

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
an der Martin - Luther - Universität Halle - Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. S. Zierz)

**MITOCHONDRIALE VERÄNDERUNGEN
IN DER PATHOGENESE
DER CENTRAL - CORE - MYOPATHIE**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin - Luther - Universität Halle - Wittenberg

von Stephan Thomas Neudecker
geboren am 23. Juni 1965 in Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. Zierz
2. Prof. Dr. Holzhausen
3. Prof. Dr. Schröder (Aachen)

Datum der Verteidigung: 11.03.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000003300

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000003300>]

REFERAT

Die Central-core-Myopathie ist eine seltene hereditäre Muskelerkrankung, die zu-
meist im Kindesalter manifest wird. Die typische klinische Symptomatik besteht vor-
nehmlich in proximal betonten, im Krankheitsverlauf allenfalls geringgradig progre-
dienten Paresen. Die Bezeichnung Central-core-Myopathie beruht auf dem licht- und
elektronenmikroskopischen Nachweis charakteristischer Strukturveränderungen in
der Muskelbiopsie, welche in Zusammenschau mit dem Manifestationsalter die Zu-
ordnung zur Gruppe der sogenannten kongenitalen Myopathien bedingt. Nach der
Präsentation des bekannten Wissens über diese autosomal-dominant vererbte
Erkrankung wird der Fall eines juvenilen Patienten mit typischer klinischer Sympto-
matik dargestellt, dessen erste Muskelbiopsie im Alter von zwei Jahren die myohisto-
logische Diagnose einer mitochondrialen Myopathie, die Zweitbiopsie im dreizehnten
Lebensjahr hingegen die Diagnose einer Central-core-Myopathie ergeben hatten. In
der vorliegenden Arbeit diskutierte pathogenetische Überlegungen zeigen, daß es
sich bei diesen, zunächst miteinander unvereinbar erscheinenden Diagnosen weder
um Fehldiagnosen noch um eine zufällige Koinzidenz, sondern möglicherweise um
definierte Phasen im Krankheitsverlauf einer Central-core-Myopathie handelt. Durch
die Aufarbeitung des präsentierten Falles kann erstmals nachgewiesen werden, daß
mitochondriale Veränderungen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Central-
core-Myopathie spielen können.

Neudecker, Stephan:

Mitochondriale Veränderungen in der Pathogenese der Central-core-Myopathie.

Halle / S., Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2001

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Central-core-Myopathie	1
1.1.	Historischer Überblick und Einleitung	1
1.2.	Definition und Epidemiologie	4
1.3.	Klinik	4
1.3.1.	Neurologische Befunde	4
1.3.2.	Skelettanomalien	8
1.3.3.	Herzbeteiligung	10
1.3.4.	Verlauf und Therapie	11
1.4.	Befunde laborchemischer, elektrophysiologischer und bildgebender Zusatzuntersuchungen	12
1.5.	Myohistologische Befunde	14
1.5.1.	„Cores“	14
1.5.2.	Typ-I-Faserprädominanz	18
1.5.3.	Andere Veränderungen	19
1.6.	Molekulargenetische Grundlagen	20
1.6.1.	Vererbungsmodus	20
1.6.2.	Assoziation mit Disposition zu maligner Hyperthermie	21
1.6.3.	Ryanodin-Rezeptor und muskuläre Kalzium-Homöostase	22
1.6.4.	Mutationen des Ryanodin-Rezeptors	24
1.7.	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	27
2.	Material und Methoden	27
2.1.	Myohistologische Untersuchungen	27
2.2.	Molekulargenetische Untersuchungen	28
3.	Falldarstellung	30

4.	Ergebnisse	33
4.1.	Myohistologische Untersuchungen	33
4.1.1.	Erste Biopsie im dritten Lebensjahr	33
4.1.2.	Zweite Biopsie im dreizehnten Lebensjahr	34
4.1.3.	Biopsie der Mutter	36
4.2.	Molekulargenetische Untersuchungen	36
5.	Diskussion	37
5.1.	Plausibilität der beiden inkonsistent erscheinenden Diagnosen	37
5.2.	Pathogenese von „cores“ und mitochondriale Veränderungen	38
5.3.	Verhältnis von „cores“ zu Lebensalter und klinischer Symptomatik	46
5.4.	Überlegungen zum möglichen Zusammenhang von Typ-I-Prädominanz und der Entstehung von „cores“	54
6.	Zusammenfassung	58
7.	Literaturverzeichnis	60
8.	Thesen	77

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Ala	-	Alanin
AMPD	-	Adenosinmonophosphatdeaminase
Arg	-	Arginin
ATP	-	Adenosintriphosphat
CC	-	central core(s)
CCM	-	Central-core-Myopathie
CK	-	Kreatinkinase
Cys	-	Cystein
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
EEG	-	Elektroenzephalogramm
EKG	-	Elektrokardiogramm
EMG	-	Elektromyogramm
Gly	-	Glycin
HbA _{1c}	-	Hämoglobin A _{1c} = Unterform des Hämoglobins
HE	-	Hämatoxylin-Eosin
His	-	Histidin
Ile	-	Isoleucin
LDH	-	Laktatdehydrogenase
Leu	-	Leucin
Met	-	Methionin
MH	-	maligne Hyperthermie
MHC	-	maior histocompatibility complex (Ort der genetischen Information für Bildung der humanen Leukozyten-Antigene)
MHS	-	malignant hyperthermia susceptibility (= Disposition zu maligner Hyperthermie)
MM	-	mitochondriale Myopathie
MYH7	-	β-myosin heavy chain 7 (= Teil der schweren Myosin-Kette)
NADH	-	Nikotinamidadenindinukleotiddehydrogenase
NCE	-	natrium/calcium exchanger (= Natrium/Kalzium-Austauscher)
PAS	-	periodic acid Schiff (= Perjodsäure-Schiff-Reagens)

PCR	-	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
pH	-	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration
PMCA	-	plasma membrane calcium ATPase (= Kalzium-abhängige ATPasen der Plasmamembran)
RyR	-	Ryanodin-Rezeptor
SDH	-	Succinatdehydrogenase
Ser	-	Serin
SERCA	-	sarco(endoplasmic reticulum calcium ATPase (= Kalzium-abhängige ATPasen des sarkoplasmatischen Retikulums)
Thr	-	Threonin
Trp	-	Tryptophan
TSH	-	Thyreoida-stimulierendes Hormon
Tyr	-	Tyrosin
Val	-	Valin

1. CENTRAL-CORE-MYOPATHIE

1.1. Historischer Überblick und Einleitung

Nach bisherigem Verständnis sind kongenitale Myopathien durch definierte strukturelle bzw. numerische Muskelfaseranomalien charakterisierte hereditäre Muskelerkrankungen mit vergleichbarer klinischer Symptomatik und frühem Erkrankungsbeginn. Neben der Central-core-Myopathie (CCM) als dem Prototyp einer kongenitalen Myopathie werden dieser Gruppe die Nemaline-Myopathie (Shy et al. 1963), die myotubuläre (zentronukleäre) Myopathie (Spiro et al. 1966), die Mini-(Multi-)core-Myopathie (AG Engel et al. 1971), die kongenitale Fasertypen-Disproportion (Brooke 1973), die Gruppe der myofibrillären Myopathien oder Desminopathien (Goebel 1997) sowie weitere seltene Erkrankungen zugerechnet (vgl. Goebel & Lenard 1992, Bodensteiner 1994, Fardeau & Tomé 1994).

Seit Ende des 19., Anfang des 20. Jahrhunderts gab es mehrere, zumeist auf klinischen Kriterien beruhende Versuche der Klassifikation von Erkrankungen, die mit einer bereits im Kindesalter auffälligen Muskelschwäche einhergehen. In dieser Zeit entstanden verschiedene Theorien über die pathophysiologischen Grundlagen dieser Symptomatik. Während Werdnig und Hoffmann (Werdnig 1891, Hoffmann 1900) mit dem auch histologisch nachgewiesenen Untergang von motorischen Vorderhornzellen eine neurogene Grundlage des von ihnen als "progressive spinale Muskelatrophie" beschriebenen und heute allgemein anerkannten Krankheitsbildes einen Teil der derartig erkrankten Kinder nosologisch zufriedenstellend einordnen konnte, favorisierten Oppenheim (1900, 1913) und andere (Collier & Wilson 1908, Thompson 1908) die Bezeichnung „Myotonia congenita“ bzw. „Amyotonia congenita“ und vermuteten eine zugrundeliegende Entwicklungsstörung der Muskulatur. Weitere Autoren charakterisierten primäre Muskelerkrankungen mit frühzeitigem Krankheitsbeginn und relativ gutartigem Verlauf als „Myopathie vom infantilen Typ“ (Batten 1903) bzw. als „kongenitale generalisierte Muskelaplasie“ (Krabbe 1947).

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts hatte Bramwell einen Patienten mit ähnlichen myohistologischen Befunden publiziert und damit möglicherweise die Erstbeschreibung einer CCM geliefert (Bramwell 1896). Dennoch ermöglichten erst im Jahre

1956 die Fortschritte in der histologischen und insbesondere enzymhistochemischen Diagnostik die erste, vornehmlich auf morphologischen Kriterien beruhende Beschreibung einer kongenitalen Myopathie und bestätigten damit das Postulat Oppenheims: Shy und Magee berichteten über eine Familie mit fünf Betroffenen aus drei Generationen, die an einer kongenitalen, sehr langsam progredienten Schwäche und Hypotonie der Muskulatur mit charakteristischen myohistologischen Befunden litten und charakterisierten die CCM damit klinisch und histologisch (Shy & Magee 1956).

Greenfield, Cornman und Shy schlugen aufgrund der spezifischen histologischen Befunde im Jahre 1958 den Namen "central core disease" vor (Greenfield et al. 1958). Diese Bezeichnung beruht auf dem lichtmikroskopischen Nachweis zahlreicher, zumeist in der Mitte quergeschnittener Muskelfasern lokalisierter und „cores“ benannter Areale mit gestörter myofibrillärer Architektur. Auch im deutschen Sprachgebrauch wird die Erkrankung als CCM benannt (Pongratz et al. 1976, Meerbach 1975, Meerbach et al. 1977a/b, Mattle & Jerusalem 1981), die zunächst vorgeschlagenen Übersetzungen als „Zentralfibrillenerkrankung“ (Seitelberger et al. 1961) bzw. „Zentralfibrillenmyopathie“ (Mittelbach & Pongratz 1968) haben sich letztlich nicht durchsetzen können.

Dubowitz und Pearse waren die ersten, die weitere zwei Jahre später das Fehlen der Aktivität oxidativer Enzyme bzw. von Myophosphorylase innerhalb der Muskelfaserstrukturveränderungen beschrieben (Dubowitz & Pearse 1960). Seitelberger und Mitarbeiter wie auch WK Engel et al. wiesen im Jahre 1961 anhand ultrastruktureller Studien die gestörte myofibrilläre Organisation bis hin zum Verlust der Sarkomerstruktur, Z-Band-Strömen sowie das Fehlen bzw. die Reduktion von Mitochondrien und Glykogen innerhalb der "cores" nach (WK Engel et al. 1961a, Seitelberger et al. 1961). Weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten darüber hinaus pathologische Veränderungen der Muskelfaser-Membransysteme, die sich insbesondere in einer Vermehrung bzw. Desorganisation von sarkoplasmatischem Retikulum bzw. tubulärem System äußern (Hayashi et al. 1989). Die pathophysiologische Bedeutung des sarkoplasmatischen Retikulums für die CCM war zu diesem Zeitpunkt noch unklar und erst durch die molekulargenetischen Fortschritte in den 90er Jahren nachvollziehbar.

Bereits im Jahre 1973 beschrieben Denborough et al. die enge Assoziation zwischen der CCM und der Disposition zu maligner Hyperthermie (MHS / Denborough et al. 1973). Weitere Untersuchungen konnten zeigen, daß fast alle CCM-Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, an maligner Hyperthermie zu erkranken. Anfang der 90er Jahre wurde der Genlocus der MHS auf dem langen Arm von Chromosom 19 identifiziert (McCarthy et al. 1990). Dieser Genort kodiert für den Ryanodin-Rezeptor, der als Ionenkanal die Kalzium-Freisetzung des sarkoplasmatischen Retikulums reguliert (MacLennan et al. 1990). Linkage-Studien erbrachten den Nachweis, daß dieser Genort mit jenem der CCM identisch ist (Haan et al. 1990, Kausch et al. 1991).

Die Pathogenese von „cores“ und der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der histologischen Veränderungen und dem Lebensalter bzw. der klinischen Symptomatik sind bis dato noch nicht vollständig geklärt. Die strukturellen Muskelfaserveränderungen, die der Erkrankung ihren Namen gaben, konnten bisher bei CCM-Patienten im Alter von 3 Monaten (Manzur et al. 1998) bis 73 Jahren (Denborough et al. 1973), im Rahmen von Familienuntersuchungen aber auch bei klinisch gesunden Angehörigen von CCM-Kranken (Shuaib et al. 1987) nachgewiesen werden. Verschiedene Autoren äußerten die Vermutung, daß „cores“ keine kongenitale, vom Erkrankungsbeginn an vorhandene Strukturabnormalität repräsentieren, sondern vielmehr erst im Krankheitsverlauf und unabhängig vom Schweregrad der klinischen Ausprägung anzutreffen seien (Morgan-Hughes et al. 1973, Brett et al. 1974). Der eindeutige Beweis für diese Theorie steht jedoch noch aus. Lediglich für vier CCM-Patienten liegen Arbeiten zu klinisch-histologischen Verlaufsbeobachtungen vor (WK Engel et al. 1961 und Lamont et al. 1998, Dubowitz & Roy 1970 und Dubowitz 1980, Telerman-Toppet et al. 1973, Patterson et al. 1979). Das Auftreten bzw. der Nachweis der für die Erkrankung namensgebenden „core“-Strukturen erst im Verlauf, d.h. nach einer ersten Muskelbiopsie mit anderer Diagnose und ohne Hinweise für strukturelle Muskelfaserveränderungen frühestens bei einer zweiten Gewebeentnahme, ist bis dato noch nicht beschrieben worden.

Nach einem Review der klinischen, myohistologischen und molekulargenetischen Befunde und der Präsentation pathogenetischer Grundlagen und therapeutischer Ansätze der CCM werden in der vorliegenden Arbeit die Befunde eines juvenilen CCM-Patienten berichtet, der aufgrund einer für kongenitale Myopathien charakteris-

tischen klinischen Symptomatik im Alter von zwei bzw. zwölf Jahren muskelbiopsiert worden war. Die Erstbiopsie im Jahre 1988 hatte die Diagnose einer mitochondrialen Myopathie ergeben, erst durch eine erneute Muskelgewebeentnahme konnte zehn Jahre später eine CCM lichtmikroskopisch und ultrastrukturell nachgewiesen werden.

1.2. Definition und Epidemiologie

Gemäß den diagnostischen Kriterien des European Neuromuscular Center wird die CCM als eine zur Gruppe der kongenitalen Myopathien gehörende hereditäre Muskelerkrankung bezeichnet (Middleton & Moser 1997). Die CCM ist eine seltene Erkrankung. Während die Prävalenz kongenitaler Myopathien allgemein etwa 35×10^{-6} beträgt (Hughes et al. 1996), liegen über die CCM keine exakten Zahlen vor. Wenngleich auf allen Kontinenten bekannt und beschrieben (Pascual Castroviejo et al. 1974, Kudo 1976, Hochheim & Meerbach 1977, Mukoyama 1978, Soza et al. 1990, Bisceglia et al. 1999), ist die Gesamtzahl der seit der Erstbeschreibung im Jahre 1956 weltweit berichteten CCM-Fälle gering und unterstreicht die Seltenheit des Krankheitsbildes.

1.3. Klinik

1.3.1 Neurologische Befunde

Die CCM präsentiert sich mit verschiedenen, zumeist bereits von Shy und Magee beschriebenen Symptomen, die auch für andere kongenitale Myopathien als charakteristisch gelten können (Shy & Magee 1956):

Die Erkrankung manifestiert sich im klassischen Fall bereits zum Zeitpunkt der Geburt bzw. in früher Kindheit mit muskulärer Hypotonie, was vielfach zu der Bezeichnung als „floppy baby“ bzw. „floppy infant“ Anlaß gab (Afifi et al. 1965, Dubowitz & Roy 1970, Bethlem et al. 1971/1978, Spiro et al. 1973, Cohen et al. 1978, Gadoth et al. 1980, Frank et al. 1980, Fidzianska et al. 1984). Bereits während der Schwangerschaft können verminderte Kindsbewegungen auffallen (Brett et al. 1974, Alexianu et al. 1978, Chen et al. 1996, Manzur et al. 1998), die Geburt kann aufgrund einer bei CCM-Feten gehäuft auftretenden Steißlage wegen verminderter fetaler Bewegungen erschwert sein (Shy & Magee 1956, Dubowitz & Pearse 1960, WK Engel et al. 1961,

Gonatas et al. 1965, Mrozek et al. 1970, Armstrong et al. 1971, Cohen et al. 1978, Gamble et al. 1988). Schwangere CCM-Patientinnen weisen kein grundsätzlich erhöhtes Komplikationsrisiko auf, obgleich die mit der Muskelmasse korrelierte Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Niederkunft erhöht zu sein scheint (Rudnik-Schöneborn et al. 1997).

Wenige CCM-Fälle sind mit spätem Erkrankungsbeginn beschrieben (Dubowitz & Platts 1965, Telerman-Toppet et al. 1973, Coërs et al. 1976, Patterson et al. 1979, Goebel 1986), innerhalb einer Familie wurde ein Nebeneinander von infantilem und adultem Erkrankungsbeginn zwischen dem zweiten und 66. Lebensjahr berichtet (Patterson et al. 1979).

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik steht eine proximal betonte, geringgradig ausgeprägte Muskelschwäche, die meist ausreicht, um Bewegungen gegen die Schwerkraft bzw. gegen Widerstand auszuführen. Mehrere Untersucher beschrieben CCM-Patienten mit normaler Muskelkraft (Telerman-Toppet et al. 1973, Isaacs & Barlow 1974, Ramsey & Hensinger 1975, Eng 1978, Meltzer 1979, Shuaib 1987), so daß eine entsprechende klinische Beobachtung die Diagnose nicht ausschließt. Grundsätzlich gilt, daß sich die CCM durch eine interindividuell und auch intrafamiliär große Variabilität in der Symptomausprägung auszeichnet.

Die erkrankten Kinder weisen eine verzögerte motorische Entwicklung auf, erlernen das Laufen üblicherweise nicht vor dem dritten oder vierten Lebensjahr und bleiben bei sportlicher Betätigung ein Leben lang hinter Gleichaltrigen zurück (Shuaib et al. 1987, Fardeau & Tomé 1994, Akiyama & Nonaka 1996). Im Jugend- und Erwachsenenalter erscheint die Becken- und Oberschenkelmuskulatur von der Muskelschwäche bevorzugt betroffen zu sein, Probleme ergeben sich entsprechend bei schnellem Laufen, Treppensteigen oder Aufstehen aus der Hockstellung bzw. aus dem Sitzen. Das Gowers-Zeichen ist bei der Mehrzahl der Erkrankten positiv.

Eine Beteiligung der Gesichtsmuskulatur bzw. der Nackenbeugemuskulatur wurde bei mehreren Fällen beschrieben (Shy & Magee 1956, Dubowitz & Pearse 1960, WK Engel et al. 1961, Brett et al. 1974, Palmucci et al. 1978, Shuaib et al. 1987, Lamont et al. 1998, Manzur et al. 1998), eine Arbeit beschreibt einen Phänotyp mit Schwä-

che der paravertebralen, der Kopf-, Nacken- und Beinmuskulatur (Bethlem et al. 1971). Sehr vereinzelt ist eine Ptosis als Ausdruck der Schwäche extraokulärer Muskeln nachweisbar (Isaacs & Barlow 1974, Shuaib 1987). Wenngleich im klassischen Falle eine seitengleiche Ausprägung der Extremitätenparesen gefunden werden kann, gibt es einzelne Berichte über eine asymmetrische Verteilung (WK Engel et al. 1961, Shuaib et al. 1987).

Schwere, generalisierte Muskelatrophien kommen sehr selten vor (Bethlem et al. 1971, Brett et al. 1974), eine geringgradige Abnahme der Muskelmasse mit entsprechendem Habitus findet sich dagegen häufig (Shy & Magee 1956, Bethlem & Posthumus Meyjes 1960, WK Engel et al. 1961, Afifi et al. 1965, Armstrong et al. 1971, Bethlem et al. 1971, Morghan-Hughes et al. 1973, Alexianu et al. 1978, Frank et al. 1980, Hagberg et al. 1980).

Fokale Manifestationen mit atypischem Verteilungsmuster sind nur vereinzelt beschrieben worden. So berichteten einige Untersucher über einseitigen Muskelschwund im Schulterbereich bei einem CCM-Patienten mit zusätzlicher Urämie (Dubowitz & Platts 1965), über eine Muskelatrophie distal der Knie mit beidseitigen Klumpfüßen (Dubowitz & Sharrard 1968), über eine bevorzugte Verschmächtingung der Beckenmuskulatur (Denborough et al. 1973) sowie über eine vornehmliche Schwäche der distalen Beinmuskulatur bei einem Patienten mit Spitzfüßen (Telerman-Toppet et al. 1973). Bei einer myosonographischen Studie von insgesamt 350 Muskelkranken konnte bei beiden untersuchten CCM-Patienten eine Hypertrophie bzw. eine Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur nachgewiesen werden (Reimers et al. 1996).

Beginnend mit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes durch Shy und Magee betonen die meisten Veröffentlichungen den relativ gutartigen klinischen Verlauf der Erkrankung (Shy & Magee 1956, Bethlem et al. 1966, Morgan-Hughes et al. 1973, Byrne et al. 1982), wenngleich einzelne Autoren (Mrozek et al. 1970, Armstrong et al. 1971, Morghan-Hughes et al. 1973, Ramsey & Hensinger 1975) anhand von Langzeitbeobachtungen eines Patienten (Lamont et al. 1998) bzw. von Untersuchungen mehrerer Betroffener verschiedener Generationen jeweils einer Familie (Dubowitz & Roy 1970, Patterson et al. 1979) mit zunehmendem Lebensalter eine langsame

Krankheitsprogression beobachten konnten. Obwohl die meisten Patienten in ihren motorischen Fähigkeiten nur geringgradig eingeschränkt sind und verbleiben, scheint in Einzelfällen ein schwerer Verlauf mit raschem Fortschreiten der Erkrankung bis hin zur Operations- bzw. Rollstuhlpflichtigkeit, sehr selten bereits im Kindesalter, möglich (Bethlem et al. 1971, Brett et al. 1974, Cohen et al. 1978, Shuaib et al. 1987, Chen et al. 1996, Akiyama & Nonaka 1996, Lamont et al. 1998).

Einzelne CCM-Patienten berichten über nach körperlicher Betätigung auftretende Muskelsteife bzw. Myalgien (Bethlem et al. 1966, Mrozek et al. 1970, Morghan-Hughes et al. 1973, Mattle & Jerusalem 1981, Shuaib et al. 1987), bei einer Familie standen sie im Vordergrund der klinischen Symptomatik (Bethlem et al. 1966). Muskelkrämpfe können zuweilen vorkommen (Coërs et al. 1976), Faszikulationen wurden vereinzelt beschrieben (Frank et al. 1980). Sehr selten scheinen Alkoholgenuß und erhöhte Umgebungstemperaturen (Shuaib et al. 1987) bzw. Fieber (Gadoth et al. 1978) eine temporäre Verschlechterung der Muskelschwäche zu bewirken.

Die Muskeleigenreflexe können bei der CCM abgeschwächt oder erloschen sein (Armstrong et al. 1971, Brett et al. 1974, Radu et al. 1977, Mattle & Jerusalem 1981), sind jedoch in der Mehrzahl der Fälle normal auslösbar (Shuaib et al. 1987, Fardeau & Tomé 1994).

Sensibilitätsstörungen gehören nicht zum klinischen Bild der CCM (Fardeau & Tomé 1994). Eine Patientin mit Erstmanifestation der Erkrankung im Erwachsenenalter bot transiente Parästhesien der Hände und Füße (Mattle & Jerusalem 1981).

Die intellektuelle Leistungsfähigkeit von CCM-Patienten ist nicht beeinträchtigt und liegt häufig sogar über den Werten der Durchschnittspopulation (Armstrong et al. 1971, Bethlem et al. 1971, Meltzer 1972, Fardeau & Tomé 1994).

Einzelfallberichte erwähnen das gemeinsame Auftreten der CCM mit anderen Erkrankungen. So wird eine Patientin mit schizoaffektiver Psychose und klinisch asymptomatischer HyperCKämie berichtet, deren Muskelbiopsie neben neurogenen Veränderungen die Diagnose einer CCM ergab, während im EMG ein Nebeneinander von neurogenen und myopathischen Veränderungen nachweisbar war (Meltzer

1972). Eine andere Mitteilung betrifft die Assoziation eines Fructose-1,6-diphosphatase-Mangels mit einer atypischen CCM (Kar et al. 1980).

1.3.2. Skelettanomalien

Skelettdeformitäten können ein Epiphänomen fast aller kongenitalen Myopathien darstellen, bei der CCM treten sie - verglichen mit anderen muskulären Strukturano-malien - in größerer Zahl auf (Akiyama & Nonaka 1996).

Am häufigsten kommen kongenitale Hüft dysplasien bzw. Hüft dislokationen und Hüft-subluxationen vor (Afifi et al. 1965, Gonatas et al. 1965, Armstrong et al. 1971, Bethlem et al. 1971, Brett et al. 1974, Ramsey et al. 1975, Saper & Itabashi 1976, Radu et al. 1977, Eng et al. 1978, Palmucci et al. 1978, Byrne et al. 1982, Fidziańska et al. 1984, Gamble et al. 1988, Akiyama & Nonaka 1996, Manzur et al. 1998, Pallagi et al. 1998). Mehrere Autoren postulieren ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer malignen Hyperthermie bei gleichzeitigem Vorliegen einer CCM mit Hüft dysplasie bzw. -dislokation (Denborough et al. 1973, Isaacs & Barlow 1974, Ramsey & Hensinger 1975). Als Grund für die genannten Hüftveränderungen wurden unzureichende intrauterine Kindsbewegungen infolge der muskulären Hypotonie und Schwäche angeschuldigt (Armstrong et al. 1978). Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Muskelschwäche und dem Schweregrad der Hüftsymptomatik scheint jedoch nicht zu bestehen (Gamble et al. 1988).

Zahlreiche CCM-Kranke weisen Wirbelsäulenveränderungen im Sinne von Kyphoskoliosen, Skoliosen oder Lordosen auf (Shy & Magee 1956, WK Engel et al. 1961, Afifi et al. 1965, Gonatas et al. 1965, Bethlem et al. 1966, Mrozek et al. 1970, Armstrong et al. 1971, Bethlem et al. 1971, Jean et al. 1971, Brett et al. 1974, Isaacs & Barlow 1974, Isaacs et al. 1975b, Tanabe et al. 1976, Radu et al. 1977, Eng et al. 1978, Gadoth et al. 1978, Palmucci et al. 1978, Cruz Martinez et al. 1979, Patterson et al. 1979, Frank et al. 1980, Kar et al. 1980, Kumano 1980, Mattle & Jerusalem 1981, Fidziańska et al. 1984, Pozio et al. 1985, Merlini et al. 1987, Shuaib et al. 1987, Gamble et al. 1988, Nagai et al. 1994, Akiyama & Nonaka 1996, Ma et al. 1997). Hieraus gegebenenfalls resultierende Thoraxdeformitäten können im Einzelfall zu respiratorischen Problemen bis hin zur zeitweisen oder dauerhaften Beat-

mungspflichtigkeit führen (Gonatas et al. 1965, Jean et al. 1971, Brett et al. 1974, Soza et al. 1990, Akiyama & Nonaka 1996, Chen et al. 1996).

