

Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien

Was gibt es Neues?

- Bei belastungsabhängigen Myalgien ist die Muskelbiopsie nur bei mindestens siebenfach erhöhten CK-Werten erfolgversprechend (Filosto et al. 2007) (↑).
- Bei nicht belastungsabhängigen Myalgien und unauffälligem neurologischem Befund findet sich in 2% der Muskelbiopsien ein in der Regel unspezifisch auffälliger Befund (Filosto et al. 2007) (↑).
- Bei Verdacht auf eine Carnitin-Stoffwechselstörung stellt die Untersuchung des Carnitins und der Acylcarnitine im Serum mit Tandem-Massenspektrometrie derzeit die umfassendste und kosteneffizienteste Untersuchung dar und sollte einer invasiven Diagnostik vorausgehen (Gempel et al. 2002) (↑).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Myalgien sind zumeist ein unspezifisches Symptom bei einer Vielzahl neurologischer und anderer Erkrankungen (**B**).
- Myalgien sind in vielen Fällen nicht durch eine primäre Schädigung des Skelettmuskels selbst verursacht (**B**).
- Primäre muskuläre Ursachen müssen bedacht werden, um eine angemessene Therapie anbieten und entsprechend beraten zu können (**A**).
- Bei Statin-behandelten Patienten sollte bei einer CK-Erhöhung über das 5-Fache der Norm bzw. muss bei einer CK-Erhöhung über das 10-Fache der Norm das Statin abgesetzt werden (**A**).

Allgemeine Diagnostik bei Myalgien

Die diagnostischen Schritte zur ätiogenetischen Abklärung von Muskelschmerzen sollten in einer bestimmten Reihenfolge erfolgen, um einerseits wichtige Informationen nicht zu übersehen, andererseits, um unnötige invasive oder kostenintensive Untersuchungen zu vermeiden (**Tab. 1**) (**A**). Der auf Seite 685 gezeigte Algorithmus (Clinical Pathway) soll behilflich sein, die Ursache von Myalgien einzugrenzen. Aufgrund der ätiologischen Vielschichtigkeit von Myalgien kann das skizzierte differenzialdiagnostische Vorgehen nur als allgemein gehaltener Vorschlag betrachtet werden, der im Einzelfall je nach klinischer Situation modifiziert werden muss.

Tabelle 1 Basisuntersuchungen und ergänzende Untersuchungen in der Diagnostik von Myalgien

Obligat

- Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Elektrophysiologie
- Standardlabor

Fakultativ

- Erweitertes Labor
- Genetik
- Muskelbiopsie

Anamnese und klinischer Befund
Lokalisation

Wie bei anderen Erkrankungen mit dem Leitsymptom Schmerz sollte eine standardisierte Schmerzanamnese erhoben werden. Dazu gehören Fragen nach der Lokalisation (anatomisch), Verteilung (fokal oder generalisiert), Ausstrahlung sowie nach oberflächlicher oder tiefer Schmerzempfindung. Ein Ganzkörperschema, in das die Patienten ihre schmerzhaften Areale einzeichnen können, hilft, fokale von generalisierten Störungen zu differenzieren und die Lokalisation zu präzisieren.

Schmerzcharakter

Die Patienten sollten gebeten werden, den Schmerzcharakter in ihren eigenen Worten zu schildern. Zusätzlich kann man Deskriptoren vorgeben, wie „ muskeltäterartig“ , „ krampfartig“ , „ brennend“ etc. Bei speziellen Fragestellungen kann die deutsche Version des McGill Pain Questionnaire benutzt werden, um den Schmerzcharakter genau zu bestimmen und zu quantifizieren und um affektive Komponenten zu identifizieren.

Häufigkeit und Zeitverlauf der Schmerzen

Die Patienten sollten befragt werden, ob es sich um Dauerschmerzen oder intermittierende Schmerzen handelt, wie häufig die Schmerzen auftreten und wie lange die jeweilige Dauer der Schmerzen oder Schmerzverstärkung ist.

Schmerzprovokation und schmerzverstärkende Faktoren

Wichtige Hinweise zur Ätiologie ergeben sich aus der Unterscheidung, ob die Schmerzen bereits in Ruhe auftreten oder belastungsabhängig sind.

Unter Belastung oder kurz danach auftretende Myalgien, die sich in Ruhe schnell bessern, können auf einen Phosphorylasemangel oder seltenere metabolische Myopathien hinweisen. Oft berichten die Patienten ein sog. „ second wind“ -Phänomen mit Besserung der Schmerzen im weiteren Verlauf der Belastung bzw. nach einer kurzen Ruhepause. Patienten mit einem Carnitin-Palmitoyl-Transferasemangel berichten über Muskelkrämpfe und -steifheit, die bis zu Rhabdomyolysen führen können. Die Muskelkrämpfe treten meist mehrere Stunden nach längerer körperlicher Anstrengung auf oder auch nach Fasten. Weitere Auslöser sind fette Speisen, Kälte,

Stress, Schlafmangel, Infekte und bestimmte Medikamente (z. B. Ibuprofen). Seltener werden von diesen Patienten Muskelschmerzen beklagt. Spontan auftretende Muskelkrämpfe oder länger anhaltende (tagelang) muskelkaterartige Schmerzen nach motorischer Belastung werden von Patienten mit neurogenen Muskelerkrankungen (z. B. Polyneuropathie, spinale Muskelatrophie, amyotrophe Lateralsklerose), wie auch von Patienten mit Muskeldystrophien berichtet.

