

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.