

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Diagnostik von Myopathien



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. M. Deschauer

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 15. März 2016

Online auf www.dgn.org seit: 5. Juli 2016

Gültig bis: 14. März 2020

Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

lt. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Zitierhinweis

Deschauer M. et al. S1-Leitlinie Diagnostik von Myopathien. 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

marcus.deschauer@tum.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

Die Zahl der möglichen Gendefekte ist in den letzten Jahren weiter gestiegen, mittlerweile sind Defekte in über 100 Genen identifiziert worden, die zu Myopathien führen können (Kaplan et al. 2016). Z.B. wurde für die Fazio-Skapulo-Humerale Muskeldystrophie (FSHD) ein zweiter Gendefekt (SMCHD1) identifiziert, der in Deutschland häufig ist (Larsen et al. 2014).

Neue molekulargenetische Hochdurchsatzverfahren („next generation sequencing“) ermöglichen die rasche und effiziente Untersuchung vieler Gene in einem Ansatz. Solche Untersuchungen sind bei Patienten mit gut definiertem Phänotyp, die in Neuromuskulären Zentren ausgewählt wurden, eine sinnvolle Alternative zu invasiver Diagnostik und wirtschaftlicher als Einzelgensequenzierungen. Sie sollten dann zum Einsatz kommen, wenn der Phänotyp durch Defekte in verschiedenen Genen bedingt sein kann, wie z.B. bei einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp (Ankala et al. 2015, Kuhn et al. 2016).

Neue Auto-Antikörper wurden bei immunvermittelten Muskelerkrankungen identifiziert. Bei Patienten mit nekrotisierender Myopathie wurden Antikörper gegen die HMGCoA-Reduktase nachgewiesen, die teilweise durch eine Statin-Einnahme induziert werden (Allenbach et al. 2014, Mammen et al. 2011). Auch bei der Einschlusskörpermyositis wurde 2013 erstmals ein Antikörper identifiziert: Ein Teil der Patienten weisen Antikörper gegen die zytoplasmische 5'-Nukleotidase 1A (CN1A bzw. MUP44) auf. Schließlich wurden bei der Dermatomyositis neue Auto-Antikörper gefunden, die paraneoplastisch (TIF1 und NPX2), und nicht-paraneoplastisch auftreten (SAE) (Gunawardena 2015).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Anhand der klinischen Symptomatik (insbesondere Verteilung der Paresen) sollte eine klinische Syndromdiagnose vorgenommen werden: Gliedergürtelsyndrom, distales myopathisches Syndrom, okulopharyngeales Syndrom oder fazioskapulohumeroperoneales Syndrom. Belastungsinduzierte Beschwerden und Myoglobinurie lassen eine metabolische Myopathie vermuten.

Eine persistierende Erhöhung der Kreatinkinase (CK) nach körperlicher Schonung ist ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer Myopathie. Allerdings schließt ein normaler CK-Wert eine Myopathie nicht aus. Auch bei neurogener Muskelschwäche findet man vielfach eine mäßige CK-Erhöhung, die aber in der Regel nicht mehr als das 10-fache ausmacht (Chahin u. Sorenson 2009).

Bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine Myopathie sollte eine EMG-Untersuchung erfolgen, um neurogene von myopathischen Prozessen zu unterscheiden, und um eine Myotonie zu identifizieren.

Zur Bildgebung des Muskels ist das MRT am besten geeignet. Besonders hilfreich ist das MRT für die Auswahl des richtigen Biopsieortes.

Zum Nachweis einer immunogen vermittelten Myositis ist in der Regel eine Muskelbiopsie indiziert. Bei Patienten mit hereditären Myopathien ist eine Biopsie indiziert, wenn der klinische Phänotyp nicht eindeutig zugeordnet werden kann und eine primär molekulargenetische Diagnosestellung nicht möglich ist. Die Probe einer Muskelbiopsie muss ausreichend groß sein und sorgfältig aufbereitet werden, so dass nicht nur histologische (ggf. auch immunhistologische) Untersuchungen erfolgen können, sondern auch Westernblot-Analysen, enzymatische Messungen, elektronenmikroskopische Untersuchungen und DNA-Analysen. Die Muskelprobe sollte an einem spezialisierten Zentrum untersucht werden.

Bei folgenden Myopathien sollte die Diagnosestellung primär über eine molekulargenetische Untersuchung angestrebt werden: Dystrophinopathien, Myotone Dystrophie Typ 1 und 2, Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie Typ 1 und 2, Okulopharyngeale Muskeldystrophie, Hauptmann-Thannhauser-Muskeldystrophie und Ionenkanalmyopathien.

Einführung

Begründung der Notwendigkeit der Leitlinie

Die Diagnosestellung von Myopathien ist aufgrund der klinischen und genetischen Heterogenität bei manchen Patienten schwierig. Die klinische Untersuchung alleine kann zwar vielfach eine Verdachtsdiagnose ermöglichen und die Richtung des weiteren diagnostischen Procedere vorgeben, eine definitive diagnostische Einordnung gelingt meist aber erst nach Inanspruchnahme verschiedener spezieller Untersuchungsmethoden. Diese werden zum Teil nur in Speziallaboren vorgenommen. Dabei sind molekulargenetische Tests von großer Bedeutung. Eine molekulargenetische Diagnosestellung ist auch für die Familienberatung von Bedeutung. In der Praxis dauert es heute vielfach noch lange, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Besonders wichtig ist es, Patienten mit behandelbaren Myopathien zu identifizieren. Eine klare Diagnosestellung ist aber auch hilfreich, um diagnostische Unsicherheit zu beenden und unwirksame nebenwirkungsreiche Therapien abzusetzen (z.B. Immunsuppression bei sekundär entzündlichen Veränderungen bei Muskeldystrophien).