Begleitsymptomatik und klinische Befunde

Begleitende Symptome wie Muskelschwäche, aber auch Bewegungsstörungen sollten erfragt und in der klinischen Untersuchung überprüft werden.

Ein wichtiger Untersuchungsschritt ist die Palpation auf Druckschmerz, der bei bestimmten Myopathien am Muskelbauch vorkommen kann, beim myofaszialen Schmerzsyndrom an den Triggerpunkten und bei der Fibromyalgie an den Tenderpoints (s. u.). Die Palpation kann durch geübte Untersucher manuell durchgeführt werden, man kann sich aber auch eines geeichten Algometers bedienen.

Bei der Untersuchung sollte auf andere Symptome, die zu Myalgien führen können, geachtet werden. Hierzu zählen Spastik, Rigor und Dystonien. Spezifische Hauterscheinungen, wie das heliotrope Erythem, das Gottron- sowie Keinig-Zeichen sind charakteristisch für die Dermatomyositis im akuten Stadium.

Laborchemische Untersuchungen

Als **Grunddiagnostik** empfiehlt sich die Erhebung folgender Parameter:

- Differenzialblutbild, Blutsenkung (BKS/BSG) und CRP als Hinweise auf Infekte sowie eine autoimmune Genese
- Leberenzyme als Hinweis auf chronischen Alkoholismus
- Elektrolyte
- Kreatinkinase (CK), ggf. auch Myoglobin

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht sollte entsprechend eine **erweiterte Diagnostik** durchgeführt werden:

- Rheumaserologie und immunologische Untersuchungen
- Schilddrüsenparameter, Parathormon
- Porphyrine
- Serologische Untersuchungen (auf Bakterien, Viren, Parasiten)
- Liquorpunktion
- Ischämischer Arbeitsversuch

Die Bestimmung des **CK-Wertes** (Isoenzym CK-MM, HWZ ca. 17 Stunden) ist der wichtigste laborchemische Hinweis auf eine Muskelerkrankung (**A**). Deutlich erhöhte Werte finden sich bei akuten Myositiden (Polymyositis und Dermatomyositis, aber auch bei infektiösen Myositiden) – teils bis zum 50-Fachen der Norm – und bei Muskeldystrophien. In Einzelfällen von Poly- oder Dermatomyositis finden sich jedoch auch normale CK-Werte. Bei Glykogenosen, insbesondere Typ V, sind die CK-Werte bei drohender Rhabdomyolyse stark erhöht, es können aber auch normale oder nur gering erhöhte Werte gemessen werden. Auch bei Denervierungsprozessen (Polyneuropathie, Motoneuronerkrankung) können CK-Erhöhungen auftreten. Umgekehrt finden sich auch bei Gesunden nach schwerer Muskelarbeit (z. B. Bauarbeiter, Bodybuilder oder Hochleistungssportler), nach intramuskulären Injektionen, elektromyographischen Untersuchungen und nach Alkoholkonsum

deutlich erhöhte CK-Werte nicht selten bis zum 10-Fachen der Normobergrenze. Vor Bestimmung des CK-Wertes sollten daher körperliche Schonung für mindestens eine Woche eingehalten sowie intramuskuläre Injektionen und elektromyographische Untersuchungen für mindestens 2 Wochen vermieden werden (**A**).

Durch atypische Isoenzyme (sog. **Makro-CK**) kann fälschlich ein erhöhter CK-Wert gemessen werden. Wenn die Differenzialdiagnose einer myokardialen Ischämie nicht in Betracht gezogen werden muss, ist ein CK-MB-Wert > 20% ein Hinweis auf das Vorliegen einer Makro-CK (Bayer et al. 1982). Der sichere Nachweis wird durch eine Elektrophorese der CK geführt. Eine Makro-CK ist in der Regel ohne Krankheitswert und findet sich meist bei älteren Patienten, häufiger bei Frauen in einem Prozentsatz von 0,3 % aller erhöhten CK-Fälle (Pointner 1991). Allerdings sind Patienten mit Makro-CK bei Polymyositis und Malignom beschrieben (Lee et al. 1994). Der Nachweis einer gleichzeitigen Erhöhung von Myoglobin (HWZ ca. 20 Minuten) ist ein Argument für eine Muskelfaserschädigung als Ursache der CK-Erhöhung und eine Makro-CK-Bestimmung ist dann nicht mehr notwendig.