Weiterhin berichten einzelne Autoren über die häufige Assoziation der CCM mit verschiedenen Fußmißbildungen wie Hohlfüßen (Pes cavus / Shy & Magee 1956, Gonatas et al. 1965, Bethlem et al. 1966, Mittelbach & Pongratz 1968, Dubowitz & Sharrard 1968, Brooke et al. 1970, Denborough et al. 1973, Telerman-Toppet et al. 1973, Isaacs & Barlow 1974, Coërs et al. 1976, Saper & Itabashi 1976, Patterson et al. 1979, Mattle & Jerusalem 1981), Klumpfüßen (Pes equinovarus / Bethlem et al. 1966, Dubowitz & Sharrard 1968, Brett et al. 1974, Isaacs & Barlow 1974, Cohen et al. 1978, Patterson et al. 1979, Fidzianska et al. 1984), Plattfüßen (Pes planus / Shy & Magee 1956, WK Engel et al. 1961, Frank et al. 1980) und Spitzfüßen (Pes equinus / Telerman-Toppet et al. 1973, Isaacs et al. 1975b, Mattle & Jerusalem 1981).

Darüber hinaus sind bei mehreren Patienten im Zusammenhang mit einer CCM wiederholte Patelladislokationen (Eng et al. 1978, Isaacs & Barlow 1974), Gelenkhypermobilitäten (WK, Engel et al. 1961, Dubowitz & Roy 1970, Shuaib et al. 1987, Gamble et al. 1988), Beugekontrakturen der Fuß- (Patterson et al. 1979, Akiyama & Nonaka 1996), Knie-, Hüft- und Ellenbogengelenke (Brett et al. 1974, Cohen et al. 1978, Merlini et al. 1987, Shuaib et al. 1987, Manzur et al. 1998) sowie der Finger (Camptodactylie / Bethlem et al. 1966, Frank et al. 1980, Mattle & Jerusalem 1981) beschrieben, die bei einzelnen Fällen das Bild einer Arthrogryposis congenita ergeben können (Hooshmand et al. 1971, Cohen et al. 1978). Weitere Bewegungseinschränkungen im Bereich der Schulter- bzw. Ellenbogengelenke (Cohen et al. 1978) kommen vor.

Andere Einzelfallberichte schildern das seltene Auftreten weiterer Skelettanomalien wie einer Spina bifida (Shy & Magee 1956, Pou-Serradell et al. 1980), eines Genu varum (Frank et al. 1980), einer Mandibula-Hypoplasie (Mittelbach & Pongratz 1968) bzw. eines hohen Gaumens (Mattle & Jerusalem 1981, Chen et al. 1996) bei der CCM.

Derartige Manifestationen können das einzige klinische Symptom einer CCM darstellen und erst in fortgeschrittenem Lebensalter auftreten. Da sie nicht notwendigerwei-

se mit einer Muskelschwäche oder -hypotonie vergesellschaftet sein müssen, aber durchaus mit in der Muskelbiopsie nachweisbaren „cores“ einhergehen können, empfehlen verschiedene Autoren die Durchführung einer Muskelbiopsie bei allen Patienten mit kongenitalen Fußdeformitäten auch ohne begleitende Muskelschwäche (Ramsey & Hensinger 1975, Telerman-Toppet et al. 1973, Shuaib et al. 1987).

1.3.3. Herzbeteiligung

Wenngleich bei verschiedenen Muskelkrankheiten bekannt, ist eine kardiale Mitbeteiligung bei der CCM eher die Ausnahme.

Einzelfallberichte schilderten das Auftreten von Reizleitungsstörungen, bei einem CCM-Patienten wurde über ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom (Patterson et al. 1979), bei einem anderen über nicht näher bezeichnete behandlungsbedürftige rezidivierende Arrhythmien (Shuaib et al. 1987), bei einem dritten über ventrikuläre Arrhythmien im Rahmen der Anästhesie während einer Operation (Frank et al. 1980) berichtet.

Nachdem bis Ende der 80er Jahre lediglich ein CCM-Fall mit Mitralklappenfehler (Mittelbach & Pongratz 1968) veröffentlicht worden war, ergab eine Untersuchung bei drei von 13 CCM-Kranken einen auskultatorisch und echokardiographisch nachweisbaren Mitralklappenprolaps (Shuaib et al. 1987); die Autoren empfehlen deshalb bei jedem CCM-Patienten eine sorgfältige kardiale Abklärung.

In einigen Fällen wurde eine Assoziation von verschiedenen Formen primärer Kardiomyopathien mit CCM beschrieben (Smith et al. 1976, Caforio et al. 1989). In einer myohistologischen Untersuchung von 11 Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie, bis auf eine Ausnahme mit Muskelschwäche im Beckenbereich jeweils ohne klinische Beteiligung der Skelettmuskulatur, konnten bei vier Personen „cores“ nachgewiesen werden (Smith et al. 1976). In einer anderen Arbeit wurden die Muskelbiopsien von fünf Patienten mit dilatativer bzw. von vier mit hypertrophischer Kardiomyopathie untersucht (Caforio et al. 1989), in allen neun Muskelproben fanden sich „core“-Strukturen.

Zweimal wird in der Literatur über Herztransplantationen bei CCM-Patienten aufgrund einer schweren dilatativen Kardiomyopathie berichtet (Hachenberg et al. 1992, Koehntop et al. 1997).

Bei der Untersuchung von 25 Patienten mit mutiertem β -Myosin-Gen als Ursache einer autosomal-dominant vererbten hypertrophischen Kardiomyopathie konnten in 17 Skelettmuskelproben zentral gelegene „cores“ gefunden werden (Fananapazir et al. 1993). Gering- bis mittelgradig ausgeprägte myopathische Veränderungen zeigten insgesamt 16 Biopsien, wobei lediglich zwei der Untersuchten mit einer geringgradig ausgeprägten proximalen Muskelschwäche auch klinische Hinweise für eine Myopathie boten.

1.3.4. Verlauf und Therapie

Der gewöhnlich blande, nicht-progressive Verlauf der CCM überdeckt in den meisten Fällen das bisherige Fehlen einer kausalen Therapie. Konkrete Berichte über eine klinische Besserung der meist im Vordergrund stehenden proximalen Muskelschwäche existieren somit nur in sehr geringer Zahl. Ein Einzelfallbericht aus den 70er Jahren schildert eine Besserung der Muskelschwäche nach Behandlung mit geringen, nicht näher spezifizierten Prednison-Dosen bei einem 69jährigen Patienten (Kaeser et al. 1974), eine andere Arbeit berichtet über eine Besserung der Ausdauerleistung und etwa 50%ige Steigerung der maximalen Sauerstoffverwertung nach neunmonatigem Training auf einem Fahrrad-Ergometer (Hagberg et al. 1980). Im Falle eines kongenital erkrankten Mädchens mit schwerer, eine zwischenzeitliche Respiratorbeatmung indizierender Mitbeteiligung der Atemmuskulatur berichten die Autoren über eine nicht näher erläuterte klinische Besserung der Muskelkraft zwischen dem zehnten und 13. Lebensjahr (Chen et al. 1996).

Die häufig nachweisbare Mitbeteiligung des knöchernen Halteapparates kann bereits frühzeitig orthopädische Korrekturen bedingen.

1.4. Befunde laborchemischer, elektrophysiologischer und bildgebender Zusatzuntersuchungen

Labor

Die Kreatinkinase als unspezifischer laborchemischer Myopathie-Marker ist bei den meisten CCM-Kranken normal, nur selten wurden bis zu 15fach erhöhte Werte, interessanterweise häufig im Zusammenhang mit normaler Muskelkraft und assoziierter maligner Hyperthermie (s. 1.6.2.), beschrieben (Gonatas et al. 1965, Mittelbach & Pongratz 1968, Barlow & Isaacs 1970, Denborough et al. 1970/73, Mrozek et al. 1970, Meltzer 1972, Isaacs & Barlow 1974, Moulds et al. 1974, Isaacs et al. 1975a, Eng et al. 1978, Palmucci et al. 1978, Patterson et al. 1979, Frank et al. 1980, Joy & Oh 1989).

Elektrophysiologische Untersuchungen

Bei elektromyographischen Untersuchungen, bei der Mehrzahl der untersuchten CCM-Patienten ohne pathologischen Befund (Middleton & Moser 1997, Busby & Squier 1998), fanden sich - selten sogar innerhalb eines (Armstrong et al. 1978) bzw. verschiedener Muskeln (Meltzer 1972) desselben Patienten - widersprüchliche Ergebnisse. In der quantitativen Standardableitung wurden sowohl myopathische Veränderungen mit verkürzter Dauer und niedriger Amplitude der motorischen Aktionspotentiale (WK Engel et al. 1961, Bethlem et al. 1966/71, Mittelbach & Pongratz 1968, Dubowitz & Roy 1970, Mrozek et al. 1970, Morghan-Hughes et al. 1973, Brett et al. 1974, Smith et al. 1976, Tanabe et al. 1976, Radu et al. 1977, Armstrong et al. 1978, Eng et al. 1978, Mattle & Jerusalem 1981, Caforio et al. 1989) als auch ein chronisch-neurogener Umbau der Muskulatur mit verlängerter Dauer und vergrößerter Amplitude (Warmolts & Engel 1970, Hooshmand et al. 1971, Isaacs et al. 1975b, Kar et al. 1980, Mattle & Jerusalem 1981) beschrieben. Pathologische Spontanaktivität ist selten (Armstrong et al. 1971). Während im Einzelfaser-EMG in einer Untersuchung alle 5 CCM-Patienten eine normale Faserdichte, in zwei Fällen verbunden mit vermehrter Polyphasierate bei Verminderung motorischer Einheiten (Bertorini et al. 1994) aufwiesen, konnte bei anderen Untersuchungen mit derselben Methode eine vermehrte Faserdichte (Cruz Martinez et al. 1979, Rowinska-Marcinska et al. 1990) mit einer vermehrten Anzahl von Spätkomponenten der Potentiale motorischer Einheiten nachgewiesen werden (López-Terradas et al. 1979). Bei repetitiver Stimulati-

on in Ruhe und nach kurzzeitiger Anspannung ergaben sich bei einem Patienten in der Erstuntersuchung zunächst Hinweise für ein Inkrement im Sinne eines Lambert-Eaton-Syndroms, ehe im weiteren Verlauf myopathische EMG-Veränderungen gefunden und in der histologischen Untersuchung zahlreiche „cores“ in Typ-I-Fasern nachgewiesen werden konnten (Kaesler et al. 1974).

Die wenigen Messungen motorischer bzw. sensibler Nervenleitgeschwindigkeiten ergaben meist Normalbefunde (Telerman-Toppet et al. 1973, Isaacs et al. 1975b, Coërs et al. 1976, Bethlem et al. 1977, Radu et al. 1977, Mattle & Jerusalem 1981, Fardeau & Tomé 1994), lediglich bei einem Patienten wurden verminderte Werte festgestellt (Hooshmand et al. 1971).

In den wenigen vorliegenden EEG-Untersuchungen von CCM-Patienten wurden sowohl Normalbefunde (Alexianu et al. 1978) als auch ein unspezifisch verlangsamter Grundrhythmus beschrieben (Afifi et al. 1971).

Bildgebende Untersuchungen

Die Wertigkeit bildgebender Muskeluntersuchungen in der Diagnostik kongenitaler Myopathien ist umstritten. Ultraschalluntersuchungen zeigten erhöhte Binnenechos insbesondere in der proximalen Beinmuskulatur (Heckmatt et al. 1982, Forst 1986, Arai et al. 1990), teilweise vergesellschaftet mit einer unscharfen Darstellung der Faszien und Knochen.

Computertomographische Studien ergaben den Nachweis von Hypodensitäten in der paravertebralen bzw. in der Oberschenkelmuskulatur (Herson et al. 1985, Arai 1990).

Im Kernspintomogramm imponierten umschriebene Signalanhebungen in der untersuchten Muskulatur (Pongratz 1982, Chen et al. 1996).

1.5. Myohistologische Befunde

1.5.1. „Cores“

Charakterisierung

Das namensgebende pathoanatomische Korrelat der CCM stellen die „cores“ dar. Hierunter versteht man umschriebene, von der Peripherie scharf abgegrenzte myofibrilläre Läsionen, welche die Muskelfaser in ihrer gesamten Länge durchziehen und zumeist im Zentrum, seltener auch exzentrisch in der Muskelfaser liegend angetroffen werden können. Typisch ist das singuläre Vorkommen von einem „core“ pro Faser, wenngleich einzelne Muskelfasern bis zu fünf „cores“ enthalten können (Bethlem & Posthumus Meyjes 1960, Shy et al. 1962, Dubowitz & Platts 1965, Saper & Itabashi 1976, Palmucci et al. 1978).

„Cores“ sind überwiegend in Muskelfasern vom histochemischen Typ I zu finden, nur in Einzelfällen wurden sie auch in Typ-II-Fasern beschrieben (Dubowitz & Roy 1970, Pongratz et al. 1976, Radu et al. 1977, Cruz-Martinez et al. 1979, Frank et al. 1980, Korényi-Both & Korényi-Both 1987, Myong et al. 1993).

Entsprechend des enzymhistochemischen Verhaltens und der ultrastrukturellen Anordnung unterscheidet man strukturierte „cores“ mit erhaltener Querstreifung und normaler ATPase-Aktivität von unstrukturierten, bei denen neben der Auflösung der sarkomerischen Struktur mit Reduktion des interfibrillären Raumes und ausgeprägtem Streaming bzw. Zickzack-Muster des Z-Bandes insbesondere das auch lichtmikroskopisch nachweisbare Fehlen jeglicher ATPase-Aktivität imponiert (Gonatas et al. 1965, Schotland 1969, Neville & Brooke 1973, Palmucci et al. 1978), wenngleich eine eindeutige Differenzierung nicht immer gelingt (Sewry 1985).

Gemeinsam ist strukturierten und unstrukturierten „cores“ das lichtmikroskopisch sichtbare Fehlen bzw. die Verminderung der Aktivität von oxidativen Enzymen, Glykogen und Phosphorylase (Dubowitz & Pearse 1960, WK Engel et al. 1961a, Seitelberger et al. 1961). Während einzelne Autoren postulierten, strukturierte und unstrukturierte „cores“ kämen in ein und demselben Muskel nur selten gemeinsam vor (De Giacomo et al. 1970, Telerman-Toppet et al. 1973, Isaacs et al. 1975b, Myong et al. 1993), vermuteten andere gegenteilig, der exklusive Nachweis entweder von struktu-

rierten (Frank et al. 1980) oder von unstrukturierten „cores“ (Cohen et al. 1978, Kar et al. 1980, Byrne et al. 1982) stelle die Ausnahme dar.

Nach Inkubation mit Antikörpern u.a. gegen Aktin und das Aktin-bindende Protein Gelsolin fand sich eine positive Immunreaktion innerhalb von unstrukturierten „cores“ bei drei CCM-Patienten, wogegen mit Antikörpern gegen mit dem Filament Myosin assoziierte Proteine keine bzw. allenfalls eine schwache Reaktion zu erkennen war (De Bleecker et al. 1996).

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von „cores“ und „mini cores“, dem pathoanatomischen Korrelat der Mini-Core-Myopathie, gelingt myohistologisch durch die Beurteilung von Größe und Längsausdehnung (Middleton & Moser 1995/1997). „Mini cores“ messen bis zu 7 µm im Durchmesser und sind in vielen betroffenen Fasern einer Biopsie jeweils mehrfach nachweisbar, was früher zu der heute aufgegebenen Bezeichnung „multi cores“ bzw. „Multi-Core-Myopathie“ geführt hat. Die Längsausdehnung von „mini cores“ beträgt bis zu 75 µm, so daß sie im Faserlängsschnitt allenfalls kurzstreckig nachweisbar sind.

„Core“-ähnliche Strukturen wurden auch in der Muskulatur von Patienten mit neurogener Atrophie beschrieben (WK Engel 1961b, Resnick et al. 1967, Tomunaga & Sluga 1969, Schmitt & Volk 1975, De Coster et al. 1976, Mattle & Jerusalem 1981) und als „targets“ bezeichnet. Nach Meinung zahlreicher Autoren ist eine eindeutige Unterscheidung von „cores“ und „targets“ nicht möglich (Goebel & Lenard 1992), wobei das nahezu exklusive Auftreten beider Veränderungen in Typ-I-Fasern als Indiz für eine gemeinsame neurogene Genese interpretiert wurde (Mattle & Jerusalem 1981). „Targets“ bestehen nach verschiedenen enzymhistochemischen Reaktionen im Faserquerschnitt aus insgesamt drei voneinander abgrenzbaren Zonen: um ein in der Mitte liegendes Areal mit konzentrischen Myofibrillendegenerationen, fehlenden Mitochondrien und fehlender Enzymaktivität liegt eine zweite, sogenannte Intermediärzone mit gesteigerter Aktivität, diese wiederum ist umgeben von einem dritten Ring mit normaler Enzymreaktion, was den betroffenen Muskelfasern ihr charakteristisches Zielscheiben-artiges Aussehen verleiht (Resnick & Engel 1967). Bei fehlender bzw. unvollständig ausgeprägter Intermediärzone spricht man von „Targetoid“-

Fasern. In Abgrenzung zu „cores“ kommen „targets“ immer singular pro Faser vor, außerdem durchziehen sie die Muskelfaser nur selten in voller Länge.

Wenngleich ein akzeptiertes Tiermodell für die CCM bisher fehlt, wurden „core“-Strukturen bisher auch in der Muskulatur verschiedener Säugetiere nachgewiesen, so bei bestimmten, kongenital an einer Myopathie erkrankten Schaf- (McGavin & Baynes 1969) bzw. Hunderassen (Newsholme & Gaskell 1987), im Rahmen einer adulten Myopathie bei Rindern (Goedegebuure et al. 1969) und außerdem bei der Beige-Maus, dem Tiermodell für das Chediak-Higashi-Syndrom (Kirkeby 1981).

Veränderungen der Mitochondrien

Seit den ersten ultrastrukturellen Untersuchungen des Muskelgewebes von CCM-Patienten konnte vielfach gezeigt werden, daß innerhalb von „cores“ keine Mitochondrien nachweisbar sind (Neville & Brooke 1971, Fardeau & Tomé 1994).

Im Rahmen einer histologischen Verlaufsbeobachtung bei einem 55jährigen CCM-Patienten wurden in zwei untersuchten Muskeln vereinzelte („...one or two...“) Cytochrom-C-Oxidase-negative ragged-red-Fasern beschrieben, eine dieser Fasern zeigte ultrastrukturell vermehrte Mitochondrien mit konzentrischen Cristae (Lamont et al. 1998). Eine Arbeitsgruppe beschrieb sogenannte „reversed cores“ mit inverser Reaktion verschiedener oxidativer Enzyme in Typ-II-Muskelfasern (Radu et al. 1977).

Veränderungen des sarkoplasmatischen Retikulums

Mehrere Untersucher wiesen mit unterschiedlichen Ergebnissen auf morphologische Veränderungen der muskulären Membransysteme bei der CCM hin (Gonatas et al. 1965, Dubowitz et al. 1970, Mrozek et al. 1970, Morghan-Hughes et al. 1973, Neville & Brooke 1973, Telerman-Toppet et al. 1973, Kumano 1980, Byrne et al. 1982, Hayashi et al. 1989, Myong et al. 1993).

Verschiedene ältere Arbeiten hatten über eine Verminderung des sarkoplasmatischen Retikulums innerhalb von „cores“ (Gonatas et al. 1965, Dubowitz & Roy 1970, Telerman-Toppet et al. 1973, Kumano 1980, Byrne et al. 1982, Myong et al. 1993), über eine Verminderung der Triaden (Morghan-Hughes et al. 1973) bzw. über eine Verminderung der transversalen Tubuli (Kumano 1980) berichtet, eine Arbeitsgruppe

beschrieb Dilatationen von sarkoplasmatischem Retikulum und transversalen Tubuli (Mrozek et al. 1970).

Eine ultrastrukturelle Studie demonstrierte bei allen sieben untersuchten CCM-Patienten pathologische Membransysteme sowohl innerhalb von „cores“ als auch in sogenannten Nicht-„core“-Regionen (Hayashi et al. 1989). Innerhalb der „cores“ fiel eine Vermehrung von sarkoplasmatischem Retikulum und transversen Tubuli auf. Es fanden sich vergrößerte Zisternen mit abnormen junktionalen Komplexen bis hin zur Bildung von Pentaden bzw. Heptaden, daneben fielen irregulär anastomosierende Tubuli auf. Die übliche longitudinale Anordnung des sarkoplasmatischen Retikulums war insbesondere in unmittelbarer Nachbarschaft von myofibrillären Veränderungen bzw. Z-Band-Strömen verschiedentlich unterbrochen.

Ein Einzelfallbericht beschreibt abnorme Ansammlungen tubulären Materials bei einem einjährigen Knaben mit CCM und Arthrogryposis congenita (Cohen et al. 1978), eine andere Arbeit berichtet beim klinisch nicht betroffenen Vater dreier CCM-Patienten über das gehäufte Vorkommen von tubulären Aggregaten (Castro et al. 1990), die am ehesten Veränderungen des sarkoplasmatischen Retikulums entsprechen.

Veränderungen der Intermediärfilamente

Außer Myofibrillen, sarkoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien können auch andere Bestandteile der Muskelfaser numerische bzw. strukturelle Veränderungen aufweisen, welche innerhalb der unstrukturierten „cores“ ungleich stärker ausgeprägt sind (Neville & Brooke 1973). So fanden sich innerhalb der „cores“ desorganisierte Intermediärfilamente (Thornell et al. 1983). Immunhistochemische Untersuchungen mit verschiedenen Antikörpern gegen diverse myofibrilläre Proteine bzw. Intermediärfilamente erbrachten uneinheitliche Ergebnisse (Thornell et al. 1983, Vita et al. 1994, van der Ven et al. 1995, De Bleecker et al. 1996, De Cauwer et al. 1997, Sewry 1998), jedoch fiel nach Inkubation mit Antikörpern gegen Desmin eine reproduzierbare scharfe Markierung der „cores“ sowie eine Desmin-Akkumulation innerhalb der „cores“ auf (Thornell et al. 1983, van der Ven et al. 1995, De Cauwer et al. 1997).

Koinzidenz mit weiteren Strukturanomalien

Mehrere Autoren beschrieben ein Nebeneinander von „cores“ und weiteren strukturellen Muskelfaserveränderungen im selben Muskel. Verschiedentlich wurde die Koexistenz von „cores“ und den für eine andere kongenitale Muskelerkrankung, die Nemaline-Myopathie (Shy et al. 1963) charakteristischen „rods“ beschrieben (Afifi et al. 1965, Karpati et al. 1971, Kulakowski et al. 1973, Neville & Brooke 1973, Telerman-Toppet et al. 1973, Isaacs et al. 1975b, Bethlem et al. 1978, Pourmand et al. 1994, Casado et al. 1995, Thomas 1997, Pallagi et al. 1998), in einem Falle sogar in einer einzelnen Muskelfaser (Bethlem et al. 1978). In anderen Biopsien wurden „cores“, „minicores“ und „rods“ gefunden und teilweise im Sinne einer „mixed myopathy“ interpretiert (Vallat et al. 1982, Seitz et al. 1984), nachdem bei vorhergegangenen histologischen Untersuchungen in früherem Lebensalter noch die für eine CCM (Bethlem et al. 1966) bzw. für eine Multicore-Myopathie (Vallat et al. 1982) typischen Veränderungen imponiert hatten.

1.5.2. Typ-I-Faserprädominanz

Ein weiteres histologisches Charakteristikum der CCM stellt die zumeist ausgeprägte Typ-I-Faserprädominanz dar, die bis hin zu einer vollständigen Typ-I-Uniformität gehen kann (Dubowitz & Pearse 1960, Dubowitz & Roy 1970, WK Engel et al. 1961, Seitelberger et al. 1961, Gonatas et al. 1965, Bethlem et al. 1966/1971, Mittelbach & Pongratz 1968, De Giacomo et al. 1970). Zahlreiche Untersucher zogen die Schlussfolgerung, daß es sich hierbei entweder tatsächlich lediglich um das alleinige Vorkommen von Typ-I-Fasern oder aber um ein mit herkömmlichen Methoden nicht zu differenzierendes bzw. völlig undifferenziertes Faserverteilungs mosaik handeln müsse (Bethlem 1966, Mittelbach 1968, De Giacomo et al. 1970, Dubowitz & Roy 1970, Mrozek et al. 1970). Ob das Ausmaß der Typ-I-Faserprädominanz mit der Schwere der Erkrankung korreliert ist (van der Ven et al. 1995), kann derzeit nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Auch die von einigen Arbeitsgruppen beschriebene positive Korrelation der Anzahl der „cores“ mit dem Ausmaß der Typ-I-Prädominanz (Bethlem et al. 1966, Telerman-Toppet et al. 1973) konnte von anderen Untersuchern nicht nachvollzogen werden (Morghan-Hughes et al. 1973, Palmucci et al. 1978, Pou-Serradell et al. 1980).

Die Ergebnisse verschiedener Studien könnten für eine gestörte Innervation als Ursache der Typ-I-Prädominanz sprechen (WK Engel 1967, Pages & Pages 1981). Neben dem elektromyographischen Nachweis einer erhöhten Faserdichte (Cruz-Martinez et al. 1979) bzw. von Spätkomponenten der Aktionspotentiale motorischer Einheiten (Lopez-Terradas et al. 1979) könnte auch die in einer Studie nachgewiesene erhöhte terminale Innervationsrate (Coërs et al. 1976) auf eine kollaterale Innervation von Muskelfasern zurückgeführt werden. Das Ausmaß der motorischen Innervation war bei zwei Untersuchungen an CCM-Patienten erhöht (Telerman-Toppet et al. 1973, Isaacs et al. 1975b), eine Arbeit demonstrierte eine normale Ratio (Bethlem et al. 1966). Die Struktur der motorischen Endplatten in Muskelfasern mit „core“-Formationen zeigte keine Auffälligkeiten (Fardeau & Tomé 1994).

Eine Arbeitsgruppe charakterisierte drei CCM-Patienten zweier Generationen einer Familie und beschrieb bei ihnen eine komplette Typ-IIc-Faserdominanz (Fidziańska et al. 1994). Eine weitere Untersuchung demonstrierte die Assoziation von „cores“ und Typ-II-Faserprädominanz bei jungen Patienten einer Familie, in der ältere Erkrankte ein Vorherrschen von Typ-I-Fasern zeigten (Fukunaga et al. 1980), was als Hinweis auf eine Konversion der Fasern während des Krankheitsverlaufes gedeutet wurde. Eine andere Familie beschrieb einen 27jährigen CCM-kranken Vater mit „cores“ in allen dargestellten Muskelfasern bei fast vollständiger Typ-I-Prädominanz im M. biceps brachii und dessen ein Jahr und acht Monate alten Sohn, der im selben Muskel bei entsprechender klinischer Symptomatik eine als „kongenitale neuromuskuläre Erkrankung mit Typ-I-Uniformität“ befundene Myopathie ohne „cores“ bot (Tojo et al. 2000).