Allerdings können bei den erblichen Myopathien auch nach Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten nicht alle Patienten exakt zugeordnet werden. Aufgrund der stetigen Verbesserung der Diagnostik ist bei unklarer Diagnose eine Re-Evaluation im Abstand einiger Jahre sinnvoll. Gerade solch diagnostisch schwierige Patienten sollten in Deutschland in einem der 26 neuromuskulären Zentren, die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) zertifiziert werden, untersucht werden. Auch in Österreich und der Schweiz gibt es solch spezialisierte Zentren.

Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie soll helfen, bei Patienten mit Muskelerkrankungen schneller die Diagnose zu stellen und die Zahl der ungeklärten Fälle zu reduzieren. Sie soll helfen, aus einer Muskelbiopsie die maximale diagnostische Ausbeute zu erzielen und unnötige Diagnostik zu vermeiden. Patienten mit behandelbaren Myopathien sollen so schneller einer Therapie zugeführt werden können. Eine klare Zuordnung hereditärer Myopathien ermöglicht eine bessere prognostische Einordnung und bildet die Grundlage für die genetische Familienberatung. Schließlich ist eine exakte Zuordnung von Myopathien auch für die Aufnahme in Patientenregister wichtig, die die Grundlage für zukünftige Therapiestudien sind.

Patientenzielgruppe

Die Leitlinie gilt primär für Erwachsene. Bei Kindern sind noch andere Aspekte zu berücksichtigen, die in der Leitlinie nicht enthalten sind. Bei Patienten mit Erstmanifestation im Kindesalter, die sich als Erwachsene zu Diagnostik vorstellen, ist die Leitlinie daher nicht umfassend.

Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre Diagnostik.

Adressaten

Neurologen und andere Ärzte, die in die Diagnostik von Muskelerkrankungen involviert sind.

Schlüsselwörter

Myopathien (ICD-10 G71, G72 und G73.4-7)

Definition

Die Leitlinie gilt in der Diagnostik von hereditären und erworbenen Myopathien (vgl. Tabelle 1). Dies sind Erkrankungen, die primär die Muskulatur betreffen. Neurogene Muskelschwäche und Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung (myasthene Erkrankungen) sind nicht eingeschlossen.

Tabelle 1

Hereditäre und erworbene Myopathien.

| Hereditäre Myopathien | Erworbene Myopathien |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> [progressive Muskeldystrophien [kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten [metabolische Myopathien: <ul style="list-style-type: none"> [Glykogenosen [Lipidmyopathien [mitochondriale Myopathien [Ionenkanalmyopathien | <ul style="list-style-type: none"> [Myositiden: <ul style="list-style-type: none"> [immunogen (z.B. Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörpermyositis, Overlap-Syndrome) [erregerbedingt (z.B. Coxsackie-, Influenza-, Echo-, Epstein-Barr-Viren) [toxische Myopathien: <ul style="list-style-type: none"> [medikamentös-toxisch (z.B. Statine, serotonerge Substanzen, Amiodaron) [andere exogene Toxine (z.B. Alkohol, Heroin, Kokain) [Critical-Illness-Myopathien [endokrine Myopathien <ul style="list-style-type: none"> [bei Schilddrüsenfunktionsstörungen (z.B. thyreotoxische Myopathie, hypothyreote Myopathie) [bei Nebennierenrindenfunktionsstörungen (z.B. Steroidmyopathie) [bei Hyperparathyreoidismus |

Anamnese und klinische Untersuchung

Eigenanamnese

Die bei Muskelkrankheiten oft ganz im Vordergrund stehende Angabe der Muskelschwäche ist ein zunächst vieldeutiges Symptom, das nicht nur durch Myopathien bedingt sein kann, sondern auch von dissoziativen Störungen bis zu einer sog. Allgemeinsymptomatik bei inter-nistischen Erkrankungen reichen kann. Hinsichtlich der Muskelschwäche sind genaue Angaben über

- [deren Lokalisation,
- [den zeitlichen Verlauf ihrer Entstehung und Ausbreitung (Symptombeginn, attackenartig oder langsam progredient, belastungsinduziert)
- [ihr Ausmaß (praktische Beispiele für die konkrete Bewegungsbehinderung)

der Grundstein für die richtige Diagnose. Dabei ist es auch wichtig, motorische Meilensteine in der kindlichen Entwicklung (z.B. das Alter, in dem das Gehen gelernt wurde) zu erfragen.

Das Symptom Muskelschmerz bedarf einer eingehenden anamnestischen Eingrenzung. Nur der muskelkaterähnliche, tief im Inneren der großen Extremitätenmuskeln empfundene Schmerz kann als Charakteristikum einer Myopathie gelten. Schmerzhaftes Muskelverspannungen mit

sog. Triggerpoints beim myofaszialen Schmerzsyndrom sind abzugrenzen von Muskelschmerzen bei Myopathien (siehe auch Leitlinie "Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgie"). Verlaufsbesonderheiten des Muskelschmerzes, vor allem die Frage seiner Abhängigkeit von Muskularbeit, sind zu analysieren. Weiterhin ist nach Faszikulationen und nach Muskelkrämpfen zu fragen. Auch die Frage nach Braunverfärbung des Urins als Hinweis auf eine Myoglobinurie ist wichtig. Die Anamnese muss gezielte Fragen hinsichtlich der Möglichkeit von exogen-toxischen oder medikamentös (insbesondere Statine) bedingten Myopathien umfassen. Ebenso sind mögliche endokrine Störungen zu beachten.