Als Screeningverfahren zum Nachweis einer Störung des Kohlehydrat- oder Purinstoffwechsels kann der **ischämische Arbeitsversuch** durchgeführt werden, bei dem unter ischämischen Bedingungen Muskelarbeit geleistet wird und in definierten Zeitabständen die Metaboliten Ammoniak und Laktat im Serum gemessen werden (**Tab. 2**). Im Normalfall zeigt sich ein deutlicher Laktat- und Ammoniak-Anstieg, wodurch jedoch eine metabolische Myopathie nicht ausgeschlossen ist. Da die Sensitivität und Spezifität des ischämischen Arbeitsversuchs niedrig ist, ist er als Diagnoseinstrument allerdings nur bedingt geeignet (Baumeister et al. 1993).

Tabelle 2 Ischämischer Arbeitsversuch (nach Heuss et al. 1998)

- **Vorgehensweise:**
- Ausgangswerte 1 und 2 (alle Werte jeweils von Laktat und Ammoniak abnehmen)
- Blutstauung am Oberarm (20 mmHg über systolischem RR) und 1– 3 Minuten ischämisch belasten (alle 2 Sekunden kräftiger Faustschluss)
- Wert 3 sofort nach Beendigung der Belastung abnehmen, anschließend Stauung lösen
- Nach 1 Minute Wert 4, nach 5 Minuten Wert 5, nach 10 Minuten Wert 6 abnehmen

Berechnung: $X [\%] = 0,1 \times \Delta \text{NH}_3 [\mu\text{mol}] / \Delta \text{Laktat} [\text{mmol}]$

Δ = Maximalwert nach ischämischer Arbeit minus Durchschnittswert vor Belastung

Auswertung: $0,7\% \leq X \leq 5,0\%$: Normal

$X > 5,0\%$: Verdacht auf Störung im Kohlehydratstoffwechsel

$X < 0,7\%$: Verdacht auf Myoadenylatdeaminase- Mangel

Ungenügender Anstieg von Laktat (< 4,5 mval/l) und Ammoniak (< 0,7% des Laktatanstiegs):
Testbedingungen nicht optimal, Ergebnis nicht verwertbar

Elektromyographie (EMG)

Die EMG-Untersuchung kann differenzialdiagnostisch relevante Hinweise auf eine myotone Erkrankung, eine entzündliche oder degenerative Myopathie oder auch eine neurogene Schädigung liefern. Sie darf in ihrer Bedeutung jedoch nicht überschätzt werden, da für einzelne Myopathieentitäten spezifische Befunde nicht existieren. Darüber hinaus ist es möglich, dass gerade

bei Muskelerkrankungen mit fokalem Verteilungsmuster auch normale EMG-Befunde (in nicht betroffenen Muskelabschnitten) erhoben werden können.

Bei entzündlichen Muskelerkrankungen findet sich – korrelierend zur entzündlichen Aktivität – eine vermehrte pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen, positiven scharfen Wellen oder komplex repetitiven Entladungen. Diese Veränderungen können auch bei anderen aktiven myopathischen und neurogenen Prozessen auftreten und sind daher nicht spezifisch für eine Myositis (A) (Heuss et al. 1996). Bei den metabolischen Myopathien können myopathische Veränderungen auftreten, ein normales EMG schließt eine solche Myopathie allerdings nicht aus. Bei Muskelkontrakturen – wie bei der Glykogenose Typ V (McArdle) sowie der malignen Hyperthermie – sind keine Aktionspotenziale ableitbar (sog. „stille Kontraktur“).

Bildgebende Untersuchungen

Sinnvoll kann der Einsatz der Bildgebung sein zur Festlegung einer repräsentativen Biopsiestelle z. B. in stark atrophischen Muskeln oder bei Verdacht auf eine Myositis (Park u. Olsen 1991). Aufgrund der interindividuellen Variationsbreite der Normwerte sollte die Sonographie durch einen erfahrenen Myosonologen durchgeführt werden. Limitierungen ergeben sich bei sehr großen oder in der Tiefe gelegenen Muskeln, insbesondere bei adipösen Patienten (Reimers u. Kele 2002). Hier sind Computer- oder Kernspintomographie zu bevorzugen. Vorteile der CT sind die rasche Durchführbarkeit, der sensitivere Nachweis subkutaner oder fasziärer Kalzifikationen, bei jedoch erhöhter Strahlenbelastung. Die MRT ist ein mögliches Verfahren bei Verdacht auf entzündliche Myopathien. Allerdings ist die diagnostische Spezifität dieser Verfahren nicht entsprechend hoch (Mastaglia et al. 2003).