1.5.3. Andere Veränderungen

Neben dem Nachweis von „cores“ und einer Typ-I-Faserprädominanz als den dominierenden pathologischen Befunden können bei der CCM im Muskelgewebe weitere Auffälligkeiten im Sinne eines zumeist geringgradig ausgeprägten myopathischen Gewebssyndroms vorkommen. Außer dem Nachweis einer pathologischen Kalibervariation mit atrophischen und hypertrophischen Fasern ist nicht selten eine gering- bis mäßiggradig ausgeprägte Vermehrung der Zahl interner Kerne zu konstatieren (WK Engel et al. 1961a). Bis auf das selten beschriebene Auftreten von basophilen

regenerierenden Muskelfasern (Bethlem 1966) und von Spaltbildungen (Telerman-Toppet et al. 1973, Patterson et al. 1979, Mattle & Jerusalem 1981) bzw. von einzelnen nekrotischen Fasern (Bethlem et al. 1966, Dubowitz & Roy 1970, Patterson et al. 1979) gehören degenerative bzw. regenerative Muskelfaserveränderungen nicht zum typischen histologischen Bild einer CCM. Zuweilen kann - insbesondere bei langjährigem Krankheitsverlauf - eine geringgradige Vermehrung des endomysialen Bindegewebes und Fettgewebes gefunden werden (Bethlem et al. 1971, Alexianu et al. 1978, Lamont et al. 1998).

1.6. Molekulargenetische Grundlagen

1.6.1. Vererbungsmodus

Beginnend mit der Erstbeschreibung der Erkrankung im Jahre 1956 konnten zahlreiche Untersuchungen den Nachweis führen, daß die CCM in den meisten Fällen einem autosomal-dominanten Erbgang folgt (Shy & Magee 1956, Fardeau & Tomé 1994). Daneben gibt es Berichte über vermeintlich sporadische Krankheitsfälle (Bethlem et al. 1960/1971, WK Engel et al. 1961a, Mrozek et al. 1970, Wynne-Davies & Lloyd-Roberts 1976), auch über eine autosomal-rezessive Vererbung wurde vereinzelt spekuliert (Dubowitz & Platts 1965, Marolda et al. 1985, Manzur et al. 1998). Da auch asymptomatische, klinisch unauffällige und somit scheinbar gesunde Angehörige von CCM-Patienten mehrfach mit einer CCM vereinbare myohistologische Befunde geboten hatten, mahnen einige Autoren, derartige Schlußfolgerungen mit Zurückhaltung zu prüfen und empfehlen, insbesondere vermeintlich sporadische Fälle eher als Ausdruck einer unzureichenden Verwandtenanalyse zu betrachten (Bodensteiner 1994, Fardeau & Tomé 1994). Zu beachten sind in diesem Zusammenhang neben einem Bericht über die Diagnose einer CCM mit zusätzlicher Arthrogryposis congenita bei einem Knaben mit klinisch gesundem, histologisch jedoch nicht untersuchtem homozygoten Zwillingsbruder (Cohen et al. 1978) auch mehrere Arbeiten, bei denen ebenfalls über sporadische Fälle mit klinisch und histologisch als unauffällig befundeten Verwandten in verschiedenen Generationen mehrerer Familien berichtet wurde (Armstrong et al. 1971, Bethlem et al. 1971).

1.6.2. Assoziation mit Disposition zu maligner Hyperthermie

Seit der Erstbeschreibung von Denborough und Mitarbeitern im Jahre 1973 stand die Assoziation von CCM mit einer erhöhten Disposition für maligne Hyperthermie (MHS) im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen (Denborough et al. 1973, Harriman & Ellis 1973a, Eng et al. 1978, Frank et al. 1980, Shuaib et al. 1987, Krivosic-Horber et al. 1989, Otsuka et al. 1991, Romero et al. 1993). Nicht zuletzt nachdem auch fatale MH-Komplikationen bei klinisch gesund erscheinenden, histologisch jedoch CC aufweisenden Patienten beschrieben wurden (Prescott et al. 1992), wird empfohlen, alle CCM-Patienten und auch deren vermeintlich nicht muskelkranke Familienmitglieder als potentiell MH-gefährdet anzusehen und entsprechend zu untersuchen bzw. zu behandeln (Islander 1995, Halsall et al. 1996a/b, Curran et al. 1999).

Die MHS ist eine pharmakogenetisch definierte Muskelerkrankung (Denborough & Lovell 1960, Harriman 1988, Allen 1993, Halsall & Ellis 1996b, Wappler et al. 1998). Sie wird autosomal-dominant vererbt (Denborough et al. 1970, King et al. 1972, MacLennan & Phillips 1992). Die altersabhängige Inzidenz des Auftretens einer MHS beträgt bei Kindern 1 auf 12.000 bis 15.000 Anästhesien, bei Erwachsenen liegt dieser Wert bei etwa 1 auf 40.000 bis 100.000 (Ørding 1985, Ball & Johnson 1993, Mickelson & Louis 1996). Wenngleich im Einzelnen noch nicht restlos geklärt, kann der Kontakt zu bestimmten volatilen Anästhetika (z.B. Isofluran) und depolarisierenden Muskelrelaxantien (z.B. Succinylcholin) bei Menschen mit entsprechender Disposition zu einer Dysregulation der intrazellulären Kalzium-Homöostase aufgrund einer abnorm vermehrten intrazellulären Kalzium-Freisetzung im Skelettmuskel führen. Dadurch wird ein lebensbedrohlicher hypermetabolischer Zustand mit Tachykardie, Hyperthermie, Azidose, Zyanose, generalisierter Muskelrigidität und Rhabdomyolyse induziert, dessen Mortalität unbehandelt bei 80 %, nach unverzüglicher Behandlung mit Sauerstoff-Hyperventilation und Dantrolen-Gabe immer noch zwischen 7 und 10 % liegt (MacLennan & Phillips 1992, Allen 1993, Strazis & Fox 1993, Iazzo & Lehmann-Horn 1995). Ein einfacher in-vitro-Provokationstest mit hoher Spezifität und Sensitivität ermöglicht den Nachweis einer MHS (Moulds & Denborough 1974a, European Malignant Hyperpyrexia Group 1984).

Ein großer Teil aller Patienten mit MHS weist in Abhängigkeit vom Lebensalter unspezifische myopathologische Veränderungen auf (Harriman et al. 1973b/1988, Wappler et al. 1998), wenngleich ausgeprägte funktionelle Veränderungen der Muskelfasern zumeist nicht nachzuweisen sind (Balog et al. 2000). Bei etwa 5 % aller Genträger besteht eine MHS im Rahmen definierter Muskelkrankheiten (Wappler et al. 1998). Eine enge Assoziation mit der MHS besteht neben der CCM insbesondere zum King-Denborough-Syndrom (McPherson & Taylor 1981, Stewart et al. 1988, Graham et al. 1998) und zur Evans-Myopathie (Jurkat-Rott et al. 2000). Berichte über MH-Krisen im Rahmen von Anästhesien existieren darüber hinaus bei Patienten mit Myotonia fluctuans (Vita et al. 1995), Dystrophinopathien (Moulds & Denborough 1974b, Brownell 1988, Ohkoshi et al. 1995), Myotonia congenita (Heiman-Patterson et al. 1988), myotoner Dystrophie Curschmann-Steinert (MacKenzie et al. 1990), Multicore-Myopathie (Koch et al. 1985) und anderen Erkrankungen (Wedel 1992, Iazzo & Lehmann-Horn 1995). Einige Autoren empfehlen, bei Verdacht auf eine MHS neben dem Provokationstest auch myohistologische Untersuchungen vorzunehmen (Ørding 1988, Figarella-Branger et al. 1993).

Ein Einzelfallbericht beschreibt einen Patienten mit einem malignen Neuroleptika-Syndrom, bei dem nach Haloperidolgabe einer MH ähnliche Symptome auftraten und in dessen Muskelbiopsie zentral gelegene „cores“ gefunden wurden (Calore et al. 1994).

1.6.3. Ryanodin-Rezeptor und muskuläre Kalzium-Homöostase

Der Nachweis einer dem Tiermodell der MHS, dem „Schweine-Streß-Syndrom“ (porcine stress syndrome), zugrunde liegenden Mutation (Andresen & Jensen 1977, Fujii et al. 1991) führte zur Entdeckung des Genortes für die humane MHS auf dem langen Arm von Chromosom 19 (McCarthy et al. 1990). Dieser Genort kodiert für den Ryanodin-Rezeptor (RyR), der als langsamer Ionenkanal die Kalzium-Freisetzung des sarkoplasmatischen Retikulums reguliert (MacLennan et al. 1990).

Kalzium spielt als „second messenger“ eine zentrale Rolle in der Umsetzung der elektrischen Information des Aktionspotentials in eine Muskelkontraktion, die als elektromechanische Kopplung bezeichnet wird (Missiaen et al. 2000). Das wesentliche

Kalziumreservoir der Muskelfaser ist das sarkoplasmatische Retikulum, wo Kalzium an das Protein Calsequestrin gebunden und gespeichert wird. Das sarkoplasmatische Retikulum umgibt die Myofibrillen als tubuläres Zisternennetz in longitudinaler Orientierung. Das am Sarkolemm ankommende Aktionspotential wird über die vorwiegend quer zu den Myofibrillen ausgerichteten und durch Invaginationen der Plasmamembran gebildeten transversalen Tubuli in das Innere der Muskelfaser weitergeleitet. Sogenannte junktionale Anteile des sarkoplasmatischen Retikulums stehen durch besondere Aussackungen, die terminalen Zisternen, in Verbindung mit den transversalen Tubuli.

Der direkte Kontakt zwischen T-Tubuli und sarkoplasmatischem Retikulum wird durch den RyR hergestellt, einen speziellen Kalzium-freisetzenden Kanal, der aus einem tetramerischen Protein gebildet wird. Der Name dieses Kanals beruht auf seiner hohen Bindungsaffinität zum Pflanzenalkaloid Ryanodin, einen aktivierenden Einfluß haben neben Ryanodin insbesondere niedrige sarkoplasmatische Kalziumkonzentrationen sowie Halothan und Koffein; durch hohe Kalzium- und Ryanodinkonzentrationen, durch Magnesium, Ruthenium und Dantrolen wird der RyR gehemmt (Mickelson & Louis 1996, Zucchi & Ronca-Testoni 1997, Greenberg 1998). Neben dem RyR des Skelettmuskels (RyR1) existieren weitere Isoformen, die hauptsächlich im Herzmuskel (RyR2) bzw. im Gehirn und möglicherweise auch im Skelettmuskel (RyR3) vorkommen (Franzini-Armstrong & Protasi 1997, Sorrentino & Reggiani 1999). Der RyR stellt mit einem Molekulargewicht von fast 2.300 kDa eines der größten bekannten Proteine dar (Otsu et al. 1990, Zorzato et al. 1990, Philipps et al. 1996). Er besteht aus mehr als 5.000 Aminosäuren, die von 106 Exonen kodiert werden und kann in drei Abschnitte unterteilt werden: Topologische Analysen legen den Schluß nahe, daß die zum Zytosol hin gelegene N-terminale Region die Bindungsstelle zum Inositoltriphosphat-Rezeptor enthält (Loke & MacLennan 1998). Die zentrale Domäne des RyR enthält offenbar ebenfalls Ligandenbindungsstellen zu anderen Proteinen. N-terminales Ende und Zentraldomäne modulieren somit die Funktion des Kanals (MacLennan 2000, Yamamoto et al. 2000), während der eigentliche Kalziumkanal durch das C-terminale Ende geformt wird (Ogawa et al. 1999).

Wichtigster Reiz zur Kanalaktivierung und damit zur Kalziumfreisetzung ins Sarkoplasma ist die durch Depolarisation vermittelte spannungsabhängige Bindung des

RyR an den Dihydropyridin-Rezeptor (DHPR), durch die es wahrscheinlich zu einer Konformationsänderung und damit zur Kanalöffnung kommt (Loke & MacLennan 1998, Xu et al. 1998). Der DHPR ist in der Membran der transversalen Tubuli lokalisiert und stellt wie der RyR einen im Gegensatz zu diesem spannungsabhängigen und sogenannten langsamen (L-type für „long-lasting“ genannten) Kalziumkanal dar, der in erster Linie die Funktion eines Spannungssensors für den RyR erfüllt (Zucchi & Ronca-Testoni 1997, Lamb 2000).

Kalzium gelangt durch den nach der Konformationsänderung durchlässigen RyR aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Faserinnere, ein Teil der Kalziumionen bindet mit hoher Affinität an Troponin. Dadurch wird Myosin-Magnesium-ATPase aktiviert. Es kommt zur Konformationsänderung des mit dem Troponin in regelmäßigen Abständen verbundenen Tropomyosins. Hieraus resultiert eine Seitwärtsbewegung. Durch die Ausbildung von Querbrücken nähern sich die kontraktilen Filamente Aktin und Myosin einander an, die Verkürzung des Sarkomers bewirkt die Kontraktion der Muskelfaser (Gleitfilament-Theorie).

Linkage-Studien erbrachten den Nachweis, daß der MHS-Genort mit jenem der CCM identisch ist (Haan et al. 1990, Kausch et al. 1991, Mulley et al. 1993, Quane et al. 1993, Zhang et al. 1993). Entsprechend dieser genetischen Gemeinsamkeiten wiesen fast alle diesbezüglich getesteten CCM-Patienten auch ein erhöhtes MH-Risiko auf (Shuaib et al. 1987, Brownell 1988, Krivosic-Horber et al. 1989, Wappler et al. 1998). Für den klinischen Alltag ist zu beachten, daß es Familien mit heterogener Präsentation des Phänotyps gibt, in denen einzelne Betroffene an einer CCM erkrankt sind, andere eine MHS aufweisen, wieder andere auch beide Konditionen in einer Person vereinen können (Shuaib et al. 1987, Denborough 1998).

1.6.4. Mutationen des Ryanodin-Rezeptors

Bisher (Stand Juli 2001) konnten bei weltweit 71 Familien insgesamt 25 Mutationen auf allen drei Domänen des RyR beschrieben werden (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Mutationen des Ryanodin-Rezeptor-Gens auf Chromosom 19

Region	Exon	Nukleotid	Phänotyp	Inzidenz	Referenz
N-Terminus	2	103T>C	MHS	1 Familie	Lynch 1997
N-Terminus	6	487C>T	MHS & CCM	4 Familien	Quane 1993
N-Terminus	9	742G>A	MHS	1 Familie	Gillard 1992
N-Terminus	11	1021G>A	MHS	10 Familien	Quane 1994b
N-Terminus	12	1209C>G	CCM	1 Familie	Quane 1993
Zentralregion	14	1565A>C	MHS & CCM	1 Familie	Quane 1994a
Zentralregion	15	1654C>T	MHS	1 Familie	Keating 1997
Zentralregion	17	1840C>T	MHS (+MC)	9 Familien	Gillard 1991
Zentralregion	17	1841G>T	MHS (PSS)	3 Familien	Quane 1997
Zentralregion	39	6487C>T	MHS	4 Familien	Manning 1998b
Zentralregion	39	6488G>A	MHS & CCM	1 Familie	Manning 1998b
Zentralregion	39	6502G>A	MHS	8 Familien	Manning 1998b
Zentralregion	40	6617C>T	MHS	1 Familie	Manning 1998b
Zentralregion	40	6617C>G	MHS	1 Familie	Brandt 1999
Zentralregion	45	7297G>A	MHS	10 Familien	Keating/Philips 1994
Zentralregion	45	7304G>A	MHS & CCM	1 Familie	Zhang 1993
Zentralregion	45	7304G>A	MHS & CCM	1 Familie	Barone 1999
Zentralregion	46	7360C>T	MHS	1 Familie	Brandt 1999
Zentralregion	46	7361G>A	MHS	1 Familie	Barone 1999
Zentralregion	46	7372C>T	MHS (CC)	4 Familien	Manning 1998a
Zentralregion	46	7373G>A	MHS	4 Familien	Manning 1998a
C-Terminus	95	13996A>G	CMCR	1 Familie	Scacheri 2000
C-Terminus	100	14387G>A	MHS & CMCR	1 Familie	Monnier 2000
C-Terminus	100	14477C>T	MHS	1 Familie	Brown 2000
C-Terminus	102	14693T>C	CCM	1 Familie	Lynch 1999

Legende: MC = Nachweis von „mini cores“ in einer Muskelbiopsie
PSS = porcines Streß-Syndrom (Mutation kodiert für alle PSS-Fälle !)
CC = Nachweis von „central cores“ in einer Muskelbiopsie
CMCR = kongenitale Myopathie mit „cores“ und „rods“
(fett) = mit dem histologischen Phänotyp einer CCM assoziierte und in der vorliegenden Arbeit untersuchte Mutationen

Die Mehrzahl dieser Mutationen war jeweils lediglich in einzelnen Familien nachweisbar, die wenigen anderen kommen in verschiedenen Populationen offensichtlich unterschiedlich häufig vor (Hogan et al. 1992, Adeokun et al. 1997, McCarthy 2000). Sieben Mutationen des RyR können eine CCM verursachen, zwei jeweils bei einer Familie gefundene Mutationen kodieren exklusiv für die CCM (Quane et al. 1993, Lynch et al. 1999), fünf bei insgesamt 8 Familien nachgewiesene Mutationen sind allelisch mit der MHS (Quane et al. 1994a, Zhang et al. 1993, Manning et al. 1998a, Barone et al. 1999). Zwei weitere, ebenfalls jeweils bei mehreren Mitgliedern einer

Familie entdeckte RyR-Mutation kodieren für eine Strukturmyopathie, die myohistologisch durch den gemeinsamen Nachweis von „cores“ und „rods“, dem pathoanatomischen Substrat der Nemaline-Myopathie, gekennzeichnet ist (Monnier et al. 2000, Scacheri et al. 2000).

Mit den bisher bekannten Mutationen des Ryanodin-Rezeptors kann nur ein Teil aller MHS-Fälle und der CCM-Patienten genetisch charakterisiert werden (Deufel et al. 1992a, Fletcher et al. 1995, Curran et al. 1999, Jurkat-Rott et al. 2000, McCarthy et al. 2000). Dies führte zu der Hypothese, daß beide Krankheiten genetisch heterogen seien (Deufel et al. 1992b, Quane et al. 1993, Fagerlund et al. 1996, Takagi 1997, Curran et al. 1999), einer Meinung, die zunächst nicht von allen Untersuchern geteilt wurde (Schwemmle et al. 1993).

Kopplungsanalysen bestätigten für die MHS diese Heterogenitäts-Hypothese (Levitt et al. 1991) und demonstrierten weitere mögliche Genorte auf den Chromosomen 1 (Monnier et al. 1997, Robinson et al. 1997), 3 (Sudbrak et al. 1995), 5 (Monnier et al. 1997, Robinson et al. 1997), 7 (Iles et al. 1994) und 17 (Levitt et al. 1992, Moslehi et al. 1998), wengleich bis dato lediglich auf dem Chromosom 1 für eine Mutation des die α 1-Untereinheit des Dihydropyridin-Rezeptors kodierenden Gens CACNL1A3 ein pathogenetischer Zusammenhang mit der MHS nachgewiesen werden konnte (Monnier et al. 1997, Hogan 1997).

Für einen großen Teil der CCM-Patienten bleibt die genetische Grundlage dagegen weiter unbekannt. Bei einer Untersuchung von Familien mit familiärer hypertrophischer Kardiomyopathie aufgrund einer Mutation am β -Myosin-Gen (MYH7) auf dem langen Arm von Chromosom 14 fanden sich bei einigen Familienmitgliedern unabhängig vom Vorliegen der Herzerkrankung die für eine CCM typischen zentralen „cores“ in der Skelettmuskulatur (Fananapazir et al. 1993). Lediglich zwei der Untersuchten boten eine geringgradige, proximal betonte Muskelschwäche, so daß diesem Befund eher keine pathogenetische Bedeutung für die CCM zuzukommen scheint (MacLennan 2000). Weitere Genorte für die CCM abseits des Ryanodin-Rezeptors wurden bisher nicht gefunden (Vainzof et al. 2000).

1.7. Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Knaben wurde im dritten Lebensjahr die Diagnose einer MM und im dreizehnten Lebensjahr die Diagnose einer CCM gestellt. Diese in der vorliegenden Literatur bisher nicht berichtete Konstellation wirft verschiedene Fragen auf, die im folgenden diskutiert und beantwortet werden sollen:

- (1) Sind beide Diagnosen zum jeweiligen Zeitpunkt plausibel und nachvollziehbar? Handelt es sich um Fehldiagnosen, um eine zufällige Koinzidenz oder stehen beide Diagnosen in einem pathogenetischen Zusammenhang?
- (2) Wie entstehen „cores“ und welche Rolle spielen mitochondriale Veränderungen dabei?
- (3) In welchem Lebensalter treten „cores“ auf? Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von „cores“ und der klinischen Symptomatik?
- (4) Spielt die Typ-I-Faserprädominanz eine Rolle bei die Entstehung von „cores“?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Myohistologische Untersuchungen

Die erste Muskelbiopsie erfolgte im Jahre 1988 in der Kinderklinik der Technischen Universität München. Die weitere Aufarbeitung des Muskelgewebes aus dem rechten M. quadriceps femoris wurde im Friedrich-Baur-Institut München bei der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die lichtmikroskopische Befundung wurde unter der Eingangsnummer 314/88 von Herrn Prof. Dr. Pongratz vorgenommen, der uns freundlicherweise ausgewählte Schnittpräparate zur Reanalyse zur Verfügung stellte. Weiterführende elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden unter der Eingangsnummer EM 11392 von Herrn Prof. Dr. Hübner im Institut für Pathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Auch von diesen Untersuchungen erhielten wir dankenswerterweise repräsentative Photographien zur Einsichtnahme.

Die zweite Muskelbiopsie wurde im Jahre 1998 im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der Neurologischen Universitätsklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entnommen. Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis erfolgte die Gewebeentnahme als offene Biopsie unter Lokalanästhesie aus dem linken M. biceps brachii. Ein Teil des Muskelgewebes wurde sofort in Flüssigstickstoff-gekühltem Isopentan schockgefroren, eine andere Portion wurde in Glutaraldehyd fixiert und nachfolgend in Kakodylatpuffer aufbewahrt. Von dem Nativegewebsstück wurden 10 µm dicke Kryostatschnitte angefertigt. Nach den üblichen Standardmethoden (vgl. Dubowitz 1985) wurden HE-, modifizierte Trichrom-, PAS- und Ölrot-O-Färbungen sowie ATPase-Reaktionen bei drei verschiedenen pH-Werten und außerdem mit der NADH-, SDH- und saure Phosphatase-Reaktion weitere enzymhistochemische Reaktionen durchgeführt. Aufarbeitung und Befundung des Glutaraldehyd-fixierten Gewebsanteils für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfolgten durch Herrn Prof. Dr. Holzhausen im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, der uns freundlicherweise einige Photographien zur Verfügung stellte.

2.2. Molekulargenetische Untersuchungen

Aus Muskelgewebe des Patienten und seiner Mutter erfolgte die Präparation von DNA mit einem QUIAamp DNA Mini Kit (Fa. Quiagen, Hilden) nach Standardmethoden; als Kontrolle diente Muskelgewebe von gesunden Personen. Die Suche nach den sieben bis dato beschriebenen pathogenen CCM-Punktmutationen wurde mittels PCR und Sequenzierung vorgenommen. Von der präparierten DNA wurden hierzu verschieden große, überlappende Fragmente des RyR-Gens unter Benutzung der in Tabelle 2 (s. nächste Seite) aufgeführten Primer (Fa. Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg) amplifiziert.

Das Reaktionsgemisch (25 µl) enthielt jeweils 100 ng der präparierten genomischen DNA, 25 pmol der korrespondierenden Vorwärts- und Rückwärts-Primer, ein Puffergemisch aus 400 nmol $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ und 125 nmol Tris pH 8,8, außerdem 37,5 nmol MgCl_2 , 3,75 nmol dNTP sowie 1 U Taq-Polymerase (Fa. Perkin Elmer, Langen). Bei den PCR-Reaktionen Nr. 1 und Nr. 2 wurde dem Reaktionsgemisch zusätzlich jeweils 7,5%iges Dimethylsulfoxid zugefügt.

Tabelle 2: Primer und PCR-Bedingungen der Amplifizierung ausgewählter Abschnitte des RyR-Gens

PCR-Nr.	Exon	Mutation	Primersequenz (1. vorwärts 5'>3') (2. rückwärts 3'>5')	Größe (bp)	T _{ann} (°C)
1	6	Arg163Cys	1. CCT GCT AGA AGG AGG CTG ACC 2. GCA GAC CTT CTA CCC CCT GAA	187	65
2	12	Ile403Met	1. TCT TGG GCA TGG CCT GGG T 2. GGA GCA TGG GAC AGC ACA GGA	230	60
3	14	Tyr522Ser	1. TGC CCA CTT TGC TGA GTT 2. ATG TGA TTC TCC TGG ATG ATG	418	60
4	39	Arg2163His	1. GCG CTG GGC CCA AGA GGA CT 2. AGG GGA AGG GCG GTG TCT CAC	241	65
5	45	Arg2436His	1. TCC CGG CCC CCT CCT CAA TAG 2. GGC GTT CAA AGC GGC TGT GC	247	65
6	45	Arg2436Leu	1. TCC CGG CCC CCT CCT CAA TAG 2. GGC GTT CAA AGC GGC TGT GC	247	65
7	102	Ile4898Thr	1. TGT TTC ACA TGT ACG TGG GTG T 2. CAG TAG GAC AAC CGG TAG TA	146	66

Legende: T_{ann} = Annealing-Temperatur
bp = Basenpaare

Die Amplifikation wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt: 5 min Denaturierung bei 94°C, anschließend 30 Zyklen mit jeweils 10 s Denaturierung bei 94°C, 45 s Annealing bei der in Tabelle 2 für die jeweilige Mutation angegebenen Temperatur und 45 s Elongation bei 72°C. Die abschließende Extension erfolgte bei 72°C.

Die Sequenzierung wurde mit der Kettenabbruch-Methode nach Sanger (Sanger 1981) mittels ³⁵Schwefel-markierter Trinukleotide unter Verwendung der in Tabelle 2 aufgeführten Primer vorgenommen. Die Auftrennung der Produkte der Sequenzierungsreaktion erfolgte mittels Polyacrylamidgel-Elektrophorese (PAGE). Nach Trocknung der Gele wurden die Sequenzierungsprodukte durch Aufbringen auf einen Röntgenfilm visualisiert. Die erhaltenen Sequenzen wurden mit den bekannten Sequenzen des RyR verglichen (Phillips et al. 1996).

3. FALLDARSTELLUNG

Vorgeschichte

Julian B. kam per Sectio caesarea mit einem Geburtsgewicht von 3200 g zur Welt. Bereits kongenital fiel eine Dysplasie beider Hüften auf, die eine vierwöchige Behandlung mittels Streckbett und im Anschluß daran eine Operation notwendig machten. Postoperativ erfolgte für weitere drei Monate die Anlage eines Beckengipsverbandes.

Die motorische Entwicklung des Knaben verlief verzögert, Julian war seit jeher schwächer als gleichaltrige Kinder. Eine erste elektromyographische Untersuchung im Alter von einem halben Jahr erbrachte ein unauffälliges Ergebnis.

Bei einer neuropädiatrischen Untersuchung im Alter von zwei Jahren in der Kinderklinik der Technischen Universität München fiel eine verschmächtigte Muskulatur ohne isolierte Atrophien oder Hypertrophien auf. In der motorischen Prüfung ergaben sich Schwierigkeiten beim Treppensteigen und Hüpfen, das Aufrichten aus der Hockstellung war im Sinne eines positiven Gowers-Zeichens nur über das Hochklettern an den eigenen Beinen möglich. Der übrige neurologische Untersuchungsbe fund war unauffällig. Laborchemisch fand sich eine mit 40 U/l normale Kreatinkinase, auch die anderen Parameter des Routinelabors zeigten unauffällige Werte. Eine erneute EMG-Untersuchung ergab aufgrund weniger Fibrillationspotentiale und des auffälligen Anteils an „schmal-motorischen“ Einheiten den Verdacht auf eine Myopathie. In Zusammenschau aller Befunde wurde die klinische Verdachtdiagnose auf eine Muskeldystrophie Duchenne gestellt und eine Muskelbiopsie aus dem rechten M. quadriceps femoris entnommen (s. 4.1.1.).