Familienanamnese

Eine große Zahl von Muskelerkrankungen ist hereditär, so dass der Familienanamnese besondere Bedeutung zukommt. Bei autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen ist die Frage nach einer Konsanguinität der Eltern wichtig. Da Muskelerkrankungen ein sehr variantenreiches Erscheinungsbild zeigen können, sollte man nach subtilen Symptomen fragen und ggf. erreichbare Familienangehörige selbst untersuchen und die CK bestimmen.

Klinische Untersuchung

Muskelschwäche

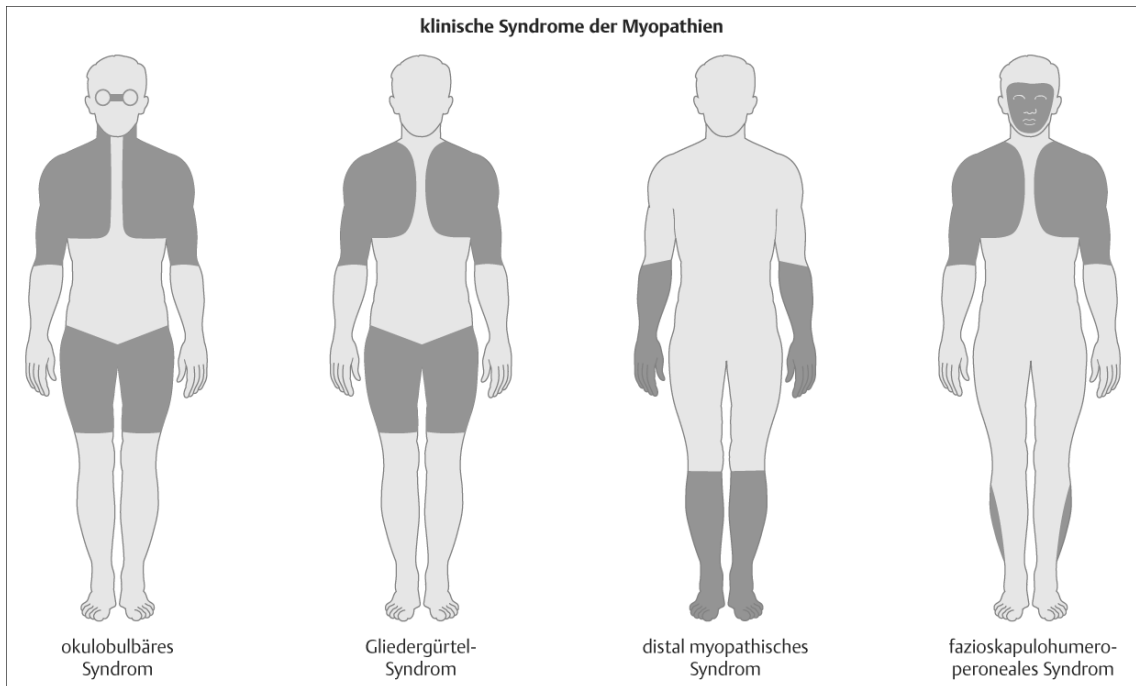
Die Lokalisation von Paresen hilft bei den differenzialdiagnostischen Überlegungen. Bei Myopathien sind an den Extremitäten in der Mehrzahl der Fälle die proximalen Muskeln deutlicher betroffen als die distalen Muskeln. Leichte Paresen lassen sich bei funktionellen Untersuchungen (z.B. Kniebeuge, auf einen Stuhl steigen, Hacken-/Zehengang) erkennen. Es können aber auch andere Muskel betroffen sein:

- [Mimische Muskulatur (Facies myopathica),
- [Extraokuläre Muskeln (Ptosis, Einschränkung der Bulbusmotilität)
- [Oropharyngeale Muskulatur (Dysphagie und Dysarthrie)
- [Axiale Muskulatur (Skapula alata, Hyperlordose und Skoliose)
- [Atemmuskulatur (Hypoventilation)

Abhängig von der Verteilung der Muskelschwäche lassen sich klinische Syndrome differenzieren, z.B. Gliedergürtelsyndrom, distales myopathisches Syndrom, okulopharyngeales Syndrom oder fazioskapulohumeroperoneales Syndrom (Vgl. Abb. 1). Andere Manifestationen einer Myopathie können sein: Rhabdomyolyse-Attacken, belastungsinduzierte Myalgien, isolierte Myotonie oder periodische Paralysen. Manchmal fällt auch eine asymptomatische HyperCKämie auf.

Abbildung 1

Klinische Syndrome der Myopathien (Quelle: Schoser 2009).



Muskeltrophik

Differenzialdiagnostische Bedeutung kommt der Frage zu, ob klinisch schwache Muskeln auch atrophisch sind. Hier muss allerdings einschränkend bedacht werden, dass subkutanes Fettgewebe sichtbare Atrophien kaschieren kann. Dabei kann aber eine Palpation helfen. Bei manchen Patienten wird auch eine Hypertrophie (Myotonien) oder eine Pseudohypertrophie (Muskeldystrophien) beobachtet.