Muskelbiopsie – Indikation bei Myalgien

Eine Muskelbiopsie, die in der Regel nur beim Vorliegen einer ausreichenden Evidenz für das Bestehen einer Myopathie indiziert ist, stellt den invasivsten diagnostischen Schritt dar und steht daher üblicherweise am Ende der Diagnostik (A). Eine solche Evidenz ist gegeben, wenn extramuskuläre Ursachen für Myalgien ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich sind oder wenn positive Hinweise auf eine Myopathie vorliegen. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass beispielsweise bei entzündlichen Systemerkrankungen wie den Vaskulitiden Schädigungen des peripheren Nervensystems (PNS) und der Muskulatur nebeneinander bestehen können.

Filosto et al. (2007) fanden in ihrer retrospektiven Untersuchung an 240 Patienten mit Muskelschmerzen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Myalgien und einem normalen neurologischen Befund eine bestimmte Myopathie hat, lediglich 2 % beträgt. Nur bei Patienten mit alleinig belastungsabhängigen Myalgien und einem mindestens siebenfach über der Norm liegenden CK-Wert bestünde der starke Verdacht auf das Vorliegen einer metabolischen Myopathie. Daher ist eine Muskelbiopsie bei Patienten mit belastungsabhängigen Muskelschmerzen und unauffälligem neurologischem Befund nur bei mindestens siebenfach erhöhtem CK-Wert erfolgversprechend. Auf eine Muskelbiopsie sollte verzichtet werden, wenn die Diagnose einer Myopathie anderweitig gestellt werden kann (A).

Zur Diagnosestellung von bestimmten Myopathien, die mit Myalgien assoziiert sein können, stehen in der alltäglichen Routine molekulargenetische Untersuchungen zur Verfügung. Hierzu gehören die Dystrophinopathien (DMD, BMD), bei denen Blut-DNA untersucht werden kann. Allerdings finden sich bei der BMD neben Deletionen auch Duplikationen, die molekulardiagnostisch nur sehr aufwändig nachgewiesen werden können. Hier wäre die Durchführung einer Muskelbiopsie ökonomischer. Eine

molekulargenetische Diagnostik ist auch bei den multisystemischen myotonen Myopathien, der myotonen Dystrophie Typ 1 (DM 1) und DM 2/PROMM Standard.

Bei negativem Befund in der molekulargenetischen Diagnostik sowie in primär unklaren Fällen sollte eine Muskelbiopsie in einem entsprechend spezialisierten und hierfür ausgewiesenen Zentrum erfolgen (A). Eine obligate Indikation zur Muskelbiopsie besteht bei Verdacht auf das Vorliegen nicht anders zu diagnostizierender Myopathien wie z. B. den Myositiden. Der Biopsieort richtet sich nach dem klinischen Verteilungstyp, wobei prinzipiell die Biopsie bei einem akuten bzw. subakuten Krankheitsverlauf aus einem möglichst deutlich betroffenen Muskel erfolgen sollte. Bei chronischen Myopathien mit langem Krankheitsverlauf sollte ein nicht zu stark betroffener Muskel biopsiert werden. Zur Eingrenzung des Biopsieortes können apparative Untersuchungen (Bildgebung, EMG) helfen, wobei eine EMG-Untersuchung des zu biopsierenden Muskels vermieden werden sollte (Bayas u. Gold 2003). Bei Erwachsenen ist generell eine offene Biopsie zu bevorzugen, um ausreichend sowie gut untersuchbares Gewebe zu gewinnen (A). Voraussetzung für aussagekräftige Untersuchungen ist eine sachgerechte Aufarbeitung des Biopsats. Vom entnommenen Muskel sollten verschiedene Präparationen angefertigt werden, um unterschiedliche Untersuchungen zu ermöglichen (Tab. 3).

Tabelle 3 Aufbereitung von Muskelbiopsien (mod. nach Bayas u. Gold 2003)

Fixierung	Aufbereitung	Verwendung
Unfixiertes Gewebe	Schockgefrieren des (aufgeblockten) Muskels in Isopentan (vorgekühlt in flüssigem Stickstoff), anschließend bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ Kryokonservierung	<ul style="list-style-type: none"> • Histologische Verfahren u. a. HE-, PAS-, modifizierte Trichrom-Färbung • Enzymhistochemische Verfahren u. a. NADH-Tetrazolium-Reduktase, alkalische Phosphatase, Myophosphorylase, Phosphofruktokinase, Myadenylatdeaminase • Immunmorphologische Verfahren u. a. Dystrophin-Immunfärbungen • Biochemische Untersuchungen z. B. Western-Blot • DNA-Analyse
Fixierung mit gepuffertem Glutaraldehyd	Plastikeinbettung	<ul style="list-style-type: none"> • Semidünnschnitte • Elektronenmikroskopie
Fixierung mit Formalin (fakultativ bei ausreichendem Gewebe)	Einbettung in Paraffin	<ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf Amyloidose • Vaskulitis (auch an unfixiertem Gewebe möglich) • DNA-Analyse erschwert

Differenzialdiagnose und spezielle Diagnostik bei Myalgien

Entzündliche Myopathien

Entzündliche Myopathien sind häufig mit Muskelschmerzen verbunden. Es werden Erreger-assoziierte

Myositiden von idiopathischen inflammatorischen Myopathien unterschieden (**Tab. 4**).

