

# **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  $35 \times 10^{-6}$  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 Hüftdysplasien bzw. Hüftdislokationen 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 Hüftdysplasie 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 Einzel-fall 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 Arthrogyrosis 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  $\beta$ -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 Kernspintogramm 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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$ , 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
<b>N-Terminus</b>	<b>6</b>	<b>487C&gt;T</b>	<b>MHS &amp; CCM</b>	<b>4 Familien</b>	<b>Quane 1993</b>
N-Terminus	9	742G>A	MHS	1 Familie	Gillard 1992
N-Terminus	11	1021G>A	MHS	10 Familien	Quane 1994b
<b>N-Terminus</b>	<b>12</b>	<b>1209C&gt;G</b>	<b>CCM</b>	<b>1 Familie</b>	<b>Quane 1993</b>
<b>Zentralregion</b>	<b>14</b>	<b>1565A&gt;C</b>	<b>MHS &amp; CCM</b>	<b>1 Familie</b>	<b>Quane 1994a</b>
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
<b>Zentralregion</b>	<b>39</b>	<b>6488G&gt;A</b>	<b>MHS &amp; CCM</b>	<b>1 Familie</b>	<b>Manning 1998b</b>
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
<b>Zentralregion</b>	<b>45</b>	<b>7304G&gt;A</b>	<b>MHS &amp; CCM</b>	<b>1 Familie</b>	<b>Zhang 1993</b>
<b>Zentralregion</b>	<b>45</b>	<b>7304G&gt;A</b>	<b>MHS &amp; CCM</b>	<b>1 Familie</b>	<b>Barone 1999</b>
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
<b>C-Terminus</b>	<b>102</b>	<b>14693T&gt;C</b>	<b>CCM</b>	<b>1 Familie</b>	<b>Lynch 1999</b>

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  $\alpha$ 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  $\beta$ -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.