Andere klinische Zeichen

- [Kontrakturen und Skelettveränderungen
- [Myotone Phänomene (Greifmyotonie, Augenschlussmyotonie oder Perkussionsmyotonie)
- [Rippling des Muskels (Muskelwogen)

Zusatzdiagnostik

Labordiagnostik

Die Bestimmung der **Kreatinkinase (CK)** erlaubt einen einfachen und schnellen Überblick über das Ausmaß des Muskelfaseruntergangs, sie gibt aber keinen Hinweis auf den Grund des Zelluntergangs und damit auf die zugrundeliegende Erkrankung. Als Grundregel gilt: Die CK-Erhöhung sollte mindestens einmal bestätigt werden, wobei auf körperliche Schonung vor der

Untersuchung geachtet werden muss. Im Allgemeinen gilt die Faustregel, dass eine mehr als 10-fache CK-Erhöpfung stark auf eine primär myogene Ursache hindeutet und nicht neurogen bedingt ist (Chahin u. Sorenson 2009). Das Ausmaß der CK-Erhöpfung ist bei den verschiedenen Myopathien sehr unterschiedlich (Tab. 2) und auch bei einer definierten Myopathie variabel. Wichtig ist, dass bei manchen Myopathien die CK normal sein kann. Eine falsch-positive CK-Erhöpfung misst man bei Vorliegen einer Makro-CK: dann ist der Regel auch die CK-MB erhöht. Es gibt aber auch Patienten mit einer asymptomatischen Myopathie, der eine (noch) nicht manifeste Myopathie zugrunde liegt. Je höher die CK ist und je jünger der Patient ist, desto häufiger findet sich bei Untersuchung einer Muskelbiopsie eine Myopathie. Andere muskelspezifische Serumparameter können ergänzend sinnvoll sein.

TSH und ggf. Kortisol sowie die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat) sollten zur Frage einer endokrinen Myopathie untersucht werden.

Die Untersuchung von Myositis-spezifischen Autoantikörpern kann helfen, die Myositis näher zuzuordnen, was für das Management der Patienten wichtig ist. Organmanifestation, paraneoplastisches Auftreten und Therapieansprechen werden vom Antikörperstatus beeinflusst. Daher ist es insbesondere bei einer histologisch nachgewiesenen Myositis hilfreich zu wissen, welcher Antikörper vorliegt. Das Fehlen von Antikörpern schließt eine Myositis keineswegs aus. Als Suchtest bei unklarer Myopathie sind Antikörperbestimmungen nicht sinnvoll. Besonders ein allgemeines Screening auf Antinukleäre-Antikörper (ANA) liefert auch unspezifische Befunde und beweist keine Myositis. Nur wenn eine Differenzierung der ANA gelingt, hat es diagnostische Relevanz.

Bei der Dermatomyositis können Antikörper gefunden werden, die nicht mit einer Tumorerkrankung einhergehen (Mi-2, SAE) während andere Antikörper häufig paraneoplastisch auftreten (TIF1, NXP2). Auch bei der Einschlusskörpermyositis wurde jetzt ein Antikörper identifiziert, gegen die zytoplasmische 5'-Nukleotidase 1A (CN1A bzw. MUP44), der bei einem Teil der Patienten nachweisen werden kann. Bei einer Myositis im Rahmen eines Overlap-Syndroms finden sich häufig Antikörper gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (insbesondere Jo-1-AK). Weitere Myositis-assoziierte Antikörper sind PM-Scl-AK und Ku-AK bei Sklerodermie oder U1/2/3-RNP-AK bei Mischkollagenose (Gunawardena 2015, vgl. auch Leitlinie „Myositis-syndrome“).

Bei Patienten mit akut aufgetretener Muskelschwäche und sehr deutlicher CK-Erhöpfung sollten Antikörper gegen das „Signal-Recognition-Particle“ (SRP) untersucht werden, die sich bei nekrotisierender Autoimmun-Myositis finden, die relativ schlecht auf Immunsuppression anspricht. Antikörper gegen die HMGCoA-Reduktase führen ebenfalls zu einer nekrotisierenden Myopathie, die teilweise Statin-induziert auftritt (Mammen et al. 2011). Nur wenige Enzyme, die im Muskelstoffwechsel eine Rolle spielen, können auch im Blut analysiert werden. Besondere Bedeutung hat die Messung der Alpha-Glukosidase bei Verdacht auf M. Pompe, die an Leukozyten, aber auch am Trockenblut vorgenommen werden kann. Die Bestimmung des Acyl-Carnitin-Spektrums im Serum kann bei einer Lipidmyopathie diagnostisch wertvoll sein.

Die Untersuchung des Muskels unter Belastungsbedingungen erfolgt mit Hilfe des Unterarmbelastungstest zur Frage nach einer Glykogenose (fehlender Laktatanstieg bei normalem Ammoniakanstieg) oder eines Myoadenylatdeaminasemangel (fehlender Ammoniakanstieg bei normalem Laktatanstieg). Beim Ergometer weist ein pathologisch hoher Laktatanstieg auf einen Defekt der mitochondrialen Atmungskette hin.

Tabelle 2

Hilfen zur diagnostischen Zuordnung wichtiger Formen hereditärer und erworbener Myopathien. Fett gedruckt sind die wegweisenden Befunde, Teil 1.

| Untersuchung | Muskeldystrophie Typ Duchenne/Becker | Muskelystrophie Gliedergürtel-Typ (LGMD) | Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) | Myotone Dystrophie Typ 1/2 | Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPDM) | Distale Myopathie |
|--|--|--|---|--|--|---|
| CK | +++ (im späten Krankheitsstadium + möglich) | ++/+++ | + | normal/+ | + | + /++ /+++ |
| andere Laboruntersuchungen | | | | Gamma GT Glukose | | |
| Muskelbiopsie | bei negativer MLPA-Genetik: Routine Immunhistologie Western-Blot | Routine Immunhistologie Western-Blot (v.a. Calpain 3) | nur zur Differenzialdiagnose | nur zur Differenzialdiagnose | nur zur Differenzialdiagnose | Routine Immunhistologie, Western-Blot |
| Molekulargenetik | MLPA Dystrophin-Gen zum Nachweis von Deletionen/ Duplikationen Sequenzierung zum Nachweis von Punktmutationen | Mutationsnachweis | verkürzter Tandem-Repeat-Abschnitt D4Z4 auf Chromosom 4q | Typ 1: CTG-Repeat-Expansion DMPG-Gen Typ 2: CCTG-Repeat-Expansion Zinkfinger-Gen9 | GCG/GCA-Repeat-Expansion PABPN1-Gen | Mutationsnachweis |
| <p>+ = gering erhöht (1- bis 3-fach) ++ = mäßig erhöht (3- bis 10-fach) +++ = deutlich erhöht (mehr als 10-fach) CK = Kreatinkinase IBM = Einschlusskörpermyositis</p> | | | | | | |