Weltweit gesehen sind **bakterielle Myositiden** die häufigsten entzündlichen Muskelerkrankungen, in der Regel durch Staphylokokken verursacht und sehr schmerzhaft. Zu den **immunogenen entzündlichen Myopathien** werden die idiopathische Polymyositis (PM), die Einschlusskörpermyositis (IBM), die Dermatomyositis (DM) und die interstitielle Myositis (IM) gezählt (Bohan u. Peter 1975a, b, Heuss et al. 1995). Die IBM geht im Allgemeinen ohne Muskelschmerzen einher, bei der PM treten Myalgien in 50 % der Fälle auf. Muskelschmerzen verursacht insbesondere die in der Regel akut einsetzende und dann chronisch verlaufende DM.

Tabelle 4 Entzündliche Myopathien mit Myalgien

Erreger-assoziierte Myositiden	<p>Virusinfektionen: Virale nekrotisierende Myopathien (vorwiegend im Kindesalter mit in der Regel guter Prognose)</p> <p>Bakterielle Myositiden: Bornholm-Erkrankung (Coxsackie-B5-Virus) In der Regel Staphylokokken, sehr schmerzhaft Borrelienmyositis (evtl. Anzucht von <i>Borrelia burgdorferi</i> im Muskelgewebe möglich)</p> <p>Parasiteninfektionen: z. B. Trichinose</p>
Immunogene Myositiden	Dermatomyositis Polymyositis (Myalgien in ca. 50%) Interstitielle Myositis
Andere	<p>Vaskulitiden: z. B. mikroskopische Polyangiitis (MPA) isoliert (!) oder bei systemischer Vaskulitis</p> <p>Weitere inflammatorische Myopathien: Eosinophile Polymyositis Diffuse Fasziitis mit Eosinophilie (Shulman) Fokale Myositis Granulomatöse Myopathie (z. B. bei Sarkoidose, dabei Myalgien selten)</p>

Metabolische Myopathien

Patienten mit metabolischen Myopathien mit dem Leitsymptom Muskelschmerz klagen über belastungsabhängige muskeltäterähnliche Schmerzen, Muskelschwäche und -steifheit, die sich je nach Art der Belastung in jedem Skelettmuskel auslösen lassen (z. B. Muskelkater in der Kaumuskulatur nach Verzehr von zähem Fleisch). Bei stärkerer Belastung können Rhabdomyolysen und Myoglobinurie auftreten. Zugrunde liegen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, im Fettsäuremetabolismus oder des Purinstoffwechsels (**Tab. 5**).

Das **McArdle-Syndrom** (Glykogenose Typ V) ist die häufigste metabolische Myopathie mit Störung des Kohlehydratstoffwechsels. Klinisches Leitsymptom sind belastungsabhängige schmerzhafte (elektrisch stille) Kontrakturen. Vergleichbare Symptome entwickeln Patienten mit einem Mangel an Phosphofruktokinase (Glykogenose Typ VII, **Morbus Tarui**).

Das Leitsymptom eines **Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)Mangels** ist die rezidivierende Rhabdomyolyse (Angelini et al. 1987), die nicht nur durch Belastung, sondern auch durch Hungern ausgelöst werden kann. Belastungsabhängige Muskelschmerzen sind nicht so ausgeprägt wie bei den oben genannten Glykogenosen und treten zumeist im Anschluss an Muskelarbeit auf. Diagnostisch

findet sich im nicht ganz ungefährlichen Hungerversuch eine verminderte Produktion von Ketonkörpern. Die Untersuchung des Carnitins und der Acylcarnitine im Serum (oder Trockenblut bei CPT I) mit Tandem-Massenspektrometrie stellt derzeit die umfassendste und kosteneffizienteste Untersuchung des Carnitin-Stoffwechsels dar und sollte einer invasiven Diagnostik vorausgehen. Myopathologisch kann, abgesehen von einer wechselnd ausgeprägten intermyofibrillären Lipidspeicherung, kein spezifischer Befund erhoben werden, so dass im Verdachtsfall die pathobiochemische CPT-Bestimmung im Muskelgewebe durchgeführt werden muss.

Der **Myoadenylatdeaminase-(MAD-)Mangel** dürfte die häufigste Ursache für eine metabolische Myopathie sein. Leitbefund ist die innervationsabhängige Versteifung der Skelettmuskulatur, allerdings fehlt hier zumeist die brettharte Kontraktur, die das McArdle-Syndrom auszeichnet.

Therapeutisch werden die Meidung auslösender Faktoren empfohlen, bei den Glykogenosen sollten kurzzeitige hohe körperliche Belastungen vermieden werden, evtl. ist Ausdauertraining hilfreich. Bei CPT-Mangel wird weiterhin eine fettarme, kohlenhydratreiche Diät und häufige kleine Mahlzeiten empfohlen.

