer (P480L, R894X) er relateret til abnormt stort dekrement, mens andre (M128V, E193K) ikke er det. Graden af dekrement afspejler formentlig direkte graden af kloridkonduktansreduktion.

recessiv myotonia congenita er forbundet med endnu lavere kloridkonduktans, er det logisk at antage, at dekrementets størrelse direkte afspejler kloridkonduktansen. Det rummer interessante perspektiver, at en noninvasiv test, som kan udføres på få minutter, kan give kvantitativ information om ionkanalers funktion.

### Differentialdiagnose

Tilstande uden myotoni: Øget tonus (rigiditet, spasticitet) ses ved sygdomme i centralnervesystemet, men »stivheden« optræder her ved passiv bevægelse af ekstremiteterne. Muskelkramper ses ved en række tilstande: De af alle kendte »idiopatiske« muskelkramper er langvarige, smertefulde, uforudsigeligt optrædende og vanskelige at fremprovokere på reproducerbar vis. Elektromyografi viser normale forhold. Ved hypokalcæmi er der øget nerveirritabilitet, hvilket kan manifestere sig som paræstesier og spasmer, som forværres af iskæmi. Elektromyografi kan evt. vise abnorm gruppering af motoriske enhedspotentialer (dubletter, triplerter). Ved McArdles syndrom kan arbejdende muskler pga. en metabolisk defekt mangle energi til at afslappes, hvilket resulterer i langvarig smertefuld kontraktur. Elektromyografi under kontraktur viser mangel på elektrisk aktivitet.

Tilstande med myotoni: Dystrophia myotonica har ligesom Thomsens sygdom autosomt dominant arvegang, men foruden myotoni tilkommer muskeldystrofi med atrofi af tygge-, hals- og ekstremitetsmuskler samt en række ekstramuskulære manifestationer (katarakt, frontal skaldethed, gonadeatrofi og kardielle ledningsforstyrrelser). Patienter med paramyotonia congenita (autosomt dominant nedarvet natriumkanaldefekt) klager over kuldeudløst muskelstivhed og -svaghed. Ved stuetemperatur ses myotoni, der persisterer ved gentagne kontraktioner (intet *warm up*-fænomen). Ved afkøling ses parese og kontraktur med reduceret eller manglende elektrisk muskelaktivitet. Beslægtet med paramyotonia congenita og forårsaget af mutationer i samme gen er en hete-

rogen gruppe af sygdomme, der samlet betegnes potassium-aggravated myotonia. De kan ofte kun skelnes fra Thomsens sygdom vha. en genetisk test.

### Behandling

Mange patienter kan klare dagligdagen uden medicinsk behandling. Såfremt myotonien påvirker dagligdags aktiviteter, bør man forsøge med symptomatisk behandling med det lidocainlignende stof mexiletin (Mexitil depot) [37]. Mexiletin dæmper den myotone aktivitet ved reversibelt at nedsætte antallet af aktive natriumkanaler. Mexitil er afregistreret i Danmark, og særlig tilladelse til udlevering skal søges for hver enkelt patient. Startdosis er 360 mg 1-2 gange daglig, hvilket i udvalgte tilfælde kan øges til tre tabletter daglig, såfremt der ikke opstår bivirkninger. Bivirkningerne er dosisafhængige: Svimmelhed, kvalme, tremor, ataksi og konfusion. Præparatet er kontraindiceret ved allergi for indholdsstoffet, hypotension og visse hjertesygdomme.

Andre stoffer, såsom kinin [31], procainamid [38], fenytoin [39] og carbamazepin [40] anbefales også i litteraturen og kan forsøges, såfremt mexiletin ikke tåles.

Korrespondance: *Eskild Colding-Jørgensen*, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling 19, Amtssygehuset i Glostrup, DK-2600 Glostrup.  
E-mail: [escj@glostruphosp.kbhamt.dk](mailto:escj@glostruphosp.kbhamt.dk)

Antaget: 28. april 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Thomsen J. Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition. (Ataxia muscularis?). Arch Psychiatr Nervenkr 1876;6:702-18.
- Strümpell A. Tonische Krämpfe in willkürlich bewegten Muskeln. Berl Klin Wchnschr 1881;18:119.
- Westphal C. Demonstration zweier Fälle von Thomsen'scher Krankheit. Berl Klin Wchnschr 1883;20:153.
- Eulenburg A. Ueber eine familiäre, durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonia. Neurol Centralbl 1886;5:265.
- Steinert H. Myopathologische Beiträge. I. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. Deutsche Zeitschr Nerven 1909;37:58.
- Curschmann H. Über familiäre atrophische Myotonia. Deutsche Zeitschr Nerven 1912;45:161.
- Erb W. Die Thomsen'sche Krankheit (myotonia congenita). Leipzig, 1886.
- Gregor A, Schilder P. Zur Theorie der Myotonia. Z Neurol 1913;17:206.
- Brown GL, Harvey AM. Congenital myotonia in the goat. Brain 1939;62:341-63.
- Denny-Brown D, Nevin S. The phenomenon of myotonia. Brain 1941;64:1-18.
- Buchthal F, Clemmesen S. Electromyographical observations in congenital myotonia. Acta Psych Neurol 1941;16:389-402.
- Bryant SH. Muscle membrane of normal and myotonic goats in normal and low external chloride. Fedn Proc 1962;21:312.
- Lipicky RJ, Bryant SH. Sodium, potassium and chloride fluxes in intercostal muscle from normal goats and goats with hereditary myotonia. J Gen Physiol 1966;50:89-111.
- Bryant SH. Cable properties of external intercostal muscle fibres from myotonic and nonmyotonic goats. J Physiol 1969;204:539.
- Bryant SH, Morales-Aguilera A. Chloride conductance in normal and myotonic muscle fibres and the action of monocarboxylic aromatic acids. J Physiol 1971;219:367-83.
- Lipicky RJ, Bryant SH. Ion content, potassium flux and cable properties of myotonic, human, external intercostal muscle. Trans Am Neurol Assoc 1971; 96:34.
- Lipicky RJ, Bryant SH, Salmon JH. Cable parameters, sodium, potassium, chloride, and water content and potassium efflux in isolated external inter-

- costal muscle of normal volunteers and patients with myotonia congenita. *J Clin Invest* 1971;50:2091.
18. Adrian RH, Bryant SH. On the repetitive discharge in myotonic muscle fibres. *J Physiol* 1974;240:505-15.
  19. Becker PE. Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia. I: Becker PE, Lenz W, Vogel F et al, eds. *Topics in human genetics*. Stuttgart: Thieme, 1977.
  20. Ptacek LJ, Trimmer JS, Agnew WS et al. Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis map to the same sodium-channel locus. *Am J Hum Genet* 1991;49:851-4.
  21. Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C et al. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive myotonia. *Science* 1992;257:797-800.
  22. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;68:799-808.
  23. George AL, Crackower MA, Abdalla JA et al. Molecular basis of Thomsen's disease (autosomal dominant myotonia congenita). *Nat Genet* 1993;3:305-10.
  24. Charlet-B N, Savkur RS, Singh G et al. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002;10:45-53.
  25. Saviane C, Conti F, Pusch M. The muscle chloride channel CIC-1 has a double-barreled appearance that is differentially affected in dominant and recessive myotonia. *J Gen Physiol* 1999;113:457-67.
  26. Dutzler R, Campbell EB, Cadene M et al. X-ray structure of a CIC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature* 2002;415:287-94.
  27. Colding-Jørgensen E, Dunø M, Schwartz M et al. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2003;27:449-55.
  28. Bretag AH. Muscle chloride channels. *Physiol Rev* 1987;67:618-724.
  29. Franke C, Iazzo PA, Hatt H et al. Altered Na<sup>+</sup> channel activity and reduced Cl<sup>-</sup> conductance cause hyperexcitability in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle Nerve* 1991;14:762-70.
  30. Grunnet M, Jespersen T, Colding-Jørgensen E et al. Characterization of two new dominant CIC-1 channel mutations associated with myotonia. *Muscle Nerve* 2003;28:722-32.
  31. Thomasen E. Myotonia. Thesis. Århus: Universitetsforlaget, 1948:251.
  32. *Oxford Textbook of Medicine*, 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2003.
  33. Nielsen VK, Friis ML, Johnsen T. Electromyographic distinction between paramyotonia congenita and myotonia congenita: effect of cold. *Neurology* 1982;32:827-32.
  34. Lambert EH, Millikan CH, Eaton LM. Stage of neuromuscular paralysis in myotonia. *Am J Physiol* 1952;171:741.
  35. Aminoff MJ, Layzer RB, Satya-Murti S et al. The declining electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia. *Neurology* 1977;27:812-6.
  36. Pusch M, Steinmeyer K, Koch MC et al. Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the CIC-1 chloride channel. *Neuron* 1995;15:1455-63.
  37. Kwicinski H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992;86:371-5.
  38. MacRobbie DS, Friedlander WJ. Treatment of myotonia with procainamide. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1957;78:473-5.
  39. Gutmann L, Phillips LH. Myotonia congenita. *Semin Neurol* 1991;11:244-8.
  40. Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S. Response to carbamazepine of recessive-type myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2000;23:138-9.

## Heat shock protein 70: en vigtig overlevelseshæder for kræftceller

Cand.scient. Jesper Nylandsted & Marja Jäättelä

Kræftens Bekæmpelse, Institut for Biologisk Kræftforskning, Apoptose Afdelingen

Flercellede organismers overlevelse er afhængig af en præcis balance mellem celleproliferation og celledød for at opretholde den rette vævshomeostase. Igennem de senere år er det vist, at kræftcellers evne til at ekspandere og danne tumorer ikke kun er afhængig af vækstraten, men også af evnen til at forhindre selvmord ved programmeret celledød (PCD) [1].

Defekter i det cellulære dødsprogram kan spille en afgørende rolle for tumorinitiering og progression, fordi PCD normalt er årsag til uskadeliggørelsen af celler med genetiske anomaliteter, som kunne have et malignt potentiale.

De fleste normale celletyper er afhængige af miljøspecifikke signaler for at overleve, og når disse faktorer ikke længere er til stede, elimineres cellen ved PCD. Denne afhængighed tjener til at forhindre celler i at overleve i ikkefysiologiske områder. Skader i PCD-programmet kunne derfor også forøge det metastatiske potentiale for transformerede celler ved

at muliggøre, at celler kan overleve i fremmed væv uden at initiere PCD [1].

De seneste fremskridt inden for PCD-forskning er begyndt at afsløre de molekylære anomaliteter, som fremmer transformationen af en normal celle til en kræftcelle ved at hæmme PCD. I primære tumorer hos mennesker finder man ofte flere forskellige anti-PCD-proteiner overudtrykt, deriblandt *heat shock*-proteiner (Hsp).

### Heat shock-proteiner

Gruppen af Hsp udgør en meget udbredt og konserveret gruppe af proteiner, som findes i både pro- og eukaryoter og er fundamental for normal cellelevbarhed [2]. Historisk set blev de identificeret i celler under stresspåvirkninger, hvor de udøver en essentiel beskyttende funktion ved at forhindre aggregering af denaturerede proteiner og ved at assistere i refoldning af misfoldede proteiner. Hsp70-familien er den bedst kendte Hsp-familie, og i mennesker består den af mindst 11 forskellige gener med høj homologi. Proteinerne er involveret i foldning af visse nytranslaterede proteiner, translokation af proteiner over organelmembraner og i opløsning af proteinnagregater og nedbrydning af visse cytosoliske proteiner [3].