Tabelle 2

Hilfen zur diagnostischen Zuordnung wichtiger Formen hereditärer und erworbener Myopathien. Fett gedruckt sind die wegweisenden Befunde, Teil 2.

| Untersuchung | Kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten | Ionenkanal-myopathien | Metabolische Myopathien | Mitochondriale Myopathien | Toxische/ endokrine Myopathie | Immunogene Myositiden |
|----------------------------|---|---|--|---|--------------------------------|--|
| CK | normal/+ | normal/+ | + / ++ | normal/+ | normal / + / ++ | +++ (IBM: CK + / ++) |
| andere Laboruntersuchungen | | Kalium | Unterarmbelastungstest Acylcarnitin-Spektrum im Serum Enzymaktivität im Blut | Fahrradbelastungstest | TSH Cortisol Parathormon | Myositis-Autoantikörper |
| Muskelbiopsie | Routine Enzymhistologie Elektronenmikroskopie | nur zur Differenzialdiagnose | Routine Enzymhistologie Enzymmessung | Routine Enzymhistologie (einschl. COX/SDH) Enzymmessung | Routine | Routine Immunhistologie Elektronenmikroskopie bei IBM |
| Molekulargenetik | Mutationsnachweis | Mutationsnachweis Chlorid-, Natrium-, Kalziumkanal-Gen | Mutationsnachweis | Mutationsnachweis (zum Teil nur aus Muskelgewebe möglich) | | |

+ = gering erhöht (1- bis 3-fach)
 ++ = mäßig erhöht (3- bis 10-fach)
 +++ = deutlich erhöht (mehr als 10-fach)
 CK = Kreatinkinase
 IBM = Einschlusskörpermyositis

Elektromyographie

Bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine Myopathie sollte eine quantitative EMG-Untersuchung mit Nadelelektroden erfolgen, um neurogene von myopathischen Prozessen zu unterscheiden. Außerdem ist der Nachweis von myotonen Entladungen von großer Bedeutung. Es sollten mehrere Muskeln vorzugsweise an verschiedenen Extremitäten proximal und distal untersucht werden (Reiners et al. 2009). Aus einem mittels Nadel-EMG untersuchten Muskel sollte in den darauffolgenden Wochen keine Muskelbiopsie entnommen werden, da durch die EMG-Untersuchung auch Muskelfaseruntergänge mit zellulärer Abräumreaktion ausgelöst werden können und dann falsch-positiv als Hinweis für eine Myopathie gewertet werden. Auch eine ergänzende Neurographie zur Frage einer Neuropathie ist bei jedem Patienten sinnvoll.

Bildgebende Untersuchungen: MRT, CT, Sonographie

Die Kernspintomographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren bei Muskelkrankheiten. Muskelödem kann am besten in der fettunterdrückten STIR-Sequenz erkannt werden, es findet sich nicht nur bei Myositiden, sondern auch bei Muskeldystrophien. Bei chronischen Muskelkrankungen kann in der T1-Wichtung der fettige Umbau erkannt werden. Eine Kontrastmittelgabe kann ergänzende Informationen liefern, sie findet sich insbesondere bei Myositiden, manchmal in geringem Ausmaß aber auch bei anderen Muskelerkrankungen. Das MRT ist besonders hilfreich, wenn klinisch die Auswahl des Biopsieortes schwierig ist. Die Biopsie sollte aus einem betroffenen Muskel erfolgen, bei dem aber noch kein vollständiger fettiger Umbau erfolgt ist. Weiterhin kann durch das MRT das Verteilungsmuster von Myopathien gut erfasst werden, was zur Eingrenzung mancher hereditärer Myopathien zusätzliche Informationen liefern kann.

Eine CT kann Verkalkungen im Muskel nachweisen und bei Patienten mit Herzschrittmachern zum Einsatz kommen. Sonographisch kann man Muskelatrophien bzw. -hypertrophien erkennen. Durch Fetteinlagerung kann die Echogenität erhöht und durch Ödem vermindert sein.

Kardiale Diagnostik

Zur Frage einer kardialen Mitbeteiligung sollten EKG (Reizleitungsstörung), LZ-EKG (Rhythmusstörungen) und ein Herzecho (Kardiomyopathie) erfolgen. Optional ist eine MRT zum sensitiveren Nachweis einer Kardiomyopathie (Gaul et al. 2006).

Pulmonale Untersuchungen

Die Bestimmung der Vitalkapazität kann einen Hinweis auf eine Atemmuskelschwäche ergeben. Zur Frage einer Zwerchfellschwäche sollte sie nicht nur im Sitzen, sondern auch im Liegen gemessen werden. Bei Patienten mit Myositis ist zur Frage einer Lungenbeteiligung eine Schnittbilddiagnostik indiziert.

Untersuchungen zur Frage Multisystembeteiligung

Bei bestimmten Myopathien sind sinnvoll: Ophthalmologische Untersuchung zur Frage Katarakt oder Retinopathie, endokrine Untersuchungen u.a. zur Frage Diabetes, Hypogonadismus, Hypothyreose, Schädel-MRT zur Frage zerebrale Mitbeteiligung.