Tabelle 5 Metabolische Myopathien, die mit Myalgien bzw. Muskelkrämpfen einhergehen (Auswahl)

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels	Glykogenose Typ III (a, c, d) (Cori-Forbes) → <i>Debranching-Enzym</i>
	Glykogenose Typ V (McArdle) → <i>Myophosphorylase</i>
	Glykogenose Typ VII (Tarui) → <i>Phosphofruktokinase</i>
	Glykogenose Typ VIII → <i>Phosphorylase-b-Kinase</i>
	Glykogenose Typ IX → <i>Phosphoglycerat-Kinase</i>
	Glykogenose Typ X → <i>Phosphoglyceratmutase</i>
	Glykogenose Typ XI → <i>Laktatdehydrogenase</i>
	Phosphohexoseisomerase-Mangel Aldolase B-Mangel
Störungen des Purinstoffwechsels	Myoadenylatdeaminase-(MAD-)Mangel
Lipidspeichermyopathie	Carnitin-Palmitoyl-Transferase- Mangel (CPT I, CPT II)

Degenerative Myopathien

An degenerativen Myopathien sind vor allem die Duchenne' sche (DMD) und Becker' sche (BMD) Muskeldystrophie zu nennen. Bei einer **Duchenne' schen Muskeldystrophie** findet man in etwa einem Drittel der Fälle, vorwiegend im Kindesalter, Wadenschmerzen, die später in den Hintergrund treten. Bei der **Becker' schen Muskeldystrophie** gibt es relativ leichte klinische Phänotypen, bei denen Paresen und Atrophien gering ausgeprägt und die Myalgie deutlicher ist (Gold et al. 1992).

Ähnliches gilt für bestimmte Formen der fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (sogenannter inflammatorischer Typ der FSH-Muskeldystrophie) und Myopathien aus dem Formenkreis der Giedergürteldystrophien, insbesondere für den inflammatorischen Typ der Limb Girdle Muscular Dystrophy Typ IIb auf dem Boden eines Dysferlinmangels.

Myotonie

Unter dem Begriff der Myotonie versteht man die verzögerte Erschlaffung der Muskulatur nach einer kräftigen Kontraktur oder nach Perkussion. Bei der **Myotonia congenita** (Becker / Thomsen / Kalium-induziert) sowie der **Paramyotonia congenita**, beides Ionenkanalerkrankungen, dominiert eine Muskelsteifigkeit das klinische Bild. Zu den multisystemischen myotonen Myopathien gehören zwei sich ähnelnde, autosomal-dominant vererbte Formen der myotonen Dystrophie: die **myotone Dystrophie Typ 1** (DM 1; syn. Curschmann-Steinert-Erkrankung) und die **proximale myotone Myopathie** (DM 2/PROMM) (Ricker et al. 1994). Während bei der DM 1 distal betonte Paresen und die Myotonie charakteristisch sind, finden sich bei DM 2/PROMM proximal betonte Paresen mit häufigen Myalgien und meist milde ausgeprägter Myotonie. Die Myalgien sind bei DM 2/PROMM charakteristisch und treten bei 40– 50% der Patienten auf (Schneider et al. 2001). Zu Myalgien kommt es vorwiegend während oder nach körperlicher Aktivität. Lokalisiert werden die Schmerzen vor allem im Bereich der Oberschenkel-, der Waden- und der Rücken-, gelegentlich auch der Armmuskulatur. Der Schmerzcharakter wird als stechend-brennend, dumpf oder als oberflächliche Missempfindung beschrieben, die meisten Patienten können verschiedene, gut charakterisierte Schmerzmanifestationen beschreiben. Bei einigen Patienten besteht eine starke Druckdolenz und Klopfschmerzhaftigkeit der Muskulatur (Schneider u. Koch 2003, George et al. 2004).

Endokrine Myopathien

Bei Hypothyreose können neben Muskelschwäche und Ermüdung auch Myalgien und Muskelkrämpfe auftreten (Lochmüller et al. 1993). Die CK ist oft deutlich erhöht. Die Symptome sind nach Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellage reversibel. Ein z. B. nach einer Schilddrüsenoperation entstandener Hypoparathyreoidismus kann sich auch durch schmerzhafte Tetanien – bedingt durch Kalzium- und Magnesiummangel – bemerkbar machen.

Polymyalgia rheumatica

Die Polymyalgia rheumatica (arteriitica) ist ein ätiologisch unklares Krankheitsbild überwiegend älterer Menschen und mit einer deutlichen Bevorzugung von Frauen. Pathogenetisch liegt eine Riesenzellarteriitis im Aortenbogen bzw. in den proximalen Extremitätenarterien zugrunde. In 40– 50 % der Fälle besteht eine Koinzidenz mit einer Arteriitis cranialis. Kopfschmerzen bzw. Augensymptome sind als Hinweis auf eine assoziierte Temporalarteriitis zu werten.