In den nächsten Jahren blieb die im Vergleich mit Gleichaltrigen auffallende körperliche Schwäche fortbestehen, ehe im Alter von 12 Jahren an der Neurologischen Klinik der Martin-Luther-Universität in Halle erneute Untersuchungen zur Überprüfung der Diagnose einer mitochondrialen Myopathie vorgenommen wurden:

Neurostatus

Im Bereich von Kopf und Hirnnerven ergaben sich keine Auffälligkeiten. Bei Untersuchung der motorischen Funktionen fanden sich proximal betonte Paresen der Extremitätenmuskulatur vom Kraftgrad 4, von denen die Beuger- in stärkerem Maße als die Streckermuskulatur betroffen waren. Auch die Kopfanteflexion war gegen Widerstand überwindbar. Während das Aufrichten aus dem Liegen möglich war, gelang das freie Aufstellen aus der Hockstellung ebensowenig wie das Einbein-Stuhlsteigen. Bei weiter nachweisbarer allgemeiner Verschmächtigung der Muskulatur - der Knabe wog zum Untersuchungszeitpunkt 33 kg bei einer Körpergröße von 1,45 m - fanden sich bis auf beidseits angedeutete Scapulae alatae keine weiteren Anomalien von Muskelrelief oder -tonus. Die Armeigenreflexe und der Patellarsehnenreflex waren beidseits schwach, der Achillessehnenreflex beidseits mittellebhaft auslösbar. Die Bauchhautreflexe waren in allen Etagen seitengleich erhältlich, die Prüfung des Babinski-Zeichens ergab keinen pathologischen Befund. Die Untersuchung der verschiedenen Qualitäten der Oberflächen- und Tiefensensibilität zeigte am gesamten Integument keine Auffälligkeiten. Die Koordination war ungestört.

Labor

Normwerte für die Muskelenzyme CK incl. ihrer Isoenzyme, Aldolase, LDH, für Laktat und Pyruvat sowie für weißes und rotes Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberenzyme, Gerinnung, TSH, HbA_{1c}. *Oraler Glukosetoleranz-Test* (SI-Einheiten): Nüchtern (6,0) und nach einer Stunde (9,9) grenzwertige Befunde, nach zwei Stunden Normalbefund (2,5).

Fahrrad-Belastungstest

Kein pathologischer Anstieg von Laktat, kein sicherer Hinweis für eine Mitochondriopathie.

Ischämie-Test

Alle Ruhewerte im Normbereich. Fehlender Anstieg von Laktat und Ammoniak als Hinweis für unzureichende Arbeitsleistung, Test diagnostisch nicht zu verwerten.

Elektromyographie

Deutlich verkürzte Dauer motorischer Einheiten mit z.T. extremer Polyphasierate spricht am ehesten für die Diagnose einer Myopathie. In geringerem Maße auch eher neurogen anmutende Veränderungen wie einzelne vergrößerte Aktionspotentiale motorischer Einheiten bzw. pathologische Entladungsfrequenzen nachweisbar.

Standard-EKG

Frequenz 76/min. Sagittaltyp (SI/II/III). Sinusrhythmus. PQ-Zeit im Normbereich. ST-Elevation in mehreren Brustwandableitungen. Rechts präkordiale präterminale Negativierung. S-Zacke bis V6. Insgesamt Hinweise für vermehrte Rechtsherzbelastung und Nachweis diffuser Erregungsrückbildungsstörungen.

Transthorakale Farbdoppler-Echokardiographie

Bei eingeschränkter Beschallbarkeit normal dimensionierte Herzhöhlen. Keine Kinetikstörungen. Klappen zart. Keine intrakardialen Zusatzstrukturen. Kein Perikarderguß. Insgesamt kein richtungsweisender pathologischer Befund.

Befunde der Mutter des Patienten

Familienanamnestisch berichtete auch die zum Zeitpunkt der Untersuchung 44jährige Mutter des Knaben über eine seit dem Kindesalter bestehende beidseitige, an den Beinen rechtsbetonte proximale Muskelschwäche ohne wesentliche Progredienz, welche die Einnahme der Hockstellung wie auch das Treppensteigen sowie das Heben schwerer Lasten allenfalls eingeschränkt ermöglichte. Wegen einer kongenitalen Hüftdysplasie war auch sie bereits postpartal behandelt worden. Klinisch-neurologisch fanden sich bis auf geringgradig ausgeprägte, proximal betonte Paresen keine richtungsweisenden pathologischen Befunde. Im Routinelabor einschließlich der Kreatinkinase und ihrer Isoenzyme fanden sich keine Auffälligkeiten.

4. ERGEBNISSE

4.1. Myohistologische Untersuchungen

4.1.1. Erste Biopsie im dritten Lebensjahr

Die lichtmikroskopische Untersuchung der Muskulatur am Friedrich-Baur-Institut bei der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zeigte geringgradige myopathische Veränderungen wie vermehrte Faserkalibervariationen, eine geringgradige Vermehrung zentralständiger Kerne und vereinzelte hyaline Faserdegenerationen ohne Hinweise auf eine gestörte myofibrilläre Architektur. Enzymhistochemisch imponierte neben einer reduzierten Differenzierbarkeit der beiden Hauptfasertypen eine mäßiggradige, die Altersnorm übersteigende Vermehrung mitochondrialer Enzymaktivitäten. Im Semidünnschnitt gelangten geringgradig ausgeprägte osmiophile Ablagerungen zur Darstellung.

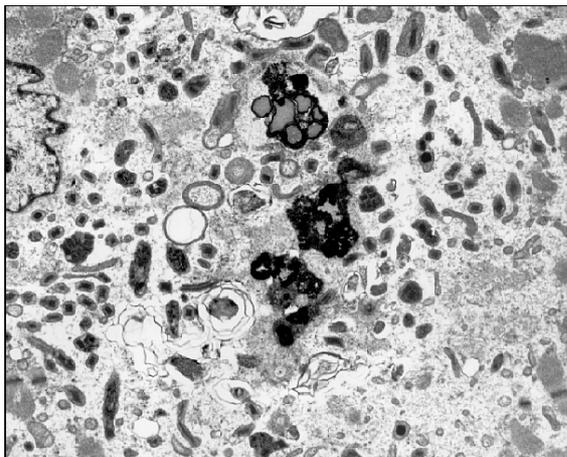


Abb. 1: Elektronenmikroskopischer Ausschnitt einer quergeschnittenen Muskelfaser mit Nachweis vermehrter Mitochondrien.

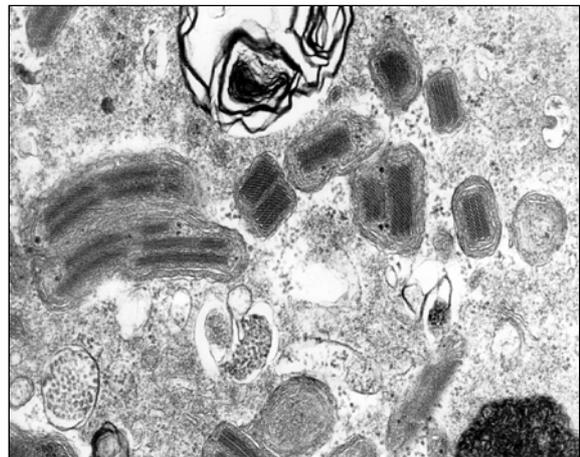


Abb. 2: Elektronenmikroskopischer Ausschnitt einer quergeschnittenen Muskelfaser mit Darstellung parakristalliner Einschlüsse.

Zur weiteren Differenzierung wurden nachfolgend am Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München elektronenmikroskopische Untersuchungen vorgenommen. Feinstrukturell fanden sich in zahlreichen Muskelfasern vermehrte und zum Teil erheblich vergrößerte Mitochondrien (Abb. 1), in denen immer wieder strukturelle Veränderungen in Form kristalliner Einschlüsse bzw. lamellär geschichteter Cristae nachzuweisen waren (Abb. 2), so daß aufgrund dieser Veränderungen die Diagnose einer mitochondrialen Myopathie gestellt werden konnte.

Diese Diagnose erfuhr durch die spätere biochemische Messung einer über dem Referenzbereich liegenden Zitratsynthase-Aktivität eine indirekte Bestätigung, wenngleich die Messung der Atmungskettenkomplexe I bis IV keine Hinweise für einen entsprechenden Defekt erbrachten, auch der muskuläre Carnitingehalt lag innerhalb des Referenzbereichs.

4.1.2. Zweite Biopsie im dreizehnten Lebensjahr

Lichtmikroskopische Untersuchungen

HE: Muskelparenchym aus vorwiegend polygonal bzw. rundlich konfigurierten Fasern mit pathologischem Kaliberspektrum von 5 - 130 μm . Neben zahlreichen normalkalibrigen und disseminiert nachweisbaren teilatrophischen bzw. atrophischen Fasern vermehrt hypertrophische Fasern. Gering- bis mäßiggradige Vermehrung der Muskelfasern mit zentralständigen Kernen. In einzelnen Fasern Spaltbildungen. Keine eindeutigen endomysialen bzw. perivaskulären entzündlichen Infiltrate. Disseminiert geringgradige interstitielle Bindegewebsvermehrung, keine Fettvakatuwucherung. An einer Stelle Anschnitt einer Muskelspindel.

myofibrilläre ATPase (pH 9,4/4,6/4,2): Keine enzymhistochemische Differenzierung der histochemischen Hauptfasertypen möglich; alle Fasern gleichartig, z.T. unregelmäßig angefärbt im Sinne einer Typ-I-Uniformität.

NADH/SDH: In zahlreichen Muskelfasern überwiegend zentral, seltener auch konzentrisch gelegene "core"-Strukturen. Einzelne "cores" von dunkler gefärbtem Randsaum umgeben, andere unscharf begrenzt. Keine eindeutige Vermehrung sarkoplasmatischer bzw. mitochondrialer Enzymaktivitäten (Abb. 3, S. 35).

PAS/Ölrot O: In sehr wenigen Fasern unregelmäßige Glykogenverteilung bzw. zentral gelegene, rundliche Areale verminderter bzw. fehlender Anfärbung („central cores“). Keine pathologische Glykogen- bzw. Lipidspeicherung.

modifizierte. Trichrom-Färbung nach GOMORI: Keine neuen Aspekte.

saure Phosphatase: Keine Vermehrung lysosomaler Enzymaktivitäten.

BEURTEILUNG: Die Befunde entsprechen einem mäßiggradig ausgeprägten myopathischen Gewebssyndrom, bei dem neben der Vermehrung interner Kerne insbesondere das pathologische Faserkaliberspektrum auffällt. Nach den enzymhistochemischen Reaktionen lassen sich darüber hinaus neben dem Fehlen von Muskelfasern vom histochemischen Typ II (Typ-I-Uniformität) zahlreiche, zumeist zentral gelegene "cores" nachweisen, die insgesamt für das Vorliegen einer Central-core-Myopathie sprechen. Keine direkten Hinweise für einen primär neurogenen oder entzündlichen Prozeß.

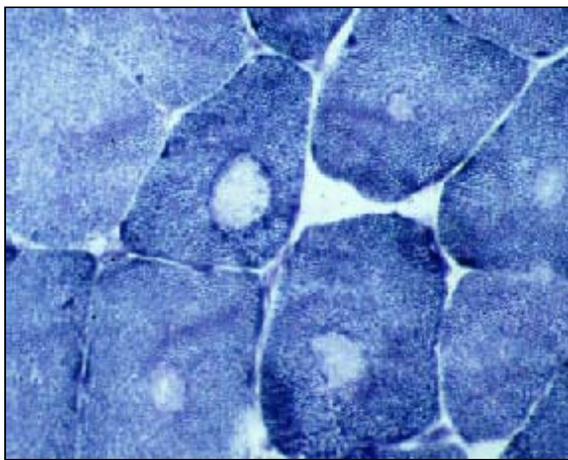


Abb. 3 (Kryostatschnitt / NADH):
Quergeschnittene Muskulatur mit Nachweis von
„central cores“ in mehreren Fasern

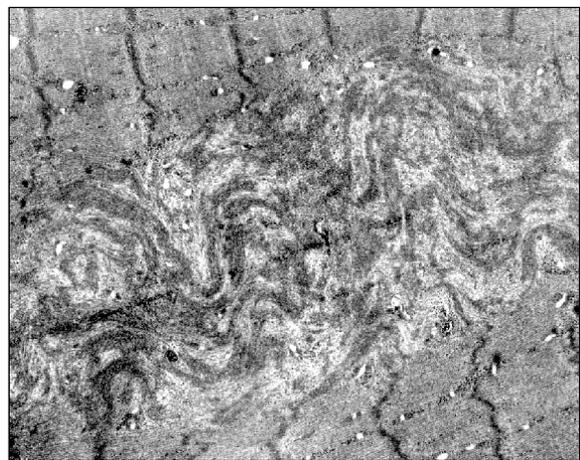


Abb. 4: Elektronenmikroskopischer Ausschnitt
einer quergeschnittenen Muskelfaser mit
zentraler myofibrillärer Texturstörung.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Wie bereits lichtmikroskopisch sichtbar, finden sich neben myopathischen Veränderungen in zahlreichen Muskelfasern ausgeprägte, zumeist zentral gelegene myofibrilläre Störungen mit Aufhebung der Sarkomerstruktur (Abb. 4). Kein Hinweis auf pathologische Einschlüsse oder andere Strukturveränderungen. Keine numerischen oder strukturellen mitochondrialen Abnormitäten. Zusammenfassend entsprechen die Befunde einem ausgeprägten myopathischen Reaktionsmuster und sind vereinbar mit einer Central-core-Myopathie.

4.1.3. Biopsie der Mutter

Die histologische Aufarbeitung einer aus dem linken M. biceps brachii entnommenen Muskelbiopsie ergab ein ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit einem pathologischen Kaliberspektrum von 5 bis 260 μm , disseminierten atrophischen und riesigen hypertrophischen Muskelfasern, Spaltbildungen sowie einer ausgeprägten Vermehrung interner Kerne (Abb. 5). Nach den verschiedenen enzymhistochemischen Reaktionen waren zahlreiche, sowohl strukturierte wie auch unstrukturierte „cores“ nachweisbar (Abb. 6).

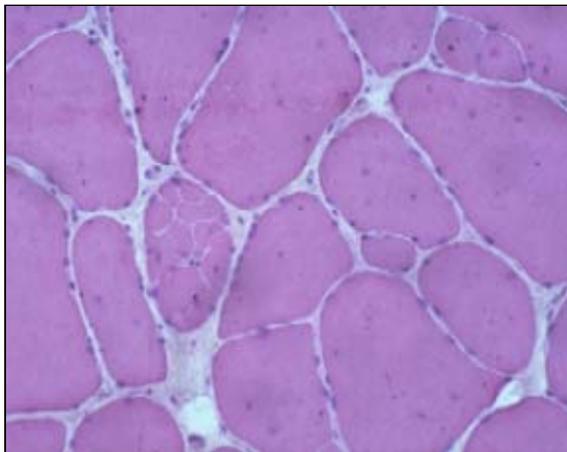


Abb. 5 (Kryostatschnitt / HE):
Quergeschnittene Muskulatur mit Nachweis
ausgeprägter myopathischer Veränderungen.

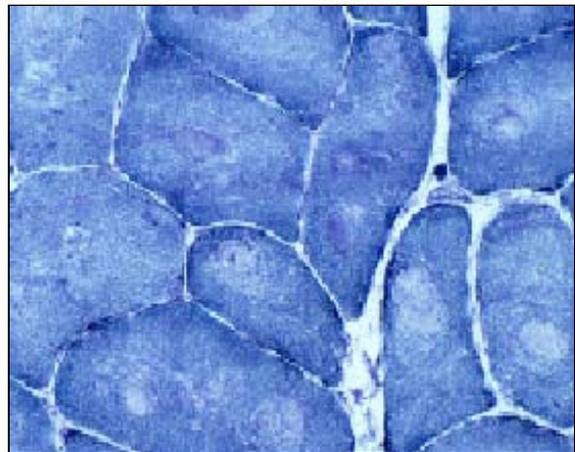


Abb. 6 (Kryostatschnitt / NADH):
Quergeschnittene Muskulatur mit Nachweis von
„central cores“ in mehreren Fasern.

Auch bei der Mutter gelang die Bestätigung einer CCM durch die ultrastrukturelle Untersuchung mit Darstellung zentraler Störungen der myofibrillären Textur in mehreren Fasern.

4.2. Molekulargenetische Untersuchungen

Die Untersuchungen auf die mit einer CCM assoziierten bekannten Mutationen des Ryanodinrezeptor-Gens an den Aminosäure-Positionen Arg163Cys, Ile403Met, Tyr522Ser, Arg2163His, Arg2436His, Arg2436Leu und Ile4898Thr ergaben beim Patienten und seiner Mutter negative Befunde.

5. DISKUSSION

Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurde aufgrund von zwei im Abstand von zehn Jahren entnommenen Muskelbiopsien zunächst die Diagnose einer MM, später dann die Diagnose einer CCM gestellt, zwei Diagnosen, die zunächst unvereinbar erscheinen.

5.1. Plausibilität der inkonsistent erscheinenden Diagnosen

Als mitochondriale Myopathien werden Muskelerkrankungen bezeichnet, die auf einem nachgewiesenen oder vermuteten Defekt des mitochondrialen Stoffwechsels beruhen und klinisch, myohistologisch, biochemisch bzw. genetisch charakterisiert werden können (Bindoff et al. 1997). Im Falle des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Knaben waren die bei den Untersuchungen im dritten Lebensjahr erhobenen klinischen Befunde mit generalisiert verschmächtigter Muskulatur, proximal betonter Muskelschwäche und positivem Gowers-Zeichen bei Myopathie-verdächtigem EMG mit einer Muskelerkrankung vereinbar. Die Diagnose einer MM basierte zu diesem Zeitpunkt auf dem elektronenmikroskopischen Nachweis einer Vermehrung und strukturellen Aberration der Mitochondrien in der Muskelbiopsie. Myohistologische Hinweise für das Vorliegen einer CCM fanden sich bei dem untersuchten Knaben im Alter von zwei Jahren nicht. In Zusammenschau der zu diesem Zeitpunkt erhobenen klinisch-neurologischen Befunde mit den erneut begutachteten, damals zur Untersuchung gelangten histologischen Präparaten und ultrastrukturellen Fotos erscheint es formal richtig und reproduzierbar, die Diagnose einer MM zu stellen.

Die Diagnose einer CCM beruht auf dem myohistologischen Nachweis der die Erkrankung definierenden „central cores“ sowie einer zusätzlichen Typ-I-Muskelfaserprädominanz bei Patienten mit verzögerter statomotorischer Entwicklung, muskulärer Hypotonie und nicht-progressiver, proximal betonter Muskelschwäche (Middleton & Moser 1997). Häufig finden sich muskuloskeletale Anomalien. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Der hier präsentierte Knabe bot die genannten klinisch-neurologischen Symptome und eine ebenfalls kongenitale beidseitige Hüftdysplasie. In der insgesamt zweiten, im dreizehnten Lebensjahr entnommenen Muskelbiopsie wurden neben einer Typ-I-Faserprädominanz zahlreiche, zent-

ral gelegene „cores“ licht- und elektronenmikroskopisch nachgewiesen und beweisen damit die Richtigkeit der diagnostischen Zuordnung zu einer CCM. Vermehrungen bzw. strukturelle Veränderungen der Mitochondrien fanden sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr. Der Nachweis mit einer geringgradig ausgeprägten, nicht-progressiven Muskelerkrankung vereinbarer klinischer Symptome auch bei der Mutter des Knaben spricht im Einklang mit den auch bei ihr gefundenen, für eine CCM charakteristischen histologischen Veränderungen für die zu fordernde Heredität im Sinne eines autosomal-dominanten Erbganges und unterstützt damit zusätzlich die Richtigkeit der Diagnose. Die molekulargenetischen Untersuchungen des RyR auf die bisher bekannten sieben CCM-Mutationen erbrachte zwar negative Ergebnisse, stellt damit jedoch die Diagnose nicht in Frage, denn diese RyR-Mutationen wurden weltweit bisher lediglich in 10 Familien nachgewiesen. Aus pathophysiologischen Überlegungen wären zur klinischen bzw. myohistologischen Ausprägung einer CCM über den RyR hinaus außerdem auch Mutationen anderer Bestandteile der Muskelfaser wie z.B. des DHPR denkbar. Andere Mutationen wurden bei der Vielzahl anderer histologisch gesicherter CCM-Fälle bisher jedoch nicht gefunden (Vainzof et al. 2000). Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden nur ausgewählte, die bisher bekannten sieben CCM-Mutationen tragende Exone des insgesamt riesigen Ryanodin-Gens sequenziert. Somit bleibt für den vorliegenden Fall die Existenz einer Mutation auf einem anderen Exon dieses Gens weiter offen.

5.2. Pathogenese von „cores“ und Rolle mitochondrialer Veränderungen

Vor der Entdeckung des pathogenetischen Zusammenhanges der CCM mit Mutationen des RyR gab es verschiedene Theorien zur Entstehung von „cores“:

So vermutete eine Arbeitsgruppe aufgrund des kongenitalen Erkrankungsbeginns, daß „cores“ bereits in einem frühen Stadium der Myogenese, d.h. zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche im Rahmen einer gestörten Proteinsynthese gebildet werden (Fidziańska et al. 1984). Die Tatsache, daß Muskelfasern durch die Fusion verschiedener Myotuben entstehen, die Beobachtung, daß „cores“ die Muskelfaser in ihrer gesamten Länge durchziehen, ihre spezifische Lokalisation wie auch ihre

sich vom Rest der Faser unterscheidende sarkomerische Formation führten zu dem Schluß, daß „cores“ unterschiedlich differenzierte Myotuben repräsentieren könnten.

Andere Autoren postulierten den Einfluß neurogener oder toxischer Einflüsse und versuchten eine Erklärung durch experimentelle Daten. So konnten unstrukturierten „cores“ bzw. „targets“ entsprechende Veränderungen im Tierversuch bei Katzen (WK Engel et al. 1966, Resnick et al. 1968) bzw. Ratten durch Tenotomie (Shafiq et al. 1969, Karpati et al. 1972, Chou et al. 1981), durch fixierte Muskelverkürzung nach Immobilisation in sitzender Position (Bruce-Gregorios & Chou 1984), durch Gelenkfixation (Karpati et al. 1971) und durch lokale Tetanus-Injektionen (Mike et al. 1980, Chou et al. 1981) jeweils in Typ-I-Fasern induziert werden. Nach Organophosphat-Intoxikation (Fukuhara et al. 1977) und nach experimenteller Erhöhung des Anteils der Typ-II-Fasern durch induzierten Hyperthyreoidismus (Hall-Craggs et al. 1983) waren „cores“ sogar in Fasern beider histochemischer Haupttypen nachweisbar. Mehrere tierexperimentelle Studien führten den Nachweis, daß die Entstehung dieser artefiziell induzierten Veränderungen von der Innervation der Muskelfaser abhängt (Dubowitz 1967), denn nach gleichzeitiger Tenotomie und Neurotomie (Karpati et al. 1971, Otte et al. 1980) bzw. nach simultaner Tenotomie und Chordotomie mit Durchtrennung des Spinalmarks (Karpati et al. 1971, De Reuck et al. 1982) traten keine „cores“ bzw. „targets“ auf.

Daneben wurde auch ein Einfluß mechanischer Faktoren angenommen, denn Tenotomie-induzierte bzw. durch lokale Tetanustoxin-Injektion provozierte „core“-Formationen waren nur solange nachzuweisen, wie die Sehnenläsion bzw. die fixierte Muskelverkürzung Bestand hatten. Nach deren Beseitigung kam es innerhalb weniger Wochen zu einer kompletten Restitution (Baker & Hall-Craggs 1980, Mike et al. 1980).

Erst seit den 90iger Jahren ist bekannt, daß Mutationen am RyR zu dessen Konformitätsänderung mit auch im Ruhezustand resultierendem unvollständigen Kanalverschluß und vermehrten Kalziumausstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum führen (Mickelson & Louis 1996). Die Folge ist eine erhöhte Kalziumkonzentration im Zytosol (Tong et al. 1997/99) und damit eine Dysregulation der für die Muskelfaser funktionell und strukturell lebenswichtigen Kalziumhomöostase (Loke & MacLennan

1998). Die hierdurch gestörte elektromechanische Kopplung resultiert klinisch vornehmlich in einer Muskelschwäche.

Alle molekulargenetisch gesicherten CCM-Fälle wiesen pathogenetische Mutationen des RyR auf dem Chromosom 19 auf, andere, eine CCM verursachende Mutationen abseits dieses Genlokus wurden bisher nicht gefunden (McCarthy et al. 2000, Vainzof et al. 2000). Aufgrund ihrer uniformen myohistologischen Befunde erscheint es somit legitim, auch bei CCM-Fällen wie dem vorliegenden einen Defekt des RyR zu diskutieren, bei denen die molekulargenetische Suche nach einer dieser bisher sieben bekannten Mutationen ein negatives Ergebnis erbrachte. Die einzelnen RyR-Mutationen unterscheiden sich im Ausmaß ihrer jeweiligen Kalzium-Permeabilität (MacLennan 2000). Bei einigen RyR-Mutationen bewirkt die gestörte Kalziumregulation eine muskuläre Hypertrophie und führt zu einer erhöhten MHS, während sie in anderen Fällen eine myofibrilläre Desorganisation im Sinne der Entstehung von „cores“ zur Folge hat. Daneben gibt es RyR-Mutationen, die bei ein und demselben Individuum zu beiden genannten Zuständen bzw. in derselben Familie bei verschiedenen Genträgern entweder zum ersten oder zum zweiten Phänotyp führen können.

Die Folgen einer RyR-Mutation hängen somit offenbar vom Vermögen der Muskelfaser ab, ihre Kalziumhomöostase aufrecht zu erhalten (MacLennan 2000). Nach bisherigem Verständnis stehen der Muskelfaser hierzu insgesamt vier verschiedene Systeme zur Verfügung, SERCA, PMCA, NCE und Mitochondrien (Carafoli 1987, Grover & Khan 1992, MacLennan & Phillips 1995).

Die SERCA sind in der Membran des freien, d.h. nicht-junktionalen und ubiquitär in der Faser verteilten sarkoplasmatischen Retikulums lokalisiert. Die beiden Hauptfasertypen des Skelettmuskels besitzen unterschiedliche SERCA-Isoformen (Burk et al. 1989, Loukianov et al. 1998): die auch als langsame Muskelfasern bezeichneten Typ-I-Fasern enthalten wie auch der Herzmuskel und die glatte Muskulatur SERCA2a (Guntjeski-Hamblin et al. 1988, Lytton et al. 1988), während in den schnellen Typ-II-Fasern neonatal vor allem SERCA1b vorkommen, die mit zunehmendem Lebensalter durch SERCA1a ersetzt werden (Brandl et al. 1987). Die SERCA halten als spezialisierte ATP-abhängige Kalziumpumpen den physiologischen Gradienten zwischen dem sarkoplasmatischen Retikulum mit seiner im Vergleich zum Zytosol drei-

bis viermal höheren Kalziumkonzentration aufrecht und sorgen dafür, daß freies Kalzium bei erhöhter Konzentration im Zytosol zum Schutze der Muskelfaser sofort aktiv in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt wird (Meldolesi & Pozzan 1998). Unter physiologischen Bedingungen reicht die Aktivität der SERCA zur Regulation der Kalziumhomöostase aus, erst bei erhöhter intrazellulärer Kalziumkonzentration gewinnen auch die anderen Mechanismen an Bedeutung (Loke & MacLennan 1998, Missiaen et al. 2000).