Muskelbiopsie

Einige hereditäre Myopathien lassen sich primär molekulargenetisch diagnostizieren (vgl. S. 12), so dass in diesen Fällen auf eine Muskelbiopsie verzichtet werden kann. Bei den anderen Muskelerkrankungen nimmt die Biopsie eine zentrale Rolle in der Diagnostik ein. Sie ermöglicht breite differentialdiagnostische Untersuchungen verschiedener Myopathien mit unterschiedlichen Methoden. Die Biopsie sollte möglichst nicht unter immunsuppressiver Medikation erfolgen. Nach einer Rhabdomyolyse sollte einige Wochen bis zur Muskelbiopsie gewartet werden.

Zur Indikation der Muskelbiopsie bei Patienten, die keine Paresen aufweisen, sondern unter Myalgien leiden, wird auf die Leitlinie „Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien“ verwiesen.

Als Biopsieort eignet sich prinzipiell ein moderat betroffener Muskel (Paresegrad 4/5). Die Biopsie muss ausreichend groß sein und wird daher in der Regel als offene Biopsie (bei Erwachsenen in der Regel in Lokalanästhesie) entnommen. Der Transport aus dem OP erfolgt in einer feuchten Kammer (auf einem mit Kochsalzlösung angefeuchteten Stück Gaze in einer verschlossenen Petri-Schale) (Bergmann et al. 2009). Wenn der Transport mehrere Stunden dauert, sollte die Petrischale auf Eis transportiert werden (allerdings können dann biochemische Analysen verfälscht werden). Ein Anfrieren des Präparates muss unbedingt vermieden werden.

Die Probe muss in Laboren, die eine Expertise zur Untersuchung von Muskelbiopsien aufweisen, sorgfältig aufbereitet werden, so dass nicht nur histologische Untersuchungen erfolgen können, sondern auch Westernblot-Analysen, enzymatische Messungen, elektronenmikroskopische Untersuchungen und DNA-Extraktion. Die Probe sollte langfristig asserviert werden, um eine spätere Re-Evaluierung zu ermöglichen.

Die Probe wird in 3 Teile geteilt, die unterschiedlich behandelt werden:

- [Aufblocken eines Gewebstückes und Schockgefrieren in stickstoffgekühltem Isopentan für histologische Untersuchungen
- [Tieffrieren eines unfixierten Muskelstückchens in flüssigem Stickstoff für biochemische Untersuchungen und DNA-Extraktion
- [Fixation in Glutaraldehyd für Semidünnschnitte/Elektronenmikroskopie

Das Risiko von Komplikationen (Nachblutungen, Wundinfektionen) ist bei einer Muskelbiopsie sehr niedrig.

Myopathologische Untersuchung

In einem ersten Schritt kann die histologische Beurteilung der Muskelbiopsie unterscheiden, ob ein myositisches, myopathisches oder neurogenes Gewebssyndrom vorliegt und ob es Hinweise auf eine metabolische Myopathie bzw. Myopathie mit charakteristischen Strukturveränderungen gibt. Bei Nachweis von Entzündungszellen sollten diese immunhistologisch differenziert werden. Besteht der Verdacht auf eine Muskeldystrophie, so sollte ein Defekt von Muskelproteinen immunhistologisch analysiert werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen sind zum Nachweis tubulofilamentöser Einschlüsse bei der Einschlusskörpermyositis und zur Analyse von charakteristischen Strukturveränderungen u.a. bei kongenitalen Myopathien hilfreich.

Westernblot

Mittels Westernblot lässt sich bei vielen Muskeldystrophien entweder ein fehlendes Protein oder ein im elektrophoretischen Laufverhalten verändertes Protein nachweisen. Dieses Verfahren ist besonders wichtig, wenn eine immunhistologische Untersuchung nicht möglich ist, wie z.B. bei Calpain-3.

Biochemische Untersuchung

Manche Enzymdefekte sind auf den Muskel beschränkt und daher auch nur im Muskel biochemisch nachweisbar. Dazu gehören Glykogenosen, aber auch mitochondriale Myopathien.

Molekulargenetische Untersuchung

- [Einsendungen zur molekulargenetischen Diagnostik mit einem differenzialdiagnostisch weit gestreuten Suchauftrag sind nicht sinnvoll. Der Verdacht auf das Vorliegen einer definierten Entität muss gegeben sein.
- [Die häufigste Ursache einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp ist eine Dystrophinopathie, der meist Deletionen oder Duplikationen im Dystrophin-Gen zugrunde liegen. Diese können mittels „Multiplex-Ligation-Probe-Amplifikation“ (MLPA) auch bei Konduktorinnen sicher und relativ einfach nachgewiesen werden. Daher sollte eine MLPA-Analyse vor einer Biopsie erfolgen, wenn eine Dystrophinopathie differentialdiagnostisch in Frage kommt.
- [Bei einigen anderen hereditären Myopathien kann aufgrund charakteristischer Phänotypen und einer positiven Familienanamnese bereits eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden, die direkt durch eine molekulargenetische Analyse bestätigt werden kann. Die molekulargenetische Untersuchung ist dann Methode der ersten Wahl, zumal myohistologisch bei diesen Erkrankungen z.T. keine hochspezifischen Veränderungen zu finden sind. Dies gilt für die Myotone Dystrophie Typ 1 und 2 sowie die FSHD Typ 1 und 2, die okulopharyngeale Muskeldystrophie und die Muskeldystrophie

Hauptmann-Thannhauser (Lamin A/C-Defekt), die alle autosomal-dominant vererbt werden. Auch bei Muskelerkrankungen auf der Basis von Ionenkanaldefekten ist eine primäre molekulargenetische Diagnostik sinnvoll (vgl. Leitlinien „Myotone Dystrophien, nichtdystrophe Myotonien und periodische Lähmungen“).