Das klinische Bild wird bestimmt durch Schmerzen, Steifigkeit und Bewegungseinschränkung muskulären Ursprungs im Bereich des Nackens und bilateral im Schulter- und/oder Beckengürtelbereich, meist verbunden mit beeinträchtigtem Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, subfebrilen Temperaturen und dem Nachweis von Entzündungsparametern. Dramatisches Ansprechen auf Glukokortikoide ist typisch.

Bisher existieren keine international anerkannten klinischen Diagnosekriterien. Aus einer in England durchgeführten multizentrischen Studie (Bird et al. 2005) wurde eine Rangfolge von 7 Diagnosekriterien abgeleitet, aus der sich im Vergleich mit myalgischen Krankheitsbildern die höchste Sensibilität und Spezifität für die Polymyalgia rheumatica ergab (**Tab. 6**).

Tabelle 6 Klinische Diagnosekriterien der Polymyalgia rheumatica. Eine wahrscheinliche Polymyalgia rheumatica wird angenommen, wenn 3 Kriterien positiv sind oder 1 Kriterium zusammen mit einer Temporalarteriitis auftritt; der Muskelschmerz ist der beste Diskriminator gegenüber anderen Differenzialdiagnosen (Wolfe et al. 1990)

- Bilateraler Muskelschmerz und/oder beidseitige Steifigkeit
- Akuter Krankheitsbeginn in weniger als 2 Wochen
- Anfängliche Blutkörperchensenkungsbeschleunigung von über 40 mm in der 1. Stunde
- Morgensteifigkeit von mehr als 1 Stunde
- Alter über 60 Jahre
- Depression und/oder Gewichtsverlust
- Bilaterale Druckschmerzempfindlichkeit der Oberarme

Laborchemisch fehlen spezifische Veränderungen. Typisch sind jedoch ausgeprägte akute Phase-Veränderungen (Erhöhung von C-reaktivem Protein, α_1 - und α_2 -Globulinen sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit). Der sensitivste Laborparameter ist das C-reaktive Protein (CRP). Es gibt jedoch sehr seltene Fälle von Polymyalgia rheumatica ohne CRP-Erhöhung. Charakteristischerweise sind die Muskelenzyme einschließlich der CK im Serum normal.

Elektromyographisch findet sich typischerweise ein Normalbefund, was ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur Polymyositis darstellt. Sofern kein Normalbefund registriert wird, ist weitere Diagnostik erforderlich (CK, ggf. Muskelbiopsie). Histologisch fällt die Muskelbiopsie bei der Polymyalgia rheumatica normal aus und sollte deshalb nicht durchgeführt werden. Bei einer Biopsie der A. temporalis findet sich in einem Teil der Fälle eine Riesenzellararteriitis. Ein negatives biopsisches Ergebnis schließt aber die Polymyalgia rheumatica nicht aus (segmentaler multilokulärer Gefäßbefall). Die Gefäßbiopsie ist zwingend, wenn die klinischen Kriterien nicht eindeutig positiv sind. Zur Lokalisationsbestimmung kann hierfür eine diagnostische Ultraschalluntersuchung der Temporalarterie durchgeführt werden (Pfadenhauer et al. 2006).

Myofasziales Schmerzsyndrom – Fibromyalgie-Syndrom

Das myofasziale Schmerzsyndrom ist sicher die häufigste lokalisierte, die Fibromyalgie die häufigste generalisierte Form von Muskelschmerzen.

Das **myofasziale Schmerzsyndrom** ist klinisch definiert durch den sogenannten Triggerpunkt, der folgende Charakteristika besitzt:

1. eine lokale schmerzhafteste Druckempfindlichkeit, hierbei die größte lokale schmerzhafteste Druckempfindlichkeit in einer sogenannten taut band, einem gestrafften und damit verkürzten Muskelbündel,
2. die sogenannte twitch response (sichtbare lokale Zuckungen des Muskels bei Palpation) sowie
3. den fortgeleiteten Schmerz bei Palpation des Triggerpunkts.

Man unterscheidet zwischen einem primären und einem sekundären myofaszialen Schmerzsyndrom. Das primäre myofasziale Schmerzsyndrom wird ausgelöst durch Überlastungen der Muskulatur (wahrscheinlich Mikrotraumata). Die Entstehung des sekundären myofaszialen Schmerzsyndroms ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Die Diagnosestellung erfolgt rein klinisch.

Das **Fibromyalgie-Syndrom** ist ein klinischer Symptomenkomplex, dessen Ätiologie und Pathogenese bisher nur lückenhaft geklärt sind. Er besteht aus chronischen polytopen Schmerzen im

Bewegungsapparat, vorzugsweise im Bereich der Muskulatur und der Sehnenansätze, multiplen autonomen Funktionsstörungen sowie psychischen Auffälligkeiten.

Es gibt bis heute keine verlässlichen Diagnosekriterien. Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (Wolfe et al. 1990) definieren anamnestisch das Vorhandensein von Schmerzen in der linken und rechten Körperhälfte und im Bereich des Achsenskeletts. Dazu müssen bei digitaler Palpation mindestens 11 von 18 sogenannten Tenderpoints als druckschmerzhaft erkannt werden (A).

Der Symptomenkomplex bedarf einer subtilen internistischen und neurologischen Differenzialdiagnose. Bei der primären Fibromyalgie müssen alle technischen Untersuchungsbefunde regelrecht ausfallen. Sekundäre Fibromyalgien sind im Rahmen zahlreicher internistischer, aber auch neurologischer und hier insbesondere neuromuskulärer Erkrankungen möglich. Bei auffälligen Befunden (Paresen, Atrophien, CK-Erhöhung) sollte insbesondere an eine metabolische Myopathie gedacht werden. Aus psychiatrischer Sicht ist die Differenzialdiagnose anderer somatoformer Schmerzstörungen erforderlich, die in der Regel die klare Akzentuierung des Muskelschmerzes in bestimmten anatomischen Strukturen, nämlich den Tenderpoints, eher vermessen lassen.

Durch Pharmaka oder Toxine ausgelöste Myalgien

Toxische Myopathien führen oft zu Myalgien und können mit dem Bild einer Rhabdomyolyse verlaufen (Le Quintrec u. Le Quintrec 1991). Eine nekrotisierende Myopathie kann durch Alkohol oder Heroin ausgelöst werden, letzteres kann auch eine Vaskulitis verursachen. Bei der akuten alkoholischen Myopathie stehen geschwollene Extremitäten, Muskelschmerzen – teils nur lokalisiert – und Muskelkrämpfe mit CK-Erhöhung im Vordergrund (Sieb u. Gillessen 2003). Auch bei chronischer Alkoholmyopathie können neben proximaler Atrophie und Schwäche Myalgien mit fokaler Schwellung auftreten. Tetanustoxin (Tetanospasmin) verursacht Muskelschmerzen durch neuronale Überregbarkeit der motorischen Einheiten mit der Ausbildung von Spasmen (Trismus, Opisthotonus etc.).

Toxisch bedingte Myalgien zeigen sich insbesondere als unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (Tab. 7). D-Penicillamin z. B. kann zu jedem Zeitpunkt während einer Behandlung neben einer Myasthenie auch eine entzündliche Myopathie auslösen, die bei Absetzen des Präparats reversibel ist. Cimetidin – ein H₂-Rezeptor-Antagonist – kann schwere Myalgien verursachen und in Einzelfällen zu einem Polymyositis-Vaskulitis-Syndrom mit CK-Erhöhung führen. Eine entzündliche Myopathie kann auch im Rahmen einer Interferon-alpha-Therapie auftreten (Hengstman et al. 2000).

Als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer können Statine aufgrund einer beeinträchtigten Cholesterinsynthese zu einer strukturellen Schädigung der Muskelfasermembran und damit zur Rhabdomyolyse und zu neuromuskulären Symptomen führen (Pasternak et al. 2002, Thompson et al. 2003, Döser et al. 2004). Bei bis zu 5% der Statin-behandelten Patienten kommt es zu dosisabhängigen Transaminasenerhöhungen mit klinisch relevanten Myalgien, Muskelkrämpfen und Muskelschwäche (Thompson et al. 2003). Bei einer CK-Erhöhung über das 5-Fache der Norm sollte, bei einer CK-Erhöhung über das 10-Fache der Norm muss das Statin abgesetzt werden (Pasternak et al. 2002, Thompson et al. 2003, Döser et al. 2004). Rhabdomyolysen sind weit seltener beschrieben, sind aber bei Kombinationstherapie mit zusätzlich Fibraten, Ciclosporin, Makrolidantibiotika oder Azol-Antimykotika häufiger (Pasternak et al. 2002, Thompson et al. 2003, Döser et al. 2004). Eine Statin-induzierte Myopathie äußert sich in einer proximalen Muskelschwäche mit deutlicher CK-Erhöhung. Nach Absetzen sind sowohl Myalgien als auch die Myopathie zumeist reversibel (Pasternak et al. 2002, Thompson et al. 2003, Döser et al. 2004). Bei Statin-Applikation sollten die

Patienten zumindest über mögliche neuromuskuläre Nebenwirkungen entsprechend den Konsensuskriterien der American Heart Association von 2002 aufgeklärt und CK-Kontrollen vorgenommen werden (Pasternak et al. 2002, Thompson et al. 2003). Risikofaktoren für eine Statin-induzierbare neuromuskuläre Störung sind unter anderem ein Alter über 80 Jahre, Multimorbidität (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), Co-Medikation und die perioperative Phase (Pasternak et al. 2002, Thompson et al. 2003).

Vincristin, Chloroquin und Colchizin können eine vakuoläre Myopathie verursachen, gleichzeitig kann die neuromuskuläre Übertragung gestört sein. Kokain kann Spasmen der Muskelarterien auslösen (analog zu Herz- und Hirninfarkten) und so