PMCA und NCE sind am Sarkolemm verankert, d.h. in der Peripherie der Muskelfaser lokalisiert. Sie können vermehrtes zytosolisches Kalzium von dort aus aktiv in den Extrazellulärraum transportieren. Während die PMCA eine höhere Bindungsaffinität zu Kalzium aufweisen, zeichnen sich die NCE bei erhöhten zytosolischen Kalziumkonzentrationen durch vergleichsweise höhere Aktivität aus und nehmen somit in Muskelfasern mit RyR-Mutationen an Bedeutung zu (Loke & MacLennan 1998).

Die innerhalb der Muskelfaser vornehmlich in der Umgebung der kontraktilen Filamente befindlichen Mitochondrien sind in eingeschränktem Ausmaß in der Lage, Kalzium aufzunehmen und zu speichern (Carafoli & Lehninger 1971, Rizzuto et al. 1993, Gunter et al. 1994, Sparagna et al. 1995, Pozzan & Rizzuto 2000), bewirken jedoch bei Überschreiten einer kritischen Kalziumkonzentration ihre eigene Zerstörung (Wrogemann & Pena 1976, McCormack et al. 1990). Auch in anderen Geweben konnte bei erhöhter zytoplasmatischer Kalziumkonzentration eine erhöhte Konzentration von Mitochondrien-gespeichertem Kalzium nachgewiesen werden (Wendt-Gallitelli & Isenberg 1989, Hoek et al. 1997).

In der Peripherie der Muskelfaser reicht die Aktivität der genannten vier Regulatoren aus, auch auf die durch Mutationen des RyR erhöhten zytosolischen Kalziumkonzentrationen ausreichend Einfluß zu nehmen. Die Faserperipherie ist und bleibt funktionell wie auch morphologisch intakt (Loke & MacLennan 1998).

Im Faserzentrum ist die Kalziumhomöostase allein von SERCA und Mitochondrien abhängig, PMCA und NCE fehlen hier. In dem Maße jedoch, in dem die Mitochondrien der Muskelfaser vornehmlich als Kalziumspeicher fungieren, können sie ihrer eigentlichen Aufgabe, die für die Kontraktion der Muskelfaser benötigte Energie

durch oxidative Phosphorylierung bereit zu stellen, nicht mehr in ausreichender Weise nachkommen. Es resultiert ein ATP-Mangel und damit ein Mißverhältnis zwischen benötigter und tatsächlich bereitgestellter Energie.

Die Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels bei mitochondrialen Myopathien sind durch Mutationen des mitochondrialen bzw. nukleären Genoms verursacht (Bindoff et al. 1997). Myohistologischer Ausdruck der Versuche der betroffenen Muskelfasern, ihr energetisches Defizit auszugleichen, sind die licht- und elektronenmikroskopisch sichtbaren numerischen bzw. strukturellen Mitochondrienaberrationen (Bindoff et al. 1997, Romero et al. 1999). Aus dem Gesagten ergibt sich, daß man auch bei der CCM zumindestens innerhalb einer zeitlich begrenzten Krankheitsphase davon ausgehen muß, daß es zur kompensatorischen Vermehrung der Mitochondrien bzw. zu strukturellen Veränderungen kommen kann, womit die betroffenen Muskelfasern das Mißverhältnis zwischen Energiebedarf und ATP-Produktion auszugleichen versuchen.

Diese pathophysiologisch begründete Annahme wird durch den vorliegenden Fall unterstützt: Bei dem hier charakterisierten Patienten war im Alter von zwei Jahren noch die Diagnose einer Mitochondriopathie gestellt worden, nachdem eine Muskelbiopsie numerische bzw. strukturelle Mitochondrienveränderungen gezeigt hatte. Deshalb darf der Schluß gezogen werden, daß der in der vorliegenden Arbeit demonstrierte Fall dieses, offenbar zeitlich begrenzte Krankheitsstadium der CCM repräsentiert.

Ausgeprägte numerische bzw. strukturelle Mitochondrienveränderungen, welche diese Hypothese zusätzlich stützen könnten, wurden bei der CCM bis dato lediglich in einem Fall beschrieben (Radu et al. 1977). Die Autoren berichteten über einen 24jährigen CCM-Patienten mit einer Typ-I-Faserprädominanz, in dessen Muskelbiopsie neben „klassischen“ strukturierten bzw. unstrukturierten, exklusiv in Typ-I-Fasern nachweisbaren „cores“ zusätzlich sogenannte „reversed cores“ in Muskelfasern des histochemischen Typ II nachweisbar waren. Als solche wurden Areale im Faserzentrum mit ausgeprägter Agglomeration normal konfigurierter Mitochondrien und im Vergleich zu den „klassischen“ „cores“ entsprechend inverser Reaktion der oxidativen Enzyme benannt. Unter der Annahme eines zugrunde liegenden neurona-

len Einflusses wurde spekuliert, daß diese Veränderungen den Beginn der Entstehung einer „core“-Formation in einer primär dem Typ II zuzuordnenden Faser repräsentieren könnten in dem Sinne, daß die Peripherie der Faser bereits dem Typ I, deren Zentrum jedoch noch dem Typ II entspräche. Erst zu einem späteren Zeitpunkt würden die zentral angesammelten Mitochondrien ebenfalls in den Randbereich der nunmehr vollständig als Typ-I-Faser anzusprechenden Muskelfaser wandern (Radu et al. 1977). Bei diesen lediglich in einer Arbeit beschriebenen „reversed cores“ könnte es sich tatsächlich um Ansammlungen kompensatorisch vermehrter, Kalzium-speichernder bzw. primär der Kalziumhomöostase dienender Mitochondrien gehandelt haben. Diese Biopsie könnte somit einen in der Pathogenese der CCM etwas späteren Zeitpunkt als die Erstbiopsie des vorliegenden Patienten im Alter von zwei Jahren repräsentieren, bei dem die Mitochondrien noch weitgehend „ubiquitär“, also sowohl in der Mitte als auch in der Peripherie der betroffenen Fasern vermehrt sind, während bei dem erwachsenen CCM-Patienten - möglicherweise wegen einer im Vergleich gesteigerten bzw. „aufregulierten“ Aktivität von PMCA bzw. NCE - mitochondriale Veränderungen am Rande der Muskelfasern fehlen. Der scheinbare Widerspruch, daß der eine „Krankheitszeitpunkt“ bei einem zweijährigen, eine pathophysiologisch möglicherweise nur kurzzeitig spätere Situation dagegen bei einem jungen Erwachsenen von 24 Jahren gesehen wurde, wäre mit einem durch verschiedenen RyR-Mutationen definierten unterschiedlichen zeitlichen, qualitativen und quantitativen Ausmaß von Kalziumdysregulation bzw. -kompensation gut erklärbar.

Bezogen auf die Pathogenese von „cores“ und den Verlauf der CCM darf zusammenfassend davon ausgegangen werden, daß der Krankheitsbeginn funktionell durch eine in Ausmaß und Zeitdauer von der zugrundeliegenden RyR-Mutation definierten Phase der gesteigerten Kalziumregulation gekennzeichnet ist, in der myohistologisch formal wie eine MM aussehende mitochondriale Veränderungen im Vordergrund stehen können.

In Bezug auf die gesamte Muskelfaser dürften - wie beschrieben - die Dauer dieser Krankheitsphase und die resultierende klinische Symptomatik vom Ausmaß der Kalziumdysregulation und der Fähigkeit der genannten Regulatoren abhängen, die Kalziumhomöostase aufrecht zu erhalten. Limitierender Faktor in diesem System sind die Mitochondrien, deren funktionelle und strukturelle Labilität im Vergleich mit den

SERCA sowie den innerhalb der Muskelfaser günstiger lokalisierten PMCA und NCE am größten ist (MacLennan 2000). Den Mitochondrien ist eine Kalziumspeicherung nur in begrenztem Ausmaß möglich, wird ein kritischer Punkt überschritten, gehen sie zugrunde (Wrogemann & Pena 1976).

Da - wie bereits dargelegt - die Aktivität von PMCA und NCE auch unter den pathologischen Bedingungen einer RyR-Mutation ausreicht, die Faserperipherie vor den Folgen einer dauerhaften Kalziumdysregulation zu schützen, sind die beschriebenen Folgen eines Mitochondrienuntergangs einzig für das Zentrum der Muskelfaser relevant und führen hier zu den die Erkrankung definierenden „cores“ (Loke & MacLennan 1998), die Mitochondrien-freie Areale innerhalb der Muskelfaser darstellen.

Außer den Mitochondrien wirken in der Fasermittte auch die SERCA der erhöhten zytosolischen Kalziumkonzentration entgegen. Gehen die Mitochondrien hier zugrunde, sind die SERCA allein beansprucht. Dies könnte Befunde erklären, die in „cores“ eine Vermehrung strukturell veränderten sarkoplasmatischen Retikulums im Faserzentrum beschrieben (Hayashi et al. 1989), als deren Ursache eine kompensatorische Aktivierung vermutet wurde (Loke & MacLennan 1998).

Neben dem Fehlen von Mitochondrien und dem Nachweis veränderter Membransysteme sind „cores“ zusätzlich durch Desorganisationen myofibrillären Materials im Muskelfaserzentrum charakterisiert. Dieses Phänomen wäre ebenfalls durch eine veränderte Kalziumhomöostase erklärbar. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß die zytosolische Kalziumkonzentration im Sinne eines „second messenger“-Systems die Organisation des räumlichen Arrangements der Myofilamente beeinflusst und bei einer erhöhten Kalziumkonzentration infolge von Wechselwirkungen mit dem A-Band Veränderungen der Sarkomerstruktur provoziert (Ferrari et al. 1996/98). Bei Mäusen mit einer Mutation des RyR kam es zur Degeneration der Muskelfasern und zu einer Störung der elektromechanischen Kopplung (Takehima et al. 1994). Diese Umstände tragen nicht nur mit zur Erklärung von Entstehung und Struktur von „cores“ bei, sondern dürften auch die im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehende Muskelschwäche begünstigen bzw. unterhalten. Interessanterweise führte - ebenfalls im Tierversuch - muskuläre Aktivität zu einer Wiederherstellung der Kalziumhomöostase in jenen „core“-haltigen Muskelfasern, so daß sich auch die „cores“

zurückbildeten (Ferrari et al. 1996/98). Dies könnte die pathophysiologische Bestätigung liefern für die bereits früher berichtete Besserung der Symptomatik bei einem CCM-Patienten nach körperlichem Training (Hagberg et al. 1980). Als therapeutische Konsequenz dieser Beobachtung sollte CCM-Patienten zur symptomatischen Behandlung körperliche Aktivität empfohlen werden.

Trotz der Seltenheit des Krankheitsbildes bleibt die Frage, warum Beobachtungen wie beim in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Patienten nicht bereits bei anderen, früheren Untersuchungen von CCM-Muskelbiopsien gemacht werden konnten. Hierfür gibt es mehrere mögliche Erklärungen:

Eine Muskelbiopsie stellt aus diagnostischer Sicht eine „Momentaufnahme“ dar und bildet nur den Zustand zum Biopsiezeitpunkt ab. Ist die Dauer eines solchen Zustands zeitlich begrenzt, kann sein Nachweis leicht entgehen.

Für den hiervon Betroffenen kann eine Muskelbiopsie einen erheblichen Eingriff bedeuten, der zudem im Kindesalter vorwiegend in Intubationsnarkose durchgeführt wird. Auch aus eigener Erfahrung mit vornehmlich erwachsenen Patienten darf deshalb angenommen werden, daß die Indikation zu einer Muskelbiopsie erst recht im frühesten bzw. frühen Kindesalter und unter Berücksichtigung einer wie im Rahmen der CCM zumeist nur geringgradig ausgeprägten Symptomatik in der überwiegenden Zahl der Fälle mit sehr großer Zurückhaltung gestellt wird.

Kann andererseits bei einem klinisch auffälligen Patienten aufgrund einer tatsächlich durchgeführten Muskelbiopsie die Diagnose einer die konkrete Symptomatik erklärenden MM gestellt werden - und diese kann klinisch durchaus einer CCM ähneln - ergibt sich in den wenigsten Fällen in späterem Lebensalter die Indikation zu einer zweiten Gewebeentnahme.

Konsequent weitergedacht würde dies bedeuten, daß sich zumindest hinter einem Teil der im Kleinkindalter aufgrund myohistologischer Befunde gestellten Diagnosen einer Mitochondriopathie tatsächlich eine CCM verbergen könnte. Für die Diagnostik der CCM führt dies zu der Schlußfolgerung, daß der fehlende Nachweis von zentralen „cores“ in einer (früh-)kindlichen Muskelbiopsie diese Diagnose nicht ausschließt.

5.3. Verhältnis von „cores“ zu Lebensalter und klinischer Symptomatik

In verschiedenen Untersuchungen konnten zentral gelegene „cores“ bei CCM-Patienten im Alter von 3 Monaten (Manzur et al. 1998) bis 73 Jahren (Denborough et al. 1973) nachgewiesen werden. Bereits früher wurde die Hypothese aufgestellt, „cores“ würden keine primäre, d.h. kongenital vorhandene Strukturanomalie repräsentieren, sondern sich vielmehr erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln (Morghan-Hughes et al. 1973, Brett et al. 1974). Der Beweis für diese Behauptung blieb bisher aus, d.h. CCM-Patienten, bei denen der Nachweis von „cores“ erst in einer zweiten Muskelbiopsie nach einer ersten Gewebeentnahme mit anderer Diagnose gelang, wurden bisher noch nicht beschrieben. Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Knabe stellt diesbezüglich weltweit den ersten Fall dar. Bei ihm fanden sich „cores“ erst in einer im dreizehnten Lebensjahr aus dem M. biceps brachii entnommenen Gewebeprobe, nachdem eine im Alter von zwei Jahren aus dem M. quadriceps femoris entnommene Muskelbiopsie noch keine eindeutigen myofibrillären Veränderungen gezeigt hatte.

Aus dem Vergleich mit anderen hereditären CCM-Patienten, die im Krankheitsverlauf zweimal biopsiert wurden, wie auch aus dem Vergleich mit anderen kindlichen CCM-Fällen, die zeitgleich mit einem ebenfalls betroffenen Elternteil untersucht wurden, wird deutlich, daß dieser Fall geeignet ist, allgemeine Aussagen über die zeitliche Entwicklung von „cores“ und über die Beziehung von „cores“ zur klinischen Symptomatik abzuleiten und dadurch die Erkenntnisse über Pathogenese und Verlauf der CCM zu erweitern.

Histologische Verlaufsuntersuchungen liegen bis dato lediglich von vier CCM-Patienten vor, bei denen neben einer typischen klinischen Symptomatik in zwei im Abstand von Monaten bzw. Jahren entnommenen Muskelbiopsien jeweils „cores“ nachweisbar waren (Dubowitz 1970 und Dubowitz & Roy 1980, Telerman-Toppet et al. 1973, Patterson et al. 1979, WK Engel et al. 1961a und Lamont et al. 1998):

Tabelle 3: Anteil der „core“-haltigen Muskelfasern und Anteil der Typ-I-Muskelfasern bei CCM-Patienten im Krankheitsverlauf

ERSTBIOPSIE							
Nr	Alter (in J)	Geschlecht	Symptomatik (Dauer)	Muskel	Cores (in %)	T-I-F (in %)	Referenz
1	19	♂	kongenital	BB QF	100 100	? ?	WK Engel 1961 a
2	4	♂	ca. 2 Jahre	QF	2,5	67	Dubowitz 1970
3	48	♀	6 Jahre	GC	90	90	Teleman-T. 1973
4	50	♂	12 Monate	QF	93	60	Patterson 1979
5	2	♂	kongenital	QF	0	n.b.	vorliegende Arbeit
ZWEITBIOPSIE							
Nr.	Alter (in J.)	Progression	Zeitintervall	Muskel	Cores (in %)	T-I-F (in %)	Referenz
1	55	langsam	36 Jahre	BB QF	100 100	100 100	Lamont 1998
2	16	nein	12 Jahre	?	100	100	Dubowitz 1980
3	49	nein	14 Monate	BB	70	79	Teleman-T. 1973
4	52	ausgeprägt	18 Monate	QF	63	96	Patterson 1979
5	12	nein	10 Jahre	BB	50	100	vorliegende Arbeit
Legende: T-I-F = Anteil der Typ-I-Muskelfasern BB = M. biceps brachii QF = M. quadriceps femoris (Vastus lateralis oder Rectus femoris) GC = M. gastrocnemius n.b. = nicht beurteilbar							

Über die in Tabelle 3 präsentierten und um die entsprechenden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergänzten wichtigsten Daten dieser Untersuchungen hinaus berichteten Bethlem et al. über die Verlaufsuntersuchungen von Betroffenen aus drei Generationen einer Familie (Bethlem et al. 1966 und 1978). Nachdem in den Erstbiopsien jeweils die Diagnose einer CCM gestellt werden konnte, gingen 10 Jahre später die myohistologischen Befunde durch den gemeinsamen Nachweis von „cores“ und

„rods“ über die Diagnose einer „reinen“ CCM hinaus und wurden deshalb in Tabelle 3 nicht berücksichtigt.

Aus diesen intraindividuellen Verlaufsuntersuchungen lassen sich für die CCM folgende vorläufige Schlußfolgerungen ableiten:

Die beiden Fälle mit infantilem Beginn der Symptomatik legen die Vermutung nahe, daß „cores“ nicht – wie bei der Krankheitsbezeichnung „kongenitale Myopathie“ zu vermuten – bereits bei Geburt vorhanden sind, sondern daß sie sich erst in jungem Lebensalter, d.h. im ersten, möglicherweise auch im zweiten Lebensjahrzehnt, entwickeln. Zwischen dem Ausmaß der klinischen Symptomatik und den myohistologischen Veränderungen scheint in dieser Krankheitsphase allenfalls ein qualitativer, jedoch kein eindeutiger quantitativer Zusammenhang zu bestehen. Im weiteren Krankheitsverlauf, wahrscheinlich ab dem zweiten Lebensjahrzehnt, scheinen sowohl der Anteil an „cores“ in Typ-I-Fasern als auch die Typ-I-Prädominanz bis hin zu einer Typ-I-Uniformität zuzunehmen, auch dies offenbar ohne direkte Relation zur Klinik. Zusammengefaßt bedeutet dies, wie der in der vorliegenden Arbeit präsentierte Fall zeigt, daß der fehlende Nachweis von „cores“ in der Muskelbiopsie eines Kindes mit typischer klinischer Symptomatik die Diagnose einer CCM nicht ausschließt. Eine ähnliche Abhängigkeit der myohistologischen Veränderungen vom Lebensalter wurde auch bei einzelnen Patienten mit anderen, bisher ebenfalls als kongenitale Myopathien bezeichneten Muskelerkrankungen wie der kongenitalen Fasertypen-Disproportion (Bartholomeus et al. 2000) und der zentronukleären Myopathie (Lo et al. 1990, van der Ven et al. 1991) nachgewiesen.

Anders verhält es sich offenbar bei CCM-Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter. Hier scheint die Ausprägung der myohistologischen Veränderungen in einem direkteren Zusammenhang mit der individuellen klinischen Symptomatik stehen zu können. Der Vergleich der im erstbiopsierten distalen Fußmuskel eines 48jährigen Mannes mit sechsjähriger Anamnese distaler Beinpareesen stärker nachweisbaren Veränderungen mit den geringgradigeren Auffälligkeiten in einem nach mehreren Jahren untersuchten und klinisch weniger betroffenen proximalen Arm-muskel legt diese Annahme nahe (Telerman-Toppet et al. 1973). Ein anderer Fall führt zunächst zu der Schlußfolgerung, der Anteil an „cores“ in einem Muskel nehme

ab (Patterson et al. 1979). Formal ist dies eine richtige Aussage; dieser Fall verdeutlicht jedoch, daß man bei Beurteilung des Anteils an „cores“ in jedem Falle auch das Ausmaß der Typ-I-Prädominanz berücksichtigen muß. Legt man den prozentualen Angaben nämlich absolute Zahlen zugrunde, zeigt sich, daß sich hinter einer relativen Abnahme des Anteils an „cores“ tatsächlich eine leichte Zunahme verbergen kann: Bei Zugrundelegung von n=1000 Muskelfasern entsprechen 93% „core“-haltige Muskelfasern von insgesamt 60% Typ-I-Fasern einer absoluten Zahl von n=558 Typ-I-Fasern mit „cores“, während 63% Typ-I-Fasern mit „cores“ bei einer Faserprädominanz von 96% einer Gesamtzahl von n=605 und damit insgesamt einer Zunahme um 47 „core“-haltige Muskelfasern (= 4,7%) gleichkommt!

Die Altersabhängigkeit des Ausmaßes von „cores“ zeigt sich auch an anderen Beispielen: Eine Untersuchung zweier zum selben Zeitpunkt aus unterschiedlichen proximalen Extremitätenmuskeln eines 10jährigen Mädchens entnommener Muskelbiopsien ergab ein unterschiedliches Ausmaß an „cores“, diese waren im M. biceps brachii in 30 % aller Muskelfasern, im M. rectus femoris nur in 2 % der Fasern nachweisbar (Chen et al. 1996). Bei erwachsenen CCM-Patienten konnten dagegen in den jeweils zum selben Zeitpunkt untersuchten proximalen Arm- bzw. Beinmuskeln in allen Muskelfasern „cores“ nachgewiesen werden (WK Engel et al. 1961a, De Giacomo et al. 1971, Lamont et al. 1998). Unter Berücksichtigung der Ausführungen zur Pathogenese von „cores“ liesse sich hieraus ableiten, daß bei Kindern mit manifester CCM unabhängig von der klinischen Symptomatik offenbar ein unterschiedliches Ausmaß von „cores“ in verschiedenen Muskeln vorliegen kann, je nachdem, in welcher Phase der Kalziumdysregulation sich der betreffende Muskel befindet. Bei Erwachsenen mit kongenitalem bzw. infantilem Krankheitsbeginn muß dagegen eher von einem in allen Muskeln ähnlichen Anteil an „cores“ ausgegangen werden, unabhängig von der klinischen Symptomatik. Bei Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter scheinen dagegen „cores“ in unterschiedlichen Muskeln ungleich ausgeprägt zu sein, wie die Beispiele zweier im Verlauf biopsierter Männer nahelegen (Tellerman-Toppet et al. 1973, Patterson et al. 1979). Ob es sich dabei ebenfalls um ein vorübergehendes Phänomen handelt und „cores“ nach einer bestimmten Krankheitsdauer ebenfalls in allen Muskeln in vergleichbarem Ausmaß nachweisbar sein können, kann mangels vorliegender Studien nur spekuliert werden. Für die Beurteilung von Verlaufsbiopsien lassen die Ergebnisse den Schluß zu, daß zumindest bei

kindlichen CCM-Patienten eine histologische Beurteilung des Auftretens von „cores“ offenbar nur bei Vergleich desselben Muskels verwertbare Ergebnisse zu liefern scheint. Zu diskutieren wäre auch, ob die klinische Betonung der im Vordergrund der Symptomatik stehenden Muskelschwäche in den proximalen Extremitätenmuskeln im Gegensatz zu der allenfalls geringgradigen Beteiligung der durch den VII. bzw. X. Hirnnerven versorgten Gesichts- und Halsmuskeln unter Aussparung der extraokulären Muskulatur (Middleton & Moser 1997) nicht auf Unterschiede in Aufbau bzw. Funktion zwischen verschiedenen Muskeln unabhängig vom Lebensalter hinweisend sein könnte, wenngleich eine derartige Annahme untermauernde Studien bisher ebenfalls fehlen.

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich klinischer und myohistologischer Daten verschiedener Generationen von CCM-Kranken bzw. gesunder Familienangehöriger. Bei Vergleich von Gesunden und CCM-Erkrankten innerhalb einer Familie waren „cores“ auch bei einzelnen klinisch gesunden Angehörigen von CCM-Kranken zu finden (Shuaib et al. 1987), bei anderen Untersuchungen von erwachsenen Blutsverwandten kindlicher CCM-Patienten gelang dieser Nachweis nicht, statt dessen fand sich hier mehrfach eine diagnostisch unspezifische, ausgeprägte Typ-I-Prädominanz (Morghan-Hughes et al. 1973, Fukunaga et al. 1980). Beim Vergleich von CCM-Kranken verschiedener Generationen einer Familie ergeben sich die folgenden Daten, die - ergänzt um die Untersuchungsergebnisse des in der vorliegenden Arbeit präsentierten Knaben - in der Tabelle 4 aufgeführt sind (s. folgende Seite).

Bei Auswertung der Ergebnisse zeigt sich, daß - bis auf eine Ausnahme (Gonatas et al. 1965) - in den untersuchten Muskeln kindlicher CCM-Patienten weniger „cores“ nachweisbar waren als bei ihren jeweils mituntersuchten, klinisch betroffenen Eltern- teilen (Dubowitz & Roy 1970, Eng et al. 1978, Palmucci et al. 1978, Frank et al. 1980, Byrne et al. 1982, vorliegende Arbeit). Dies unterstützt die bereits nach der oben ausgeführten Auswertung der intraindividuellen Verlaufsuntersuchungen geäußerte These, daß „cores“ offenbar nicht kongenital vorhanden sind, sondern erst im Verlauf der Erkrankung, bei kongenitalem bzw. infantilem Krankheitsbeginn also in der frühen Kindheit entstehen.

Table 4: Anteil der „core“-haltigen Typ-I-Muskelfasern und Ausmaß der Typ-I-Prädominanz in Muskelbiopsien familiärer CCM-Patienten

Referenz	Patient	Alter (in J.)	Symptomatik (Dauer)	cores (%)	T-I-F (%)	Muskel
Gonatas 1965	Tochter	3,5	kongenital	95	100	GC
	Mutter	34	kongenital	50-60	100	GC
Dubowitz 1970	Sohn	4	18 Monate	2,5	66,6	QF
Dubowitz 1980		16	(nicht progr.)	100	100	?
Dubowitz 1970	Mutter	29	24 Jahre	100	100	QF
Morgan-Hughes 1973	Sohn	3	kongenital	0	92	QF
	Tochter	6	wenige Mon.	0	83	QF
	Mutter	34	seit Kindheit	45	97	BB
Isaacs 1975b	Tochter	14	kongenital	100	100	QF
	Vater	42	seit Kindheit	100	100	PB
Eng 1978	Tochter	1,66	kongenital	(viele)	(ja)	?
	Vater	?	?	75	(ja)	DE
Palmucci 1978	Tochter	11	kongenital	70	100	QF
	Vater	45	seit Kindheit	100	100	QF
Patterson 1979	Tochter	20	seit Kindheit	74	99,5	QF
		50	1 Jahr	93	60	QF
		52	(sehr progr.!)	63	96	QF
Frank 1980	Sohn	7	kongenital	65	31	QF
	Mutter	?	seit Jugend	100	76	QF
Byrne 1982	Tochter	1,5	kongenital	? (ja)	?	?
	Vater	31	27 Jahre	100	98	BB
Tojo 2000	Sohn	1,66	kongenital	0	100	BB
	Vater	27	kongenital	100	99	BB
vorliegende Arbeit	Sohn	2	kongenital	0	?	QF
		12	(nicht progr.)	50	100	BB
		44	seit Kindheit	70	100	BB

Legende: T-I-F = Anteil der Typ-I-Muskelfasern
 progr. = progredient
 Mon. = Monate
 GC = M. gastrocnemius
 QF = M. quadriceps femoris (Vastus lateralis oder Rectus femoris)
 BB = M. biceps brachii
 PB = M. peroneus brevis
 DE = M. deltoideus

Besondere Aufmerksamkeit verdienen in diesem Zusammenhang zwei Arbeiten, die neben klinisch und myohistologisch an einer CCM erkrankten Erwachsenen deren Kinder beschrieben, die zwar eine mit einer kongenitalen Myopathie wie der CCM vereinbare klinische Symptomatik, jedoch keine „cores“ in der Muskulatur aufwiesen (Morgan-Hughes et al. 1973, Tojo et al. 2000). Alle drei Fälle legen aufgrund von typischer Symptomatik und „core“-Nachweis bei einem Elternteil die Schlußfolgerung nahe, daß es sich ebenfalls um manifeste CCM-Patienten handelt, die jeweilige Muskelbiopsie - analog dem vorliegenden Fall - jedoch gewissermaßen zu „früh“ stattgefunden hat, so daß formal die histologischen Diagnosekriterien einer CCM noch nicht erfüllt waren. Die Daten stehen in Einklang mit der pathophysiologischen Grundlage, daß Entwicklung und damit auch Ausmaß und Zeitpunkt des Auftretens von „cores“ von der zugrundeliegenden RyR-Mutation und dem Grad der hierdurch verursachten Kalziumdysregulation sowie den interindividuell unterschiedlichen wirksamen Kompensationsfaktoren abhängen (MacLennan 2000). Durch entsprechende Unterschiede kann hinreichend erklärt werden, warum einerseits bereits bei einem drei Monate alten Kind „cores“ nachweisbar waren (Manzur et al. 1998), bei dem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Knaben ein solcher Nachweis mit zwei Jahren jedoch ebenso noch nicht gelang wie bei den drei erwähnten familiären Fällen.

Verschiedene Arbeiten präsentierten sowohl kindliche als auch erwachsene CCM-Patienten mit vergleichbarer, seit Geburt bestehender klinischer Symptomatik, die sich jedoch im Ausmaß des Anteils „core“-haltiger Muskelfasern teilweise deutlich unterscheiden (vgl. Tab. 2 und Tab. 3), eine andere Untersuchung beschrieb lediglich bei etwa 40 % der Personen mit „cores“ in der Muskelbiopsie eine entsprechende klinische Symptomatik (Shuaib et al. 1987). Alle diese Beobachtungen sprechen für die bereits früher geäußerte These, daß „cores“ nicht in direkter Beziehung zur klinischen Symptomatik stehen (Bethlem et al. 1971, Palmucci et al. 1978). Die bereits zitierten Kinder von CCM-Patienten mit typischen, seit Geburt bestehenden klinischen Krankheitszeichen, jedoch fehlenden „cores“ zeigen diese fehlende Relation eindrücklich auf (Morgan-Hughes et al. 1973, Tojo et al. 2000). Auch der Fall des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Knaben spricht für die Richtigkeit dieser Aussage: Eine vom Ausmaß her eher geringgradige CCM-Symptomatik war seit frühester Kindheit auffällig, ohne daß bereits in dieser Zeit - bei der Biopsie im dritten Lebensjahr - „cores“ nachgewiesen werden konnten. Bis zum Zeitpunkt der umfangrei-

chen Untersuchungen im 13. Lebensjahr bestand die Symptomatik ohne ausgeprägte Progredienz, jedoch auch vom Betroffenen selbst als solchen wahrgenommenen motorischen Behinderungen weiter. Die 44jährige Mutter des Knaben zeigte eine sehr geringgradige Ausprägung der Erkrankung. Erst auf konkrete Nachfrage und nach sorgfältiger klinischer Untersuchung fanden sich entsprechende, mit einer CCM vereinbare Symptome, welche für die Betroffene selbst bis dahin keinen Krankheitswert hatten. Myohistologisch ergibt der Vergleich von Sohn und Mutter dagegen ein mit der klinischen Symptomatik eher in umgekehrtem Verhältnis stehendes Bild: Während beim Sohn im M. biceps brachii bei Typ-I-Uniformität und insgesamt mäßiggradig ausgeprägten myopathischen Veränderungen in 50 % aller Muskelfasern „cores“ zu finden waren, wies die aus demselben Muskel der Mutter entnommene Biopsie ausgeprägte myopathische Veränderungen auf, in deren Vordergrund neben der ebenfalls zu konstatierenden Typ-I-Uniformität der Nachweis von „cores“ in 70 % aller Fasern stand.

Wenn klinische Symptomatik und Ausmaß der „cores“ bei der CCM tatsächlich keine direkte Korrelation zeigen, muß es andere Gründe geben, die eine klinisch nachweisbare Muskelschwäche noch vor dem myohistologisch nachweisbaren Auftreten von „cores“ erklären könnten. In der Tat scheinen die das klinische Bild der Erkrankung (mit-)bestimmenden proximalen Paresen nicht allein Folge des energetischen Defizits der Mitochondrien zu sein, sondern sind in ihrem gesamten Ausmaß offenbar Resultat verschiedener, zu verschiedenen Krankheitszeitpunkten allein oder gemeinsam wirkender Faktoren:

Bereits per se kann eine erhöhte zytosolische Kalziumkonzentration zu einer Störung der elektromechanischen Kopplung in der Muskelfaser und damit zu Muskelschwäche führen (Lamb et al. 1995, Favero 1999). Bei der CCM ist aufgrund der Mutationen des RyR von einer bereits kongenitalen Störung der Kalziumhomöostase auszugehen. Kann diese nicht ausreichend kompensiert werden, wäre dies eine mögliche Erklärung, warum CCM-Patienten bereits während der Schwangerschaft durch verminderte Kindsbewegungen auffallen (Shy & Magee 1956, Dubowitz & Pearse 1960, WK Engel et al. 1961a, Gonatas et al. 1965, Mrozek et al. 1970, Armstrong et al. 1971, Cohen et al. 1978, Gamble et al. 1988, Chen et al. 1996, Manzur et al. 1998) bzw. im Säuglingsalter als „floppy infant“ imponieren können (Afifi et al. 1965, Dubo-

witz & Roy 1970, Bethlem et al. 1971, Cohen 1978, Gadoth et al. 1980, Frank et al. 1980, Fidzianska et al. 1984).

Weiterhin kann angenommen werden, daß die in letzter Konsequenz zu „cores“ führenden funktionellen Veränderungen innerhalb der Muskelfaser - wieder in Abhängigkeit von der „Pathogenität“ der zugrundeliegenden RyR-Mutation - bereits mit der Myogenese beginnen. Durch die Inanspruchnahme der Mitochondrien als Kalziumregulatoren und ihren im Zentrum der betroffenen Muskelfasern durch Überlastung im Rahmen dieser Aufgabe herbeigeführten Untergang wäre vorstellbar, daß eine bereits bestehende Muskelschwäche „unterhalten“ werden bzw. zunehmen könnte. Im Falle einer zunächst ausreichenden Sicherstellung der Kalziumhomöostase träten Paresen dann erst zu einem späteren Zeitpunkt auf. Es ist außerdem bekannt, daß es durch eine erhöhte zytosolische Kalziumkonzentration zur vermehrten Aktivierung Kalzium-abhängiger Proteasen kommt, was zu Muskelatrophie und damit zu einer Verminderung der Muskelmasse führt, einem Umstand, der das Auftreten von Paresen zusätzlich begünstigen dürfte (Pette & Staron 1997). Bei Mutationen des RyR resultiert eine derartige erhöhte zytosolische Kalziumkonzentration (Tong et al. 1997/1999), was über eine entsprechende Proteasenaktivierung neben einem Teil der Muskelschwäche auch die im Rahmen des klinischen Bildes zumeist geringgradig ausgeprägten Atrophien erklären könnte.

5.4. Überlegungen zum möglichen Zusammenhang von Typ-I-Prädominanz und der Entstehung von „cores“

Skelettmuskelfasern können aufgrund mehrerer Charakteristika in verschiedene Fasertypen unterteilt werden: Morphologisch unterscheiden sich die beiden Hauptfasertypen u.a. durch die schwere und langsame Myosinkette, durch die drei Troponinuntereinheiten, durch Tropomyosin und α -Actinin, durch verschiedene Kalziumregulierende Proteine sowie durch ihren Mitochondriengehalt. Die Expression der genannten Merkmale wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst (Schiaffino & Reggiani 1996, Pette & Staron 1997, Froemming et al. 2000).

Typ-I-Fasern besitzen weniger Myofibrillen, eine langsamere MHC, die SERCA2a und sind reicher an Mitochondrien; aufgrund dessen sind sie insbesondere für lang-

same, jedoch längerwährende Muskelarbeit prädestiniert, weshalb sie auch als langsame Fasern bezeichnet werden. Die Muskelfasern vom Typ II weisen mehr kontraktile Filamente, eine schnellere MHC, die SERCA1 und vergleichsweise weniger Mitochondrien auf; sie sind zu schnellerer, jedoch nur kurzzeitiger Arbeit fähig und werden auch schnelle Fasern genannt.

Bezogen auf die Situation bei der CCM könnte allein aufgrund dieser unterschiedlichen physiologischen Voraussetzungen angenommen werden, daß Typ-I-Muskelfasern auf die pathologischen Bedingungen einer gestörten Kalziumhomöostase wesentlich besser eingestellt sein dürften als die Muskelfasern vom Typ II.

Trotz einer bereits kongenital in jedem Skelettmuskel nachweisbaren charakteristischen Verteilung der beiden Hauptfasertypen (Johnson et al. 1973, Polgar et al. 1973) ist die Skelettmuskulatur ein grundsätzlich morphologisch wie funktionell extrem dynamisches Gewebe und als solches in der Lage, molekulare Struktur und Phänotyp veränderten Bedingungen anzupassen (Pette & Staron 2000). Durch tierexperimentelle Daten und Versuche am Menschen unter physiologischen Bedingungen wurden Veränderungen der neuromuskulären Aktivität, Veränderungen der mechanischen Anforderungen an die Muskelfaser, hormonelle Einflüsse sowie Alterungsprozesse als exogene Stimuli für eine derartige Fasertypenkonversion nachgewiesen (Pette & Staron 1997). Besonders zu beachten ist in diesem Zusammenhang, daß eine verminderte ATPase-Aktivität wie auch eine verminderte Kalzium-Wiederaufnahme aus dem Zytosol in das sarkoplasmatische Retikulum zu einer Fasertypenkonversion von schnell, d.h. Typ II, zu langsam, d.h. Typ I, führte (Baldwin et al. 1982, Roy et al. 1985).

Es ist bekannt, daß Kalzium als „second messenger“ in der Kontrolle der Genexpression fungiert (Hardingham & Bading 1999). Veränderungen der zytosolischen Kalziumkonzentration wie bei der CCM haben deshalb wahrscheinlich bereits per se einen großen Einfluß auf die Fasertypenkonversion (Pette & Staron 2000). Tatsächlich konnte bereits in Zellkulturen von Myotuben gezeigt werden, daß eine erhöhte Kalziumkonzentration die Expression des Typ-I-spezifischen langsamen Myosins steigerte (Kubis et al. 1997).

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse des vorliegenden Falles und der Daten anderer hereditärer CCM-Patienten, bei denen eine zugrundeliegende RyR-Mutation angenommen werden muß, zeigt, daß selbst bei kongenitalem bzw. frühkindlichem Krankheitsbeginn (Dubowitz & Roy 1970) bei Geburt offenbar von einem weitgehend physiologischen Verhältnis der Hauptfasertypen ausgegangen werden kann. Der endgültige histologische Beweis für diese Aussage steht bisher noch aus, war doch der jüngste CCM-Patient zum Zeitpunkt der Biopsie und Diagnosestellung bereits 3 Monate alt (Manzur et al. 1998).

Andererseits muß man unterstellen, daß sich dieses anfänglich physiologische Verhältnis sehr schnell zugunsten der Typ-I-Muskelfasern wandeln kann, wie andere Studien beweisen, die bei einem Knaben von drei Jahren eine Typ-I-Prädominanz von 92% (Morgan-Hughes et al. 1973) bzw. bei einem Mädchen von dreieinhalb Jahren eine völlige Typ-I-Uniformität beschrieben (Gonatas et al. 1965). Auch diese Unterschiede sind vermutlich durch die „Pathogenität“ der zugrunde liegenden RyR-Mutation und die Aktivität der o.g. Kalziumregulatoren in der Muskelfaser bedingt.

Diese Daten lassen folgende weitere Schlußfolgerung zu: Die von einer gestörten Kalziumhomöostase betroffenen Typ-II-Muskelfasern, die an eine Kalziumdysregulation schlechter als jene des Typs I angepaßt sind, scheinen sich mit der Konversion zum Typ I eines weiteren Regulationsmechanismus zu bedienen. Dies würde die zeitliche Entwicklung und das Ausmaß der im Rahmen der CCM typischen, jedoch pathophysiologisch bisher ungeklärten Typ-I-Prädominanz begründen.

Verschiedene Familien- bzw. Verlaufuntersuchungen konnten zeigen, daß zunehmendes Lebens- bzw. Erkrankungsalter mit einer Typ-I-Faserprädominanz bis hin zur Typ-I-Uniformität korreliert sind (Dubowitz & Roy 1970 und Dubowitz 1980, Palmucci et al. 1978, Frank et al. 1980), was bereits vor einigen Jahren zu der Vermutung führte, daß die Zunahme der „cores“ mit dem Lebensalter auf einer Zunahme der Typ-I-Muskelfasern beruhe (Myong et al. 1993). Die Verlaufsuntersuchung eines im Erwachsenenalter erkrankten CCM-Patienten führte bereits vor längerer Zeit zu der These, daß die Zunahme der „cores“ offenbar durch die Zunahme des Anteils der Typ-I-Fasern bedingt ist und ergab die Schlußfolgerung, die Reduktion der Typ-II-Muskelfasern sei dem Anteil an „cores“ in Typ-I-Fasern proportional, bei normalem

Fasermosaik seien somit allenfalls wenige „cores“ zu erwarten (Telerman-Toppet et al. 1973).

Als andere theoretisch denkbare Ursache einer sich erst im Laufe des Lebens entwickelnden Typ-I-Prädominanz käme ein selektiver Untergang von Typ-II-Fasern auf myogener oder neurogener Grundlage infrage, der aus Gründen der Vollständigkeit kurz diskutiert werden soll: Eine – wie auch immer geartete – selektive myogene Schädigung von Typ-II-Fasern erscheint nicht nur pathophysiologisch nur schwer vorstellbar, sondern würde auch histologische „Spuren“ im Sinne ausgeprägter degenerativer Veränderungen bis hin zu Fasernekrosen hinterlassen. Degenerative Veränderungen sind bei der CCM die Ausnahme und beschränken sich auf selten beschriebene Spaltbildungen (Telerman-Toppet et al. 1973, Patterson et al. 1979, Mattle & Jerusalem 1981) oder Fasernekrosen (Bethlem et al. 1966, Dubowitz & Roy 1970, Patterson et al. 1979), so daß dieser Pathomechanismus hinreichend unwahrscheinlich erscheint. Um wiederum eine selektive neurogene Schädigung von Typ-II-Fasern zu diagnostizieren, wären histologisch die Symptome eines neurogenen Gewebssyndroms zu fordern, die in abgeflacht konfigurierten Einzelfaseratrophien, Fasertypengruppierungen, „target“-Fasern bzw. gruppierten Atrophien bestehen können. Abgesehen von der Schwierigkeit, „cores“ und „targets“ histologisch zweifelsfrei zu unterscheiden (Goebel & Lenard 1992), sind die genannten Veränderungen in der Literatur und auch bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fällen bisher nicht im Zusammenhang mit einer CCM beschrieben worden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die CCM ist eine seltene hereditäre Muskelerkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang, die durch einen kongenitalen Beginn und eine unspezifische klinische Symptomatik mit im Vordergrund stehenden proximalen Paresen und allenfalls langsamer Progression charakterisiert ist. Die Diagnosestellung erfolgt durch den Nachweis von CC in der Muskelbiopsie

In der vorliegenden Arbeit wird der Fall eines Knaben präsentiert, bei dem im Alter von zwei Jahren aufgrund histologischer Befunde die Diagnose einer MM gestellt, nach einer erneuten Muskelbiopsie im dreizehnten Lebensjahr jedoch eine CCM nachgewiesen wurde.

Die genetische Grundlage der CCM stellen Mutationen des RyR auf Chromosom 19 dar. Durch RyR-Mutationen kann bisher nur ein Teil aller CCM-Fälle molekulargenetisch charakterisiert werden, andere Mutationen wurden jedoch nicht gefunden. Mutationen des RyR führen über Konformationsänderungen zu einer Erhöhung der zytosolischen Kalzium-Konzentration. Der Muskelfaser stehen neben den PMCA und NCE in der Faserperipherie sowie den über den gesamten Faserquerschnitt verteilten SERCA und Mitochondrien vier Regulatoren zur Verfügung, die auf eine derartige Störung der Kalzium-Homöostase Einfluß nehmen können. Den Mitochondrien kommt dabei insbesondere im Faserzentrum eine wichtige Rolle zu. Mitochondrien können auf eine vermehrte Beanspruchung mit einer kompensatorischen Vermehrung reagieren. In einer frühen Krankheitsphase der CCM kann - wie der vorliegende Fall verdeutlicht - das myohistologische Bild der Erkrankung deshalb formal einer MM entsprechen.

Anatomische und physiologische Überlegungen legen den Schluß nahe, daß sich die einen geringeren Mitochondrien-Anteil aufweisenden Typ-II-Muskelfasern mit einer Fasertypen-Konversion zum Typ I eines weiteren Mechanismus bedienen können, auf eine gestörte Kalzium-Homöostase zu reagieren, was die bis hin zur völligen Uniformität reichende Typ-I-Faserprädominanz bei der CCM erklären könnte.

Übersteigt das Ausmaß der gestörten Kalzium-Homöostase die regulatorische Potenz von Mitochondrien und SERCA, gehen diese in der Mitte der Muskelfaser zugrunde und es kommt dort nachfolgend zu Veränderungen der Myofibrillenkonformation und zur Ausbildung von zentral gelegenen „cores“. Daraus ergibt sich, daß „cores“ kongenital allenfalls bei den Fällen nachzuweisen sein dürften, bei denen eine besonders pathogene RyR-Mutation bereits perinatal zu entsprechenden strukturellen Muskelfaseranomalien geführt hat. Der vorliegende Fall unterstützt die Hypothese, daß die letztlich namensgebenden und für die Diagnosestellung einer CCM zu fordernden strukturellen Muskelfaserveränderungen erst zu einem späteren Krankheitszeitpunkt bzw. Lebensalter auftreten können und selbst nicht kongenital sein müssen.

Die Analyse des vorgestellten Falles zeigt, daß mitochondriale Veränderungen in der Pathogenese der CCM eine wichtige Rolle spielen können. Der präsentierte Fall läßt vermuten, daß sich zumindest hinter einigen im Kindesalter aufgrund der histologischen Befunde gestellten Diagnosen einer MM tatsächlich eine CCM verbergen dürfte und verdeutlicht, daß andererseits der fehlende Nachweis von zentralen „cores“ in einer im frühen Kindesalter entnommenen Muskelbiopsie die Diagnose einer CCM nicht ausschließt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Adeokun AM, West SP, Ellis FR, Halsall PJ, Hopkins PM, Foroughmand AM, Iles DE, Robinson RL, Stewart AD, Curran JL: The G1021A substitution in the *RYR1* gene does not cosegregate with malignant hyperthermia susceptibility in a british pedigree. *Am J Hum Genet* 60 (1997) 833-841

Afifi, AK, Smith, JW, Zellweger, H: Congenital non-progressive myopathy. Central core disease and nemaline myopathy in one family. *Neurology* 15 (1965) 371-381

Akiyama C, Nonaka I: A follow-up study of congenital non-progressive myopathies. *Brain Dev* 18 (1996) 404-408

Alexianu M, Christodorescu D, Milea S, Petrovici A: Central core disease. Case report. *Rev Roum Méd Neurol Psychiat* 16 (1978) 53-58

Allen GC: Malignant hyperthermia and associated disorders. *Curr Opinion Rheum* 5 (1993) 719-724

Andresen E, Jensen P: Close linkage established between the HAL locus for halothane sensitivity and the PHI locus in pigs of the Danish landrace breed. *Nord Vet Med* 29 (1977) 502-504

Arai Y, Sumida S, Osawa M, Hirasawa K, Okada N, Kawai M, Shishikura K, Suzuki H, Hirayama Y, Saito K, Fukuyama Y, Hara H, Kohno A: Skeletal muscle CT scan and ultrasound imaging in two siblings with central core disease. *No To Hattatsu* 22 (1990) 55-60

Armstrong RM, Koenigsberger R, Mellinger J, Lovelace RE: Central core disease with congenital hip dislocation: Study of two families. *Neurology* 21 (1971) 369-376

Baker JH, Hall-Craggs ECB: Recovery from central core degeneration of the tenotomized rat soleus muscle. *Muscle Nerve* 3 (1980) 151-159

Baldwin KM, Valdez V, Herrick RE, MacIntosh AM, Roy RR: Biochemical properties of overloaded fast-twitch skeletal muscle. *J Appl Physiol* 52 (1982) 467-472

Ball SP, Johnson KJ: The genetics of malignant hyperthermia. *J Med Genet* 30 (1993) 89-93

Balog EM, Enzmann NR, Gallant EM: Malignant hyperthermia: Fatigue characteristics of skeletal muscle. *Muscle Nerve* 23 (2000) 223-230

Barlow MB, Isaacs H: Malignant hyperpyrexial deaths in a family. Reports of three cases. *Br J Anaesth* 42 (1970) 1072-1076

Barone V, Massa O, Intravaia E, Bracco A, Di Martino A, Tegazzin V, Cozzolino S, Sorrentino V: Mutation screening of the *RYR1* gene and identification of two novel mutations in Italian malignant hyperthermia families. *J Med Genet* 36 (1999) 115-118

Bartholomeus MGT, Gabreëls FJM, ter Laak HJ, van Engelen BGM: Congenital fiber type disproportion a time-locked diagnosis: A clinical and morphological follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 102 (2000) 97-101

Batten FE: Three cases of myopathy, infantile type. *Brain* 26 (1903) 147-148

Bertorini TE, Stålberg E, Yuson CP, Engel WK: Single-fiber electromyography in neuromuscular disorders: Correlation of muscle histochemistry, single-fiber electromyography, and clinical findings. *Muscle Nerve* 17 (1994) 345-353

Bethlem J, Posthumus Meyjes FE: Congenital, non-progressive central core disease of muscle of Shy and Magee. *Psychiatr Neurol Neurochir* 63 (1960) 246-251

- Bethlem J, van Gool J, Hülsmann WC, Meijer AEFH: Familial non-progressive myopathy with muscle cramps after exercise: A new disease associated with cores in the muscle. *Brain* 89 (1966) 569-588
- Bethlem J, Van Wijngaarden GK, Meijer AEFH, Fleury P: Observations on central core disease. *J Neurol Sci* 14 (1971) 293-299
- Bethlem J, Arts WF, Dingemans KP: Common origin of rods, cores, miniature cores, and focal loss of cross-striations. *Arch Neurol* 35 (1978) 555-566
- Bindoff L, Brown G, Poulton J: Mitochondrial myopathies. In: Emery AEH (ed): Diagnostic criteria for neuromuscular disorders. Royal Society of Medicine Press, London, and European Neuromuscular Centre, Baarn, 1997; 2nd ed., S. 85-90
- Bisceglia M, Fusilli S, Apollo F, Attino V, Simone P: "Central core disease". Osservazione di due casi in età non infantile. *Pathologica* 91 (1999) 441-446
- Bodensteiner JB: Congenital myopathies. *Muscle Nerve* 17 (1994) 131-144
- Bramwell B: Atlas of clinical medicine. University Press, Edinburgh 1896, Vol. III, S. 108-109 (incl. Plate XC. Fig. 11)
- Brandl CJ, deLeon S, Martin DR, MacLennan DH: Adult forms of the Ca²⁺ ATPase of sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 262 (1987) 3788-3774
- Brandt A, Schleithoff L, Jurkat-Rott, Klingler W, Baur C, Lehmann-Horn F: Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: Novel mutations and concordance with the *in vitro* contracture test. *Hum Mol Genet* 8 (1999) 2055-2062
- Brett EM, Morgan-Hughes JA, Lake BD: Heterogeneity in two families with central core disease. *Trans Am Neurol Assoc* 99 (1974) 132-134
- Brooke MH, Neville HE, Armstrong J: Central core disease: Ten cases with a histochemical variation in one. *Neurology* 20 (1970) 386
- Brooke MH: Congenital fiber type disproportion. In: Kakulas BA (ed.): Clinical studies in myology. Proceedings of the 2nd International Congress on Muscle Diseases. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1973; ICS No. 295, S. 147-159
- Brown RL, Pollock AN, Couchman KG, Hodges M, Hutchinson DO, Waaka R, Lynch P, McCarthy TV, Stowell KM: A novel ryanodine receptor mutation and genotype-phenotype correlation in a large malignant hyperthermia New Zealand Maori pedigree. *Hum Mol Genet* 9 (2000) 1515-1524
- Brownell AK: Malignant hyperthermia: relationship to other diseases. *Br J Anesthes* 60 (1988) 303-308
- Bruce-Gregorios J, Chou SM: Core myofibers and related alterations induced in rats' soleus muscle by immobilization in shortened position. *J Neurol Sci* 63 (1984) 267-275
- Burk SE, Lytton J, MacLennan DH, Shull GE: cDNA cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of a third organellar Ca²⁺ pump. *J Biol Chem* 264 (1989) 18561-18568
- Busby M, Squier M: Central core disease. In: Emery AEH (ed.): Neuromuscular disorders: Clinical and molecular genetics. John Wiley & Sons, Chichester, 1998, S. 277-288
- Byrne E, Blumbergs PC, Hallpike JF: Central core disease: Study of a family with five affected generations. *J Neurol Sci* 53 (1982) 77-83
- Caforio ALP, Rossi B, Risaliti R, Siciliano G, Marchetti A, Corrado A, Crea F, Mariani M, Muratorio C: Type 1 fiber abnormalities in skeletal muscle of patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy: Evidence of subclinical myogenic myopathy. *J Am Coll Cardiol* 14 (1989) 1464-1473

Calore EE, Cavaliere MJ, Perez NM, Russo DH, Wakamatsu A, Razzouk D: Hyperthermic reaction to haloperidol with rigidity, associated to central core disease. *Acta Neurol (Napoli)* 16 (1994) 157-161

Carafoli E, Lehninger AL: A survey of the interaction of calcium ions with mitochondria from different tissues and species. *Biochem J* 122 (1971) 681-690

Carafoli E: Intracellular calcium homeostasis. *Annu Rev Biochem* 56 (1987) 395-433

Casado JL, Arenas C, Segura D, Chinchón I, González R, Bautista J: Miopatía congénita con cores y batones nemalínicos en la misma familia. Asociación a un síndrome del túnel carpiano. *Neurología* 10 (1995) 145-148

Castro L, Coelho T, Pinheiro AV, Guimarães A: Tubular aggregates in a case of central core disease. *J Neurol Sci* 98 (1990) 337 (abstr)

Chen SL, Jong YJ, Liu GC, Chiang CH: Respiratory distress and selective muscle involvement in central core disease: report of a case. *Kaohsiung J Med Sci* 12 (1996) 650-656

Chou SM, Chou TM, Mori M: The "core" myofibres induced by local tetanus and tenotomy in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 40 (1981) 300

Coërs C, Telerman-Toppet N, Gérard JM, Szliwowski H, Bethlem J, Van Wijngaarden GK: Changes in motor innervation and histochemical pattern of muscle fibres in some congenital myopathies. *Neurology (Minn)* 26 (1976) 1046-1053

Cohen ME, Duffner PK, Heffner R: Central core disease in one of identical twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41 (1978) 659-663

Collier J, Wilson SAK : Amyotonia congenita. *Brain* 31 (1908) 1-44

Cruz Martínez A, Ferrer MT, López-Terradas JM, Pascual-Castroviejo I, Mingo P : Single fiber electromyography in central core disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42 (1979) 662-667

Curran JL, Hall WJ, Halsall PJ, Hopkins PM, Iles DE, Markham AF, McCall SH, Robinson RL, West SP, Bridges LR, Ellis FR: Segregation of malignant hyperthermia, central core disease and chromosome 19 markers. *Br J Anaesth* 83 (1999) 217-222

Danon MJ, Giometti CS, Manaligod JR, Swisher C: Sequential muscle biopsy changes in a case of congenital myopathy. *Muscle Nerve* 20 (1997) 561-569

De Bleecker JL, Ertl BB, Engel AG: Pattern of abnormal protein expression in target formations and unstructured cores. *Neuromusc Disord* 6 (1996) 339-349

De Cauwer H, Heytens L, Lübke U, Ceuterick C, Martin JJ: Discordant light microscopic, electron microscopic, and in vitro contracture study findings in a family with central core disease. *Clin Neuropathol* 16 (1997) 237-242

De Coster W, De Reuck J, vander Eecken H: The target phenomenon in human muscle. A comparative light microscopic histochemical and electron microscopic study. *Acta Neuropath (Berl)* 34 (1976) 329-338

De Giacomo P, Mazzarella L, Buscaïno GA: Central core disease. Clinical, histochemical and electron microscopical observation on a case. In: *Actualités de Pathologie neuro-musculaire. Advances in Neuromuscular Diseases. Iles Journées Internationales de Marseille, L'Expansion Scientifique Française, Paris 1970, S. 325-331*

- Denborough MA, Lovell RRH: Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 2 (1960) 45
- Denborough MA, Ebeling P, King JO, Zapf P: Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1 (1970) 1138-1140
- Denborough MA, Dennett X, Anderson RMcD: Central core disease and malignant hyperpyrexia. *Br Med J* 1 (1973) 272-273
- Denborough M: Malignant hyperthermia. *Lancet* 352 (1998) 1131-1136
- De Reuck J, De Coster W, Vander Eecken H: The target phenomenon in rat muscle following tenotomy and neurotomy. A comparative light microscopic and histochemical study. *Acta Neuropath (Berl)* 37 (1977) 49-53
- De Reuck J, De Coster W, De Potter R, Vander Eecken H: Inhibition of the target phenomenon to tenotomized rabbit muscle by medullary lesions. *Acta Neuropathol (Berl)* 56 (1982) 136-138
- Deufel T, Müller-Felber W, Pongratz DE, Hübner G, Johnson K, Iazzo PA, Lehmann-Horn F: Chronic myopathy in a patient suspected of carrying two malignant hyperthermia susceptibility (MHS) mutations. *Neuromusc Disord* 2 (1992a) 389-396
- Deufel T, Golla A, Iles D, Meindl A, Meitinger T, Schindelbauer D, DeVries A, Pongratz D, MacLennan DH, Johnson KJ, Lehmann-Horn F: Evidence for genetic heterogeneity of malignant hyperthermia susceptibility. *Am J Hum Genet* 50 (1992b) 1151-1161
- Dubowitz V, Pearse AGE: Oxidative enzymes and phosphorylase in central-core disease of muscle. *Lancet* 2 (1960) 23-24
- Dubowitz V, Platts M: Central core disease of muscle with focal wasting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28 (1965) 432-437
- Dubowitz V: Pathology of experimental re-innervated skeletal muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 30 (1967) 99-110
- Dubowitz V, Sharrard J: Congenital clubfoot with ? central core disease of muscle. *Proc Royal Soc Med* 61 (1968) 1258-1260
- Dubowitz V, Roy S: Central core disease of muscle: Clinical, histochemical and electron microscopic studies of an affected mother and child. *Brain* 93 (1970) 133-146
- Dubowitz V: *The floppy infant*. 2nd ed., Lippincott, Philadelphia, 1980, S. 35-38
- Dubowitz V: *Muscle biopsy: A practical approach*. Bailliere Tindall, London, 2nd ed. 1985
- Eng GD, Epstein BS, Engel WK, McKay DW, McKay R: Malignant hyperthermia and central core disease in a child with congenital dislocating hips. *Arch Neurol* 35 (1978) 189-197
- Engel AG, Gomez MR, Groover RV: Multicore disease. A recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers. *Mayo Clin Proc* 46 (1971) 666-681
- Engel WK, Foster JB, Hughes BP, Huxley HE, Mahler R: Central core disease - an investigation of a rare muscle cell abnormality. *Brain* 84 (1961a) 167-185
- Engel WK: Muscle target fibers, a newly recognized sign of denervation. *Nature (London)* 191 (1961b) 389-390
- Engel WK, Brooke MH, Nelson PG: Histochemical studies of denervated or tenotomized cat muscle. *Ann NY Acad Sci* 138 (1966) 160-185

Engel WK: A critique of congenital myopathies and other disorders. In: Milhorat AT (ed.): Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967; S. 27-40

The European Malignant Hyperpyrexia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. Br J Anaesth 56 (1984) 1267-1269

Fagerlund TH, Islander G, Ranklev-Twetman E, Berg K: Recombination between the postulated CCD/MHE/MHS locus and RYR1 gene markers. Clin Genet 50 (1996) 455-458

Fananapazir L, Dalakas MC, Cyran F, Cohn G, Epstein ND: Missense mutations in the α -myosin heavy-chain gene cause central core disease in hypertrophic cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci USA 90 (1993) 3993-3997

Fardeau M, Tomé FMS: Congenital myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong (eds): Myology. McGraw-Hill, New York, 1994; 2nd ed., S. 1487-1532

Favero TG: Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release and muscle fatigue. J Appl Physiol 87 (1999) 471-483

Ferrari MB, Rohrbough JW, Spitzer NC: Spontaneous calcium transients regulate myofibrillogenesis in embryonic *Xenopus* myocytes. Dev Biol 178 (1996) 484-497

Ferrari MB, Ribbeck K, Hagler Jr DJ, Spitzer NC: A calcium signaling cascade essential for myosin thick filament assembly in *Xenopus* myocytes. J Cell Biol 141 (1998) 1349-1356

Fidziańska A, Niebrój-Dobosz I, Badurska B, Ryniewicz B: Is central core disease with structural core a fetal defect? J Neurol 231 (1984) 212-219

Figarella-Branger D, Kozak-Ribbens G, Rodet L, Aubert M, Borsarelli J, Cozzone PJ, Pellisier JF: Pathological findings in 165 patients explored for malignant hyperthermia susceptibility. Neuromuscul Disord 3 (1993) 553-556

Fletcher JE, Tripolitis L, Hubert M, Vita GM, Levitt RC, Rosenberg H: Genotype and phenotype relationships for mutations in the ryanodine receptor in patients referred for diagnosis of malignant hyperthermia. Br J Anaesth 75 (1995) 307-310

Forst R: Skelettmuskel-Sonographie bei neuromuskulären Erkrankungen. Enke, Stuttgart, 1986, S. 114-115

Frank JP, Harati Y, Butler IJ, Nelson TE, Scott CI: Central core disease and malignant hyperthermia syndrome. Ann Neurol 7 (1980) 11-17

Franzini-Armstrong C, Protasi F: Ryanodine receptor of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions. Physiol Rev 77 (1997) 699-729

Froemming GR, Murray BE, Harmon S, Pette D, Ohlendieck K: Comparative analysis of the isoform expression pattern of Ca^{2+} -regulatory membrane proteins in fast-twitch, slow-twitch, cardiac, neonatal and chronic low-frequency stimulated muscle fibres. Biochim Biophys Acta 1466 (2000) 151-168

Fujii J, Otsu K, Zorzato Z, de Leon S, Khanna VK, Weiler JE, O'Brien PJ, MacLennan DH: Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. Science 253 (1991) 448-451

Fukuhara N, Hoshi M, Mori S: Core/targetoid fibres and multiple cytoplasmic bodies in organophosphate neuropathy. Acta Neuropathol (Berl) 51 (1977) 229-235

Fukunaga H, Kitano H, Tokunaga H, Okatsu Y, Igata A: Clinical study of one family of central core disease. Rinsho Shinkeigaku 20 (1980) 248-254

- Gadoth N, Margalit D, Shapira Y: Myopathy with multiple central cores. A case with hypersensitivity to hyperpyrexia. *Neuropediatric* 9 (1978) 239-244
- Gamble JG, Rinsky LA, Lee JH: Orthopaedic aspects of central core disease. *J Bone Joint Surg (Am)* 70 (1988) 1061-1066
- Gillard EF, Otsu K, Fujii J, Khanna VK, de Leon S, Derdemezi J, Britt BA, Duff CL, Worton RG, MacLennan DH: A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. *Genomics* 11 (1991) 751-755
- Gillard EF, Otsu K, Fujii J, Duff C, de Leon S, Khanna VK, Britt BA, Worton RG, MacLennan DH: Polymorphisms and deduced amino acid substitutions in the coding sequence of the ryanodine receptor (RYR1) gene in individuals with malignant hyperthermia. *Genomics* 13 (1992) 1247-1254
- Goebel HH: Neuropathological aspects of congenital myopathies. *Prog Neuropathol* 6 (1986) 231-262
- Goebel HH, Lenard HG: Congenital myopathies. In: Rowland LP, DiMauro S (eds): *Handbook of clinical neurology*, Vol. 18 (62): Myopathies. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1992, S. 331-367
- Goebel HH: Desmin-related myopathies. *Curr Opin Neurol* 10 (1997) 426-429
- Goedegebuure SA, Hartman W, Hoebe HP: Dystrophy of the diaphragmic muscles in adult Meuse-Rhine-Yssel cattle: elektromyographical and histological findings. *Veterinary Pathology* 20 (1983) 32-48
- Gonatas NK, Perez MC, Shy GM, Evangelista I: Central core disease of skeletal muscle: Ultrastructural and cytochemical observations in two cases. *Am J Pathol* 47 (1965) 503-524
- Graham GE, Silver K, Arlet V, Der Kaloustian VM: King-Syndrome: Further clinical variability and review of the literature. *Am J Hum Genet* 78 (1998) 254-259
- Greenberg DA: Calcium channels in neurological disease. *Ann Neurol* 42 (1997) 275-282
- Greenfield JG, Cornman T, Shy GM: The prognostic value of the muscle biopsy in the "floppy infant". *Brain* 81 (1958) 461-484
- Grover AK, Khan I: Calcium pump isoforms: diversity, selectivity and plasticity. *Cell Calcium* 13 (1992) 9-17
- Gunter TE, Gunter KK, Sheu SS, Gavin CE: Mitochondrial calcium transport: physiological and pathological relevance. *Am J Physiol* 267 (Cell Physiol 36) (1994) C313-C339
- Guteski-Hamblin AM, Greeb J, Shull GE: A novel Ca^{2+} pump expressed in brain, kidney, and stomach is encoded by an alternative transcript of the slow-twitch muscle sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase gene. *J Biol Chem* 263 (1988) 15032-15040
- Haan EA, Freemantle CJ, McCure JA, Friend KL, Mulley JC: Assignment of the gene for central core disease to chromosome 19. *Hum Genet* 86 (1990) 187-190
- Hachenberg T, Brüssel T, Lawin P, Konertz W, Scheld HH: Heart transplantation in a patient with central core disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6 (1992) 386-387
- Hagberg JM, Carroll JE, Brooke MH: Endurance exercise training in a patient with central core disease. *Neurology* 30 (1980) 1242-1244
- Hall-Craggs ECB, Max SR, Wines MM, Moreland TM, Hebel JR: Central core degeneration after tenotomy in soleus muscles of hyperthyroid rats. *Exp Neurol* 81 (1983) 722-732
- Halsall PJ, Bridges LR, Ellis FR, Hopkins PM: Should patients with central core disease be screened for malignant hyperthermia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 (1996a) 119-121

- Halsall PJ, Ellis FR: Malignant hyperthermia. *Curr Anaesth Crit Care* 7 (1996b) 158-166
- Hardingham GE, Bading H: Calcium as a versatile second messenger in the control of gene expression. *Microsc Res Tech* 46 (1999) 348-355
- Harriman DGF, Ellis FR: Central-core disease and malignant hyperpyrexia. *Br Med J* 1 (1973a) 545-546
- Harriman DGF; Sumner DW, Ellis FR: Malignant hyperpyrexia myopathy. *Q J Med* 42 (1973b) 639-664
- Harriman DGF: Malignant hyperthermia myopathy – a critical review. *Brit J Anaesth* 60 (1988) 309-316
- Hayashi K, Miller RG, Brownell AKW: Central core disease: Ultrastructure of the sarcoplasmic reticulum and T-tubules. *Muscle Nerve* 12 (1989) 95-102
- Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V: Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Paediatr* 101 (1982) 656-660
- Heffner RR: Electron microscopy of disorders of skeletal muscle. *Ann Clin Lab Sci* 5 (1975) 338-347
- Heiman-Patterson TD, Martino C, Rosenberg H, Fletcher J, Tahmouh A: Malignant hyperthermia in myotonia congenita. *Neurology* 38 (1988) 810-812
- Herson D, Larde D, Ferry M, Brunet P, Fardeau M : Apport diagnostique du scanner X en pathologie musculaire. *Rev Neurol* 141 (1985) 482-489
- Hochheim B, Meerbach W : Central Core Disease. Klinische und pathologisch-anatomische Befunde eines Falles. *Beitr Orthop Traumatol* 24 (1977) 618-624
- Hoek JB, Walajtys-Rode E, Wang X: Hormonal stimulation, mitochondrial Ca²⁺ accumulation, and the control of the mitochondrial permeability transition in intact hepatocytes. *Mol Cell Biochem* 174 (1997) 173-179
- Hoffmann J: Dritter Beitrag zur Lehre von der hereditären progressiven spinalen Muskelatrophie im Kindesalter. *Dtsch Z Nervenheilk* 18 (1900) 217-224
- Hogan K, Couch F, Powers PA, Gregg RG: A cysteine-for-arginine substitution (R614C) in the human skeletal muscle calcium release channel cosegregates with malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 75 (1992) 441-448
- Hogan K: To fire the train: a second malignant-hyperthermia gene. *Am J Hum Genet* 60 (1997) 1303-1308
- Hooshmand H, Martinez AJ, Rosenblum WI: Arthrogryposis multiplex congenita. Simultaneous involvement of peripheral nerve and skeletal muscle. *Arch Neurol* 24 (1971) 561-572
- Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH: The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromusc Disord* 6 (1996) 69-73
- Iaizzo PA, Lehmann-Horn F: Anesthetic complications in muscle disorders. *Anesthesiology* 82 (1995) 1093-1096
- Iles DE, Lehmann-Horn F, Scherer SW, Tsui LC, Olde Weghuis D, Suijkerbuijk RF, Heytens L, Mikala G, Schwartz A, Ellis FR, Stewart AD, Deufel T, Wieringa B: Localization of the gene encoding the α_2/δ -subunits of the L-type voltage-dependent calcium channel to chromosome 7q and analysis of the segregation of flanking markers in malignant hyperthermia susceptible families. *Hum Mol Genet* 3 (1994) 969-975

- Isaacs H, Barlow MB: Central core disease associated with elevated creatine phosphokinase levels – Two members of a family known to be susceptible to malignant hyperpyrexia. *S Afr Med J* 48 (1974) 640-642
- Isaacs H, Heffron JJA, Badenhorst M: Predictive tests of malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 47 (1975a) 1075-1079
- Isaacs H, Heffron JJA, Badenhorst M: Central core disease. A correlated genetic, histochemical, ultramicroscopic, and biochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 38 (1975b) 1177-1186
- Islander G, Henriksson KG, Ranklev-Twetman E: Malignant hyperthermia susceptibility without central core disease (CCD) in a family where CCD is diagnosed. *Neuromusc Disord* 5 (1995) 125-127
- Jean R, Bonnet H, Pages A, Cadilhac J, Baldet P, Dumas R : Myopathie congénitale non progressive avec axe central (central core disease). *Arch Franc Pédiat* 28 (1971) 65-82
- Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton: Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973; 18: 111-29
- Joy JL, Oh SJ: Asymptomatic hyper-CK-emia: An electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve* 12 (1989) 206-209
- Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F: Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 23 (2000) 4-17
- Kaesler HE, Ulrich J, Jerusalem F: Late onset myopathy with central cores and initial features of "Eaton-Lambert" syndrome. *Excerpta Medica ICS, Amsterdam* 334 (1974) 178
- Kar NC, Pearson CM, Verity MA: Muscle fructose 1,6-diphosphatase deficiency associated with an atypical central core disease. *J Neurol Sci* 48 (1980) 243-256
- Karpati G, Carpenter S, Anderman F: A new concept of childhood nemaline myopathy. *Arch Neurol* 24 (1971) 291-304
- Karpati G, Carpenter S, Eisen AA: Experimental core-like lesions and nemaline rods. *Arch Neurol* 27 (1972) 237-251
- Kausch K, Lehmann-Horn F, Janka M, Wieringa B, Grimm T, Müller CR: Evidence for linkage of the central core disease locus to the proximal long arm of human chromosome 19. *Genomics* 10 (1991) 765-769
- Keating KE, Quane KA, Manning BM, Lehane M, Hartung E, Censier K, Urwyler A, Klausnitzer M, Muller CM, Heffron JJA, McCarthy TV: Detection of a novel RYR1 mutation in four malignant hyperthermia pedigrees. *Hum Mol Genet* 3 (1994) 1855-1858
- King JO, Denborough MA, Zapf PW: Inheritance of malignant hyperpyrexia. *Lancet* 12 (1972) 365-370
- Kirkeby S: Enzyme reactions in beige mouse muscle with central cores. *Acta Neuropathol (Berl)* 54 (1981) 325-327
- Koch BM, Bertorini TE, Eng GD, Boehm R: Severe multicore disease associated with reaction to anesthesia. *Arch Neurol* 42 (1985) 1204-1206
- Koehntop DE, Beebe DS, Belani KG: The safety of dantrolene in a patient with severe cardiomyopathy requiring a heart transplant. *Anesth Analg* 85 (1997) 229-230
- Korényi-Both A, Korényi-Both I: Congenital myopathies with "diagnostic" pathological features. *J Med* 18 (1987) 93-107

- Krabbe KH: Kongenit generaliseret muskelparalyse. *Nordisk Medicin* 1947; 35: 1756
- Krivosic-Horber R, Krivosic I: Myopathie à axe central (central core disease) associée à une sensibilité à l'hyperthermie maligne. *Presse Méd* 18 (1989) 828-831
- Kubis HP, Haller EA, Wetzel P, Gros G: Adult fast myosin pattern and Ca^{2+} -induced slow myosin pattern in primary skeletal muscle culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 (1997) 4205-4210
- Kudo M: A case report of central core disease. *J Jap Pediat Ass* 80 (1976) 1054-1059
- Kulakowski S, Flament-Durand J, Malaisse-Lagae F, Chevallay M, Fardeau M: Myopathie à batonnets ("Nemaline myopathy"). Documents cliniques, histologiques, ultrastructuraux et anatomiques, concernant une nouvelle observation, d'évolution mortelle par insuffisance respiratoire. *Arch franç Pédiat* 30 (1973) 505-526
- Kumano K: Congenital non-progressive myopathy, associated with scoliosis - clinical, histological, histochemical and electron microscopic studies of seven cases. *J Jpn Orthop Assoc* 54 (1980) 381-402
- Lamb GD, Junankar P, Stephenson DG: Raised intracellular $[Ca^{2+}]_i$ abolishes excitation-contraction coupling in skeletal muscle fibers of the rat and toad. *J Physiol (Lond)* 489 (1995) 349-362
- Lamb GD: Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: Comparisons with cardiac muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27 (2000) 216-224
- Lamont PJ, Dubowitz V, Landon DN, Davis M, Morgan-Hughes JA: Fifty year follow-up of a patient with central core disease shows slow but definite progression. *Neuromusc Disord* 8 (1998) 385-391
- Lee YS, Yip WCL: A fatal congenital myopathy with severe type 1 fibre atrophy, central nuclei and multicores. *J Neurol Sci* 50 (1981) 277-290
- Levitt RC, Nouri N, Jedlicka AE, McCusick VA, Marks AR, Shutack JG, Fletcher JE, Rosenberg H, Meyers DA: Evidence for genetic heterogeneity in malignant hyperthermia susceptibility. *Genomics* 11 (1991) 543-547
- Levitt RC, Olckers A, Meyers S, Fletcher JE, Rosenberg H, Isaacs H, Meyers DA: Evidence for the localisation of a malignant hyperthermia susceptibility locus (MHS2) to human chromosome 17q. *Genomics* 14 (1992) 562-566
- Lo WD, Barohn RJ, Bobulski RJ, Dean J, Mendell JR: Centronuclear myopathy and type-hypotrophy without central nuclei. *Arch Neurol* 47 (1990) 273-276
- Loke J, MacLennan DH: Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca^{2+} release channels. *Am J Med* 104 (1998) 470-486
- Lopez-Terradas JM, Conde Lopez M: Late components of motor unit potentials in central core disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42 (1979) 461-464
- Loukianov E, Ji Y, Baker DL, Reed T, Babu J, Loukianova T, Greene A, Shull G, Periasamy M: Sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} ATPase isoforms and their role in muscle physiology and pathology. *Ann N Y Acad Sci* 853 (1998) 251-9
- Lynch PJ, Krivosic-Horber R, Reyford H, Monnier N, Quane KA, Adnet P, Haudecoeur G, Krivosic I, McCarthy TV, Lunardi J: Identification of heterogenous and homozygous individuals with a novel RYR1 mutation in a large kindred. *Anesthesiology* 86 (1997) 620-626
- Lynch PJ, Tong J, Lehane M, Mallet A, Giblin L, Heffron JJA, Vaughan P, Zafra G, MacLennan DH, McCarthy TV: A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca^{2+} release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999) 4164-4169

- Lytton J, MacLennan DH: Molecular cloning of cDNA from human kidney coding for two alternatively spliced products of the cardiac Ca²⁺-ATPase gene. *J Biol Chem* 263 (1988) 15024-15031
- Ma JS, Mak SC, Liu AM, Yang MT, Chi CS: Central core disease associated with scoliosis: report of one case. *Acta Paed Sin* 38 (1997) 297-299
- MacKenzie AE, Korneluk RG, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Iles D, Wieringa B, Leblond S, Bailly J, Willard HF, Duff C, Worton RG, MacLennan DH: The human ryanodine receptor gene: Its mapping to 19q13.1, placement in a chromosome 19 linkage group, and exclusion as the gene causing myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 46 (1990) 1082-1089
- MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Korneluk RG, Frodis W, Britt BA, Worton RG: Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 343 (1990) 559-561
- MacLennan DH, Phillips MS: Malignant hyperthermia. *Science* 256 (1992) 789-794
- MacLennan DH, Phillips MS: The role of the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene in malignant hyperthermia and central core disease. *Soc Genet Physiol* 50 (1995) 89-100
- MacLennan DH: Ca²⁺ signalling and muscle disease. *Eur J Biochem* 267 (2000) 5291-5297
- Manning BM, Quane KA, Ording H, Urwyler A, Tegazzin V, Lehane M, O'Halloran J, Hartung E, Giblin LM, Lynch PJ, Vaughan P, Censier K, Bendixen D, Comi G, Heytens L, Monsieurs K, Fagerlund T, Wolz W, Heffron JJA, Muller CR, McCarthy TV: Identification of novel mutations in the ryanodine-receptor gene (RYR1) in malignant hyperthermia: genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 62 (1998a) 599-609
- Manning BM, Quane KA, Lynch PJ, Urwyler A, Tegazzin V, Krivosic-Horber R, Censier K, Comi G, Adnet P, Wolz W, Lunardi J, Mueller CR, McCarthy TV: Novel mutations at a CpG dinucleotide in the ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *Hum Mutat* 11 (1998b) 45-50
- Manzur AY, Sewry CA, Ziprin J, Dubowitz V, Muntoni F: A severe clinical and pathological variant of central core disease with possible autosomal recessive inheritance. *Neuromusc Disord* 8 (1998) 467-473
- Marolda M, Filla A, Pellegrini G, Esposito V, Maiuri F, Zotti G: "Central core" and "multicore" disease. Clinical, histochemical and ultrastructural study of two cases with unusual hereditary transmission. *Acta Neurol (Napoli)* 7 (1985) 473-481
- Mattle H, Jerusalem F: Central-Core-Myopathie. *Schweiz Med Wochenschr* 111 (1981) 741-749
- McCarthy TV, Healy JMS, Heffron JJA, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, Farrall M, Johnson K: Localisation of malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 343 (1990) 562-564
- McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ: Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 15 (2000) 410-417
- McCormack JG, Halestrap AP, Denton RM: Role of calcium ions in regulation of mammalian intramitochondrial metabolism. *Physiol Rev* 70 (1990) 391-425
- McGavin MD, Baynes ID: A congenital progressive bovine muscular dystrophy. *Pathologia Veterinaria* 6 (1969) 513-514
- McPherson EW, Taylor CA: The King syndrome: Malignant hyperthermia, myopathy, and multiple anomalies. *Am J Med Genet* 8 (1981) 159-165

- Meerbach W: Zur pathologischen Anatomie muskulärer Erkrankungen. Beitr Orthop Traumatol 22 (1975) 1-10
- Meerbach W, Gräbner R: Beitrag zur Central Core Disease. 1. Mitteilung: Lichtmikroskopische und histochemische Untersuchungen. Zentralbl allg Pathol pathol Anat 121 (1977) 169-176
- Meerbach W, Lagemann A, Dietz W: Beitrag zur Central Core Disease. 2. Mitteilung: Elektronenoptische Untersuchungen. Zentralbl allg Pathol pathol Anat 121 (1977) 177-185
- Meldolesi J, Pozzan T: The endoplasmic reticulum Ca^{2+} store: a view from the lumen. TIBS 23 (1998) 10-14
- Meltzer HY: Central core fibers in an acutely psychotic patient. Evidence for a neurogenic basis for the muscle abnormalities in the acute psychoses. Arch Gen Psychiat 27 (1979) 125-132
- Merlini L, Mattutini P, Bonfiglioli S, Granata C: Non-progressive central core disease with severe congenital scoliosis: a case report. Dev Med Child Neurol 29 (1987) 106-109
- Mickelson JR, Louis CF: Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, calcium release channel, and cell calcium regulation defects. Phys Rev 76 (1996) 537-592
- Middleton LT, Moser H: Workshop report: 23rd ENMC workshop on rare neuromuscular diseases. Neuromusc Disord 4 (1995) 273-275
- Middleton LT, Moser H: Mini core disease and central core disease. In: Emery AEH (ed): Diagnostic criteria for neuromuscular disorders. Royal Society of Medicine Press, London, and European Neuromuscular Centre, Baarn, 1997; 2nd ed., S. 73-74
- Mike T, Chou SM, Payne WN: Formation of rods, central cores/targetoids and multicores in experimental local tetanus. Neurology (Minn) 30 (1980) 42
- Missiaen L, Robberecht W, Van Den Bosch L, Callewaert G, Parys JB, Wuytack F, Raeymaekers L, Nilius B, Eggermont J, De Smedt H: Abnormal intracellular Ca^{2+} homeostasis and disease. Cell Calcium 28 (2000) 1-21
- Mittelbach F, Pongratz D: Klinische, histologische und histochemische Untersuchungen über einen Fall von Central Core Disease (Zentralfibrillenmyopathie). Dtsch Z Nervenheilk 194 (1968) 232-242
- Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, Lunardi J: 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 60 (1997) 1316-1325
- Monnier N, Romero NB, Lerule J, Nivoche Y, Qi D, MacLennan DH, Fardeau M, Lunardi J: An autosomal dominant congenital myopathy with cores and rods is associated with a neomutation in the *RyR1* gene encoding the skeletal muscle ryanodine receptor. Hum Mol Genet 9 (2000) 2599-2608
- Morgan-Hughes JA, Brett EM, Lake BD, Tomé FMS: Central core disease or not? Observations on a family with a non-progressive myopathy. Brain 96 (1973) 527-536
- Moslehi R, Langlois S, Yam I, Friedman JM: Linkage of malignant hyperthermia and hyperkaliemic periodic paralysis to the adult skeletal muscle sodium channel (SCN4A) gene in a large pedigree. Am J Med Genet 76 (1998) 21-27
- Moulds RFW, Denborough MA: Identification of susceptibility to malignant hyperpyrexia. Br Med J 2 (1974a) 245-247
- Moulds RFW, Denborough MA: Myopathies and malignant hyperpyrexia. Br Med J 3 (1974b) 520
- Mrozek K, Strugalska M, Fidzianska A: A sporadic case of central core disease. J Neurol Sci 10 (1970) 339-348

- Mukoyama M: [Central core disease and multicore disease]. *Nippon Rinsho* (1978) S1748-9
- Mulley JC, Kozman HM, Phillips HA, Gedeon AK, McCure JA, Iles DE, Gregg RG, Hogan K, Couch FJ, MacLennan DH, Haan EA: Refined genetic localization for central core disease. *Am J Hum Genet* 52 (1993) 398-405
- Myong NH, Suh YL, Chi JG, Hwang YS: Central core disease – a case report. *J Korean Med Sci* 8 (1993) 235-240
- Nagai T, Tsuchiya Y, Maruyama A, Takemitsu M, Nonaka I: Scoliosis associated with central core disease. *Brain Dev* 16 (1994) 150-152
- Neudecker S, Pongratz D, Zierz S: Are the structural changes in congenital myopathies “congenitally” in all muscles? *Nervenheilkunde* 18 (1999) S15
- Neville HE, Brooke MH: Central core fibres: Structured and unstructured. In: Kakulas BA (ed.): *Basic Research in Myology*. Excerpta Medica ICS Vol. 294, Amsterdam 1973, S. 497-511
- Newsholme SJ, Gaskell CJ: Myopathy with core-like structures in a dog. *J Comp Path* 97 (1987) 597-600
- Ørding H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 64 (1985) 700-704
- Ogawa Y, Kurebayashi N, Murayama T: Ryanodine receptor isoforms in excitation-contraction coupling. *Adv Biophys* 36 (1999) 27-64
- Ohkoshi N, Yoshizawa T, Mizusawa H, Shoji S, Toyama M, Iida K, Sugishita Y, Hamano K, Takagi A, Goto K: Malignant hyperthermia in a patient with Becker muscular dystrophy: dystrophin analysis and caffeine contracture test. *Neuromusc Disord* 5 (1995) 53-58
- Oppenheim H: Ueber allgemeine und localisierte Atonie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 8 (1900) 232-233
- Oppenheim H: Die Myatonia oder Amytonia congenita (Oppenheimsche Krankheit). In: Oppenheim H: *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Karger, Berlin, 1913, S. 280-283
- Otsu K, Willard HF, Khanna VK, Zorzato F, Green NM, MacLennan DH: Molecular cloning of the cDNA encoding the Ca²⁺ release channel (Ryanodine receptor) of rabbit cardiac muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 265 (1990) 13472-13483
- Otsu K, Nishida K, Kimura Y, Kuzuya T, Hori M, Kamada T, Tada M: The point mutation Arg615→Cys in the Ca²⁺ release channel of skeletal sarcoplasmic reticulum is responsible for hypersensitivity to caffeine and halothane in malignant hyperthermia. *J Biol Chem* 269 (1994) 9413-9415
- Otsuka H, Komura Y, Mayumi T, Yamamura T, Kemmotsu O, Mukaida K: Malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia in a child with central core disease. *Anesthesiology* 75 (1991) 699-701
- Otte G, De Reuck J, De Coster W, Vander Eecken H: The target phenomenon in tenotomized rat gastrocnemius muscle. A comparative electrophysiological and morphological study. *Acta Neurol Belg* 80 (1980) 361-367
- Pages A, Pages M : La myopathie à axe central. *Ann Pathol* 1 (1981) 38-47
- Pallagi E, Molnár M, Molnár P, Diószeghy P: Central core and nemaline rods in the same patient. *Acta Neuropathol (Berl)* 96 (1998) 211-214
- Palmucci L, Schiffer D, Monga G, Mollo F, de Marchi M: Central core disease. Histochemical and ultrastructural study of muscle biopsies of father and daughter. *J Neurol* 218 (1978) 55-62

- Pascual Castroviejo I, Gutiérrez M, Rodríguez Costa T, López MV, Ricoy JM, Morales MC: Central core disease: presentación 4 casos y revisión de la literatura. *Anales Españoles de Pediatría* 7 (1974) 524-536
- Patterson VH, Hill TRG, Fletcher PJH, Heron JR : Central core disease. Clinical and pathological evidence of progression within a family. *Brain* 102 (1979) 581-594
- Pette D, Staron RS: Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol* 170 (1997) 143-223
- Pette D, Staron RS: Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech* 50 (2000) 500-509
- Phillips MS, Khanna VK, De Leon S, Frodis W, Britt BA, MacLennan DH: The substitution of Arg for Gly2433 in the human skeletal muscle ryanodine receptor is associated with malignant hyperthermia. *Hum Mol Genet* 3 (1994) 2181-2186
- Phillips MS, Fujii J, Khanna VK, DeLeon S, Yokobata K, de Jong PJ, MacLennan DH: The structural organisation of the human skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Genomics* 34 (1996) 24-41
- Polgar J, Johnson MA, Weightman D, Appleton D: Data on fibre size in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973; 19: 307-318
- Pongratz D, Heuser M, Koppenwallner C, Hübner G: Central Core Disease mit "structured cores" in Typ II-Fasern. *Klin Wochenschr* 54 (1976) 117-122
- Pongratz D: Atlas der Muskelkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1990
- Pourmand R, Azzarelli B: Adult-onset of nemaline myopathy, associated with cores and abnormal mitochondria. *Muscle Nerve* 17 (1994) 1218-1220
- Pou-Serradell A, Aguilar M, Soler L, Ferrer I: Myopathie congénitale bénigne avec prépondérance des fibres de type I et rares "cores" chez la mère asymptomatique. Association avec des malformations de la ligne médiane. *Rev Neurol* 136 (1980) 853-862
- Pozio G, De Giorgi G, Trizio W, Mariani G, Trizio M, Serlenga L: Central core disease and congenital scoliosis. Study of one case. *Acta Neurol (Napoli)* 7 (1985) 425-431
- Pozzan T, Rizzuto R: High tide of calcium in mitochondria. *Nature Cell Biol* 2 (2000) E25-E27
- Prescott RJ, Roberts SP, Williams C: Malignant hyperpyrexia: A rare cause of postoperative death. *J Clin Pathol* 45 (1992) 361-363
- Quane KA, Healy JMS, Keating KE, Manning BM, Couch FJ, Palmucci LM, Doriguzzi C, Fagerlund TH, Berg K, Ording H, Bendixen D, Mortier W, Linz U, Muller CR, McCarthy TV: Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nat Genet* 5 (1993) 51-55
- Quane KA, Keating KE, Healy JMS, Manning BM, Krivosic-Horber R, Krivosic I, Monnier N, Lunardi J, McCarthy TV: Mutation screening of the RYR1 gene in malignant hyperthermia: detection of a novel Tyr to Ser mutation in a pedigree with associated central cores. *Genomics* 23 (1994a) 236-239
- Quane KA, Keating KE, Manning BM, Healy JMS, Monsieurs K, Heffron JJA, Lehane M, Heytens L, Krivosic-Horber R, Adnet P, Ellis FR, Moonier N, Lunardi J, McCarthy TV: Detection of a novel common mutation in the ryanodine receptor gene in malignant hyperthermia: implications for diagnosis and heterogeneity studies. *Hum Mol Genet* 3 (1994b) 471-476
- Quane KA, Ording H, Keating KE, Manning BM, Heine R, Bendixen D, Berg K, Krivosic-Horber R, Lehmann-Horn F, Fagerlund T, McCarthy TV: Detection of a novel mutation at amino acid position 614 in the ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 79 (1997) 332-337

- Radu H, Ionescu V, Radu A, Paler V, Rosu AM, Marian A: Hypotrophic type I muscle fibres with central nuclei, and central myofibrillar lysis preferentially involving type II fibres. *Eur Neurol* 11 (1974) 108-127
- Radu H, Rosu-Serbu AM, Ionescu V, Radu A: Focal abnormalities in mitochondrial distribution in muscle. Two atypical cases of so-called "central core disease". *Acta Neuropathol (Berl)* 39 (1977) 25-31
- Ramsay PL, Hensinger RN: Congenital dislocation of the hip associated with central core disease. *J Bone Joint Surg* 57A (1975) 648-651
- Reimers CD, Schlotter B, Eicke BM, Witt TN: Calf enlargement in neuromuscular diseases: A quantitative ultrasound study in 350 patients and review of the literature. *J Neurol Sci* 143 (1996) 46-56
- Resnick JS, Engel WK: Target fibers: Structural and cytochemical characteristics and their relationship to neurogenic muscular disease and fiber types. In: *Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders*. Excerpta Medica ICS Vol. 14, Amsterdam 1967, S. 255-267
- Resnick JS, Engel WK, Nelson PG: Changes in the Z disc of skeletal muscle induced by tenotomy. *Neurology* 18 (1968) 737-740
- Rizzuto R, Brini M, Murgia M, Pozzan T: Microdomains with high Ca^{2+} close to IP_3 -sensitive channels that are sensed by neighboring mitochondria. *Science* 262 (1993) 744-747
- Robinson RL, Monnier N, Wolz W, Jung M, Reis A, Nuernberg G, Curran JL, Monsieurs K, Stieglitz P, Heytens L, Fricker R, van Broeckhoven C, Deufel T, Hopkins PM, Lunardi J, Mueller CR: A genome wide search for susceptibility loci in three European malignant hyperthermia pedigrees. *Hum Mol Genet* 6 (1997) 953-961
- Romero NB, Nivoche Y, Lunardi J, Bruneau B, Cheval MA, Hillaire D, Fardeau M: Malignant hyperthermia and central core disease: analysis of two families with heterogenous clinical expression. *Neuromusc Disord* 3 (1993) 547-551
- Romero NB, Coquet M, Carrier H: Histopathology of skeletal muscle mitochondria. In: Lestienne P (ed): *Mitochondrial diseases. Models and methods*. Springer, Berlin 1999; S. 343-355
- Rowińska-Marcińska K, Strugalska MH, Hausmanowa-Petrusewicz I: Fiber density in congenital muscle fiber type disproportion. *Electromyogr clin Neurophysiol* 30 (1990) 475-481
- Roy RR, Baldwin KM, Martin TP, Chimarusti SP, Edgerton VR: Biochemical and physiological changes in overloaded rat fast- and slow-twitch ankle extensors. *J Appl Physiol* 59 (1985) 639-646
- Rudnik-Schöneborn S, Glauner B, Zerres K: Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol* 54 (1997) 888-894
- Sanger F: Determination of nucleotide sequences in DNA. *Science* 214 (1981) 1205-1210
- Saper JR, Itabashi HH: Central core disease - a congenital myopathy. *Dis Nerv Syst* 37 (1976) 649-653
- Scacheri PC, Hoffman EP, Fratkin JD, Semino-Mora C, Senchak A, Davis MR, Laing NG, Vedanarayanan V, Subramony SH: A novel ryanodine receptor gene mutation causing both cores and rods in congenital myopathy. *Neurology* 55 (2000) 1689-1696
- Schiaffino S, Reggiani C: Molecular diversity of myofibrillar proteins: Gene regulation and functional significance. *Physiol Rev* 76 (1996) 371-423
- Schmitt HP, Volk B: The relationship between target, targetoid, and targetoid/core fibers in severe neurogenic muscular atrophy. *J Neurol* 210 (1975) 167-181

Schotland DL: An electron microscopic study of target fibers, target-like fibers and related abnormalities in human muscle. *J Neuropathol Exp Neurol* 28 (1969) 214-228

Schwemmle S, Wolff K, Palmucci LM, Grimm T, Lehmann-Horn F, Hübner C, Hauser E, Iles DE, MacLennan DH, Müller CR: Multipoint mapping of the central core disease locus. *Genomics* 17 (1993) 205-207

Seitelberger F, Wanko T, Gavin MA: The muscle fibre in central core disease. Histochemical and electron microscopic observations. *Acta Neuropathol* 1 (1961) 223-237

Seitz RJ, Toyka KV, Wechsler W: Adult-onset mixed myopathy with nemaline rods, minicores, and central cores: a muscle disorder mimicking polymyositis. *J Neurol* 231 (1984) 103-108

Swery CA: Ultrastructural changes in diseased muscle. In: Dubowitz V (ed.): *Muscle biopsy – a practical approach*. Baillière Tindall, London, 2nd ed. 1985, S. 129-183

Swery CA: The role of immunohistochemistry in congenital myopathies. *Neuromusc Disord* 8 (1998) 394-400

Shafiq SA, Gorycki MA, Asiedu SA, Milhorat AT: Tenotomy. Effect on the fine structure of the soleus of the rat. *Arch Neurol* 20 (1969) 625-633

Shuaib A, Paasuke RT, Brownell AKW: Central core disease. Clinical features in 13 patients. *Medicine* 66 (1987) 389-396

Shy GM, Magee KR: A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 79 (1956) 610-621

Shy GM, Engel WK, Wanko T: Central core disease: a myofibrillary and mitochondrial abnormality of muscle. *Ann Intern Med* 56 (1962) 511-520

Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T: Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain* 86 (1963) 793-810

Smith ER, Heffernan LP, Sangalang VE, Vaughan LM, Flemington CS: Voluntary muscle involvement in hypertrophic cardiomyopathy. A study of 11 patients. *Ann Intern Med* 85 (1976) 566-572

Sorrentino V, Reggiani C: Expression of the ryanodine receptor type 3 in skeletal muscle. A new partner in excitation-contraction coupling? *TCM* 9 (1999) 54-61

Soza M, Hoppe A, Gonzalez S: Central core disease: severe and progressive form. *J Neurol Sci* 98 (1990) 337 (abstr)

Sparagna GC, Gunter KE, Sheu SS; Gunter TE: Mitochondrial calcium uptake from physiological-type pulses of calcium. *J Biol Chem* 270 (1995) 27510-27515

Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK: Myotubular myopathy: persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch Neurol* 14 (1966) 1-14

Spiro AJ, Horoupian DS, Taft LT: Central core disease: evidence for a neuropathic etiology. *Neurology* 23 (1973) 445

Stewart CR, Kahler SG, Gilchrist JM: Congenital myopathy with cleft palate and increased susceptibility to malignant hyperthermia – King syndrome ? *Pediatr Neurol* 4 (1988) 371-374

Strazis KP, Fox AW: Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 77 (1993) 297-304

Sudbrak R, Procaccio V, Klausnitzer M, Curran JL, Monsieurs K, Van Broeckhoven C, Ellis R, Heytens L, Hartung EJ, Kozak-Ribbens G, Heilinger D, Weissenbach J, Lehmann-Horn F, Mueller CR,

- Deufel T, Stewart AD, Lunardi J: Mapping of a further malignant hyperthermia susceptibility locus to chromosome 3q13.1. *Am J Hum Genet* 56 (1995) 684-691
- Takagi A: Molecular pathology of malignant hyperthermia and central core disease. *Nippon Rinsho*. 55 (1997) 3307-3314
- Takekura H, Iino M, Takekura, Nishi M, Kuno J, Minowa O, Takano H, Noda T: Excitation-contraction uncoupling and muscular degeneration in mice lacking functional skeletal muscle ryanodine-receptor gene. *Nature* 369 (1994) 556-559
- Tanabe H, Ito K, Yamane K, Tabuchi Y, Nozawa T, Kumano K: Central core disease: A clinical, histochemical and electron microscopic study on 2 cases with scoliosis. - The first two cases in Japan. *Adv Neurol Sci* 20 (1976) 458-469
- Telerman-Toppet N, Gerard JM, Coërs C: Central core disease. A study of clinically unaffected muscle. *J Neurol Sci* 19 (1973) 207-223
- Thomas C: Nemaline rod and central core disease: a coexisting Z-band myopathy. *Muscle Nerve* 20 (1997) 893-896
- Thompson T: A case of amyotonia congenita. *Brain* 31 (1908) 160-163
- Thornell LE, Erikson A, Edström L: Intermediate filaments in human myopathies. In: Dowben RM & Shay JW (eds.): *Cell and muscle motility*. Plenum New York 1983, 4th ed., S. 85-136
- Tojo M, Ozawa M, Nonaka I: Central core disease and congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fibers in one family. *Brain Dev* 22 (2000) 262-264
- Tomunaga M, Sluga E: Zur Ultrastruktur der "Target-Fasern". *Virch Arch Pathol Anat* 348 (1969) 89-104
- Tong J, Oyamada H, Demarex N, Grinstein S, McCarthy TV, MacLennan DH: Caffeine and halothane sensitivity of intracellular Ca²⁺ release is altered by 15 calcium release channel (ryanodine receptor) mutations associated with malignant hyperthermia and/or central core disease. *J Biol Chem* 272 (1997) 26332-26339
- Tong J, McCarthy TV, MacLennan DH: Measurement of resting cytosolic Ca²⁺ concentrations and Ca²⁺ store size in HEK-293 cells transfected with malignant hyperthermia or central core disease mutant Ca²⁺ release channels. *J Biol Chem* 274 (1999) 693-702
- Vainzof M, Muniz, VP, Tsanaclis AM, Silva HC, Rusticci MS: Does the A3333G mutation in the CACNL1A3 gene, detected in malignant hyperthermia, also occur in central core disease? *Genet Test* 4 (2000) 383-386
- Vallat JM, de Lumley L, Loubet A, Leboutet MJ, Corvisier N, Umdenstock R: Coexistence of minicores, cores, and rods in the same muscle biopsy. A new example of mixed congenital myopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 58 (1982) 229-232
- van der Ven PF, Jap PH, Wetzels RH, ter Laak HJ, Ramaekers FC, Stadhouders AM, Sengers RC: Postnatal centralization of muscle fibre nuclei in centronuclear myopathy. *Neuromusc Disord* 1 (1991) 211-220
- van der Ven PFM, Jap PHK, ter Laak HJ, Nonaka I, Barth PG, Sengers RCA, Stadhouders AM, Ramaekers FCS: Immunophenotyping of congenital myopathies: disorganization of sarcomeric, cytoskeletal and extracellular matrix proteins. *J Neurol Sci* 129 (1995) 199-213
- Vita G, Migliorata A, Baradello A, Mazzeo A, Rodolico C, Falsaperla R, Messina C: Expression of cytoskeleton proteins in central core disease. *J Neurol Sci* 124 (1994) 71-76

- Wappler F, Scholz J, von Richthofen V, Fiege M, Köchling A, Matschke J, Winkler G, Schulte am Esch J: Inzidenz der Disposition zur malignen Hyperthermie bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33 (1993) 373-380
- Warmolts JR, Engel WK: A critique of the myopathic electromyogram. *Trans Am Neurol Ass* 95 (1970) 173
- Wedel DJ: Malignant hyperthermia and neuromuscular disease. *Neuromusc Disord* 2 (1992) 157-164
- Wendt-Gallitelli MF, Isenberg G: X-ray microanalysis of single cardiac myocytes frozen under voltage-clamp conditions. *Am J Physiol* 256 (1989) 574-583
- Werdnig G: Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. *Arch Psych Nervenkr* 22 (1891) 437-480
- Wrogemann K, Pena SDJ: Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 1 (1976) 672-674
- Wynne-Davies R, Lloyd-Roberts GC: Arthrogryposis multiplex congenita. Search for prenatal factors in 66 sporadic cases. *Arch Dis Child* 51 (1976) 618-623
- Xu L, Tripathy A, Paesk DA, Meissner G: Potential for pharmacology of ryanodine receptor/calcium release channels. *Ann NY Acad Sci* 853 (1998) 130-148
- Yamamoto T, El-Hayek R, Ikemoto N: Postulated role of interdomain interaction within the ryanodine receptor in Ca^{2+} channel regulation. *J Biol Chem* 275 (2000) 11618-11625
- Zhang Y, Chen HS, Khanna VK, De Leon S, Phillips MS, Schappert K, Britt BA, Brownell AKW, MacLennan DH: A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nat Genet* 5 (1993) 46-50
- Zorzato F, Fujii J, Otsu K, Phillips M, Green NM, Lai FA, Meissner G, MacLennan DH: Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the Ca^{2+} release channel (ryanodine receptor) of skeletal sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 265 (1990) 2244-2256
- Zucchi R, Ronca-Testoni S: The sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} channel/ryanodine receptor: Modulation by endogenous effectors, drugs, and disease states. *Pharmacol Rev* 49 (1997) 1-51

8. THESEN

(1.) Die Central-core-Myopathie ist eine seltene Muskelerkrankung mit Beginn der Symptomatik im frühen Kindesalter. Die Erkrankung ist klinisch durch proximal betonte, im Verlauf allenfalls geringgradig progrediente Paresen charakterisiert und häufig mit Skelettanomalien assoziiert.

(2.) Die Krankheitsbezeichnung Central-core-Myopathie beruht auf dem myohistologischen Nachweis von als „cores“ bezeichneten strukturellen Myofibrillenveränderungen im Muskelfaserzentrum. Daneben kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einer Prädominanz von Typ-I-Muskelfasern, die bis hin zu einer vollständigen Fasertypen-Uniformität gehen kann.

(3.) Die Central-core-Myopathie ist eine hereditäre Muskelerkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang. Als bisher einzige molekulargenetische Veränderung konnten bei einem Teil der Fälle verschiedene Mutationen des Ryanodin-Rezeptors auf Chromosom 19 gefunden werden.

(4.) Da einige Mutationen der Central-core-Myopathie mit der Disposition für eine maligne Hyperthermie assoziiert sind, muß in der klinischen Praxis bei allen Patienten mit einer Central-core-Myopathie von einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer malignen Hyperthermie ausgegangen werden.

(5.) Der Ryanodin-Rezeptor stellt einen Kalzium-freisetzenden Kanal des sarkoplasmatischen Retikulums dar. Mutationen des Ryanodin-Rezeptors führen zu einem vermehrten Kalzium-Einstrom in das Zytosol und damit zur Störung der Kalzium-Homöostase der Muskelfaser.

(6.) Bei einer Störung der Kalzium-Homöostase kann es u.a. zu einer kompensatorischen Vermehrung bzw. zu strukturellen Veränderungen der Mitochondrien innerhalb der Muskelfaser kommen. Mitochondriale Veränderungen können somit eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Central-core-Myopathie spielen.

(7.) In einer frühen Krankheitsphase kann das histologische Bild der Central-core-Myopathie jenem einer mitochondrialen Myopathie entsprechen. Der fehlende Nachweis von zentralen „cores“ in der Muskelbiopsie schließt in einer frühen Krankheitsphase bei zu vereinbarender Klinik die Diagnose einer Central-core-Myopathie nicht aus. Es gibt keine Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und histologischen Befunden.

(8.) Bei Erschöpfung der regulatorischen Fähigkeiten einer Muskelfaser kommt es im Krankheitsverlauf zu morphologischen Veränderungen im Faserzentrum, die als „central cores“ bezeichnet werden. Zentral gelegene „cores“ stellen somit nicht die Ursache der klinischen Symptomatik, sondern die Folge einer gestörten Kalzium-Homöostase und der Auseinandersetzung der Muskelfaser mit dieser Situation dar.

(9.) Skelettmuskelfasern können nach verschiedenen Kriterien in zwei Hauptfasertypen unterteilt werden, von denen die Typ-I-Fasern u.a. einen höheren Anteil an Mitochondrien als jene vom Typ II aufweisen. Es kann angenommen werden, daß sich die von einer gestörten Kalziumhomöostase betroffenen Muskelfasern durch die Konversion der somit an eine Kalziumdysregulation schlechter angepaßten Typ-II-Fasern zum Typ I eines weiteren Regulationsmechanismus bedienen. Die bei der Central-core-Myopathie im Krankheitsverlauf nachweisbare Typ-I-Faserprädominanz bzw. -uniformität stellt möglicherweise die myohistologisch sichtbare Folge einer solchen Fasertypen-Konversion dar.

(10.) Die Diagnose einer kongenitalen Myopathie beruht auf dem Nachweis struktureller oder numerischer Muskelfaserveränderungen bei einer klinischen Symptomatik, die durch in früher Kindheit beginnende Paresen gekennzeichnet ist. Klinische und pathophysiologische Kriterien berechtigen auch weiterhin zur Bezeichnung der Central-core-Myopathie als kongenitale Myopathie, da der krankheitsverursachende genetische Defekt bereits kongenital angelegt ist und die Symptomatik zumeist im frühen Kindesalter manifest wird, auch wenn die namensgebenden strukturellen Muskelfaserveränderungen erst im Krankheitsverlauf entstehen bzw. entstehen können.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Stephan Thomas Neudecker
Geburtsdatum: 23.06.1965
Geburtsort: Berlin-Pankow
Eltern: Winfrid Neudecker und Notburga Neudecker, geb. Prescher
Familienstand: verheiratet mit Karin Neudecker, geb. Hoff

Ausbildung

1972-1980 Polytechnische Oberschule Rüdnitz b. Bernau
1980-1982 Polytechnische Oberschule „W. Pieck“ Bernau
1982-1983 Fachschulstudium Krankenpflege, Berlin-Buch
16.11.1983 Entlassung aus der Staatsbürgerschaft und Ausreise aus der DDR
1983-1986 Staatl. Siebengebirgsgymnasium Bad Honnef, Abitur am 09.06.1986
1986-1993 Studium der Humanmedizin, Rhein. Friedr.-Wilh.-Universität Bonn
26.10.1993 Ärztliche Prüfung

Beruf

1993-1994 Arzt im Praktikum am Institut für Neuropathologie der RWTH Aachen,
(Prof. Dr. J.M. Schröder)
1995 Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Dr. S. Zierz)
01.07.1995 Approbation als Arzt
1995-1999 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Dr. S. Zierz)
1999-2000 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Dr. A. Marneros)
seit 01.10.2000 Funktionsoberarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. S. Zierz)
12.07.2001 Facharztprüfung Neurologie

Halle, 13.08.2001

gez. Stephan Neudecker

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die vorliegende Arbeit ist bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt worden. Desweiteren erkläre ich, daß ich nur diesen einen Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht habe.

Halle, 13.08.2001

gez. Stephan Neudecker

PUBLIKATIONEN

Teile der vorgelegten Arbeit wurden bereits im September 1999 in Göttingen als Posterbeitrag auf dem „14. Kongreß des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.“ in Verbindung mit dem „International Symposium on Congenital Myopathies and Congenital Muscular Dystrophies“ unter folgendem Titel präsentiert:

Neudecker S, Pongratz D, Zierz S:

Are the structural changes in congenital myopathies “congenitally” in all muscles” ?

Nervenheilkunde 18 (1999) S15

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Stephan Zierz, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit anzufertigen. Als Betreuer dieser Arbeit hat er mich mit großer Hilfsbereitschaft unterstützt und war mir stets ein wichtiger Ratgeber.

Herrn Prof. Dr. Dieter Pongratz, Leitender Arzt am Friedrich-Baur-Institut München bei der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich für die freundliche Überlassung repräsentativer Schnittpräparate der Muskelbiopsie von 1988.

Herrn Prof. Dr. Josef Müller-Höcker, Direktor des Instituts für Pathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich für die freundliche Überlassung repräsentativer elektronenmikroskopischer Photographien der Muskelbiopsie von 1988.

Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Holzhausen, Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die freundliche Überlassung repräsentativer elektronenmikroskopischer Photographien der Muskelbiopsie von 1998.

Herrn Dr. Tobias Müller, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der molekulargenetischen Untersuchungen.

Meiner Ehefrau Karin Neudecker danke ich für Geduld, Verständnis und stete Ermutigung.