- [Neue molekulargenetische Hochdurchsatzverfahren („next generation sequencing“) ermöglichen die rasche und effiziente Untersuchung vieler Gene in einem Ansatz (Panel-Diagnostik). Es besteht auch die Möglichkeit der Untersuchung aller kodierenden Genabschnitte (Exom), derzeit aber nur im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen. Manche Genveränderungen (z.B. Repeat-Erkrankungen wie die Myotone Dystrophie Typ 1 und 2 sowie die Genexpansion D4Z4 der FSHD1) können aber methodisch bedingt nicht erkannt werden. Diese neuen Methoden sind bei in Neuromuskulären Zentren ausgewählten Patienten mit gut definiertem Phänotyp eine sinnvolle Alternative zu invasiver Diagnostik und wirtschaftlicher als Einzelgensequenzierungen. Sie sollten dann zum Einsatz kommen, wenn der Phänotyp durch Defekte in verschiedenen Genen bedingt sein kann, wie z.B. bei einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp (Ankala et al. 2015, Kuhn et al. 2016).
- [Untersuchungsmaterial ist in der Regel EDTA-Blut, bei mitochondrialen Myopathien können Defekte der mitochondrialen DNA jedoch einer Blutuntersuchung entgehen, daher sollte bevorzugt Muskel-DNA analysiert werden (vgl. Leitlinie „Mitochondriopathien“).

Versorgungskoordination

Erste diagnostische Schritte (körperliche Untersuchung und CK-Bestimmung) können vom Hausarzt vorgenommen werden. Zur weiteren Diagnostik ist in der Regel eine Überweisung zum Neurologen notwendig. Besonders diagnostisch schwierige Patienten sollten in Neurologischen Kliniken an einem Neuromuskulären Zentren vorgestellt werden. Dort sollte die spezielle Diagnostik (einschließlich einer eventuell notwendigen Muskelbiopsie) erfolgen. Abhängig von der Komplexität der Diagnostik und bei akuten Fällen ist eine stationäre Untersuchung sinnvoll. Bei hereditären Muskelerkrankungen ist eine Vorstellung beim Facharzt für Humangenetik zu empfehlen. Um die Koordination der Beteiligten zu erleichtern, ist es sinnvoll, auch dem Patienten selbst die relevanten medizinischen Dokumente zur Verfügung zu stellen.

Selbsthilfegruppe

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM): <http://www.dgm.org>

Redaktionskomitee

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Technische Universität München

Horst Ganter, Geschäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) als Patientenvertreter

Prof. Dr. rer. nat. Clemens R. Müller-Reible, Institut für Humangenetik Universität Würzburg als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

Prof. Dr. med. Kai M. Rösler, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital Bern

Prof. Dr. med. Benedikt Schoser, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Priv.-Doz. Dr. med. Julia Wanschitz, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Prof. Dr. med. Joachim Weis, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) und Leiter des Referenzzentrums für neuromuskuläre Erkrankungen

Prof. Dr. med. Stephan Zierz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Federführend:

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München,
E-Mail: marcus.deschauer@tum.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Erklärung von Interessen

Die mittels AWMF-Formular abgegebenen Interessenerklärungen aller Mitwirkenden der Leitliniengruppe wurden durch einen unabhängigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf thematisch relevante Interessenkonflikte geprüft: Seiner Einschätzung nach liegen keine die Objektivität der Beiträge einschränkende Interessenskonflikte vor:

„Der Koordinator Deschauer und die Autoren Müller-Reible, Rösler, Schoser, Wanschitz, Weis und Zierz weisen mögliche Interessenskonflikte auf; der Autor Ganter kann im Weiteren hinsichtlich der typischen Industrie-bezogenen Konfliktquellen außer Betracht bleiben, da er die Patienten-Selbsthilfegruppe vertritt und mir aus eigener Kenntnis vertraut ist, dass diese ihrerseits keine industriellen Sponsoren hat. Eine im Vergleich zu den anderen Autoren am ehesten kritisch zu bewertende Industrie-Nähe besteht beim Koordinator Deschauer sowie beim Autor Schoser. Da die Leitlinie jedoch mit der Diagnostik und nicht mit der Therapie befasst ist, sind die angegebenen Honorare von den Firmen Genzyme und Temmler (Deschauer) und Genzyme, Biomarin, CLS Behring, Audentes und Temmler (Schoser), wie

erklärt, kaum geeignet, eine unzulässige Beeinflussung zu bahnen. Die bei mehreren Autoren erklärten Honorare bzw. Forschungszuwendungen seitens der Firmen Genzyme und Biomarin müssen in ihrer Gesamtheit zwar kritisch betrachtet werden, sind aber unter dem diagnostischen Aspekt nicht belastend, wenn man von der sehr abstrakten Möglichkeit absieht, dass selbstverständlich eine genauere Diagnostik eine höhere Chance bietet, dass Patienten identifiziert werden, von denen letztlich der eine oder andere eine Therapie erhalten könnte, von welcher der jeweilige Sponsor profitiert. Diese Beziehung ist aber so indirekt, dass hieraus keine Einschränkungen erwachsen. Es sind somit auch unter diesem übergeordneten Aspekt keine Hinderungsgründe speziell bezüglich des alleinigen Leitlinien-Koordinators Deschauer erkennbar. Vom Autor Schoser werden insgesamt sechs verschiedene Industriebeziehungen angegeben, die für eine therapeutische Leitlinie kritisch werden könnten, aber diese diagnostische Leitlinie wiederum nicht erkennbar beeinflussen werden. Bezüglich der übrigen möglichen Interferenzen sind die von den Autoren Wanschitz, Müller-Reible und Zierz deklarierten Honorare (Forschungsgelder werden von allen nicht erklärt) so wenig ins Gewicht fallend oder ohne Bezug zum Thema (Kapital-Beziehungen Weis), dass sie in jedem Fall als unkritisch anzusehen sind, da die zahlenden Firmen bzw. Organisationen keine bekannte Beziehung zum diagnostischen Gegenstand der Leitlinie haben. Auch ist der Umfang der Sponsorennennungen für diese Leitlinie insgesamt so gering und diversifiziert, dass die Unabhängigkeit weder für einzelne Autoren noch für das Autorengremium insgesamt gefährdet wäre. Somit sind mit diesen drei Autoren und dem o.g. Autor Ganter mindestens vier der acht Autoren vollständig oder weitestgehend unbelastet von industriellen Einflussnahmen; das 50%-Kriterium ist somit sicher erfüllt.“

Die ausführlichen Interessenerklärungen gemäß AWMF aller Mitwirkenden sind beim Koordinator hinterlegt und können bei berechtigtem Interesse angefordert werden.

Finanzierung der Leitlinie

Die Autoren haben die Leitlinie ehrenamtlich ohne Inanspruchnahme einer externen Finanzierung erstellt.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung der Interessengruppen

Einsetzung eines Autorengremiums durch die Kommission Leitlinien der DGN mit Neurologen, die auf dem Gebiet der Muskelerkrankungen eine besondere Expertise aufweisen (einschließlich je eines Vertreters der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft) und mit einem Vertreter der Deutschen

Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie“ sowie der „Deutschen Gesellschaft für Humangenetik“. Außerdem wurde die Selbsthilfeorganisation „Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.“ beteiligt.

Recherche und Auswahl wissenschaftlicher Belege

Bezugnahme auf die bestehende Leitlinie und auf die Leitlinie der „European Federation of Neurological Societies“ zum Thema „Diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies“ sowie systematische Literaturrecherche mittels des elektronischen Datenbanksystems PubMed.

Verfahren zur Konsensfindung

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie den am Konsensusprozess beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

Die Konsensusfindung erfolgte aufgrund einer Konsensuskonferenz am 18.09.2014 in München auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie weiterer E-mail-Korrespondenz der Autoren.

Anhang

Wichtige Links

www.dgm.org

www.md-net.org

www.mitonet.org

www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/

<http://www.neuromuskulaeres-referenzzentrum.dgmn.rwth-aachen.de/>

Acknowledgement

Frau Prof. Dr. med. Schara, leitende Ärztin Bereich Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Essen, wird für hilfreiche Anmerkungen aus neuropädiätrischer Sicht gedankt.

Abkürzungen

| | |
|------|--------------------------------|
| ANA | Antinukleäre-Antikörper |
| CK | Kreatinkinase |
| CN | Zytoplasmische 5'-Nukleotidase |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |

| | |
|--------|--|
| FSHD | Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie |
| HMGCoA | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase |
| MLPA | Multiplex-Ligation-Probe-Amplifikation |
| SRP | Signal-Recognition-Particle |
| STIR | Short Tau Inversion Recovery |

Literatur

- [Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:150-7.
- [Ankala A, da Silva C, Gualandi F, Ferlini A, Bean LJ, Collins C, Tanner AK, Hegde MR. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Ann Neurol*. 2015;77:206-14
- [Bergmann M, Weis J, Probst-Cousin S: Muskelbiopsie Indikationen und Technik: *Pathologe* 2009;30:345–351
- [Bushby K Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9:314-323
- [Chahin N, Sorenson EJ. Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009;40:126-129
- [Gaul C, Deschauer M, Tempelmann C, Vielhaber S, Klein HU, Zierz S, Grothues F. Cardiac involvement in limb-girdle muscular dystrophy 2I (LGMD2I) – conventional cardiac diagnostic and cardiovascular magnetic resonance (CMR). *J Neurol* 2006;253:1317-1322
- [Gunawardena H The Clinical Features of Myositis-Associated Autoantibodies: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015, online Oct 9
- [Kaplan JC, Hamroun D (2015) The 2016 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord* 25:991-1020
- [Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC, eds. *Disorders of voluntary muscle*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010
- [Kuhn M, Gläser D, Joshi PR, Zierz S, Wenninger S, Schoser B, Deschauer M: Utility of a next-generation sequencing-based gene panel investigation in German patients with genetically unclassified limb-girdle muscular dystrophy. *J Neurol* 2016;263:743-50
- [Larsen M, Rost S, Kress W, El Hajj N, Ferbert A, Deschauer M, Walter MC, Tacik P, Müller CR: Diagnostic approach for FSHD revisited: SMCHD1 mutations cause FSHD2 and act as modifiers of disease severity in FSHD1. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:808-16
- [Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, Casciola-Rosen LA: Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:713-21

- [Müller-Reible CR, Kress W, Meng C. Molekulargenetische Diagnostik der Myopathien. Akt Neurol 2009;36:247-251
- [Norwood F, de Visser M, Eymard B, et al. EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. Eur J Neurol 2007;14:1305–1312
- [Reiners K. Elektromyografische Untersuchung bei Myopathien. Akt Neurol 2009;36:227-233
- [Schoser B. Klinische Phänotypen hereditärer Myopathien und die Indikation zur Muskelbiopsie. Akt Neurol 2009;36: 221-226
- [Vorgerd M: Labordiagnostik von Myopathien. Akt Neurol 2009;36:234-239
- [Vorgerd M, Deschauer M: Management and treatment of hereditary metabolic myopathies. In: Neuromuscular Disorders: Management and Therapy. Bertorini TE (Editor), Elsevier 2011
- [Wessig C. Bildgebung bei Myopathien. Akt Neurol 2009;36:240-246
- [Zierz S. Muskelerkrankungen, 4. Aufl. Stuttgart. Thieme, 2014



Impressum

© 2016 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Markus Heide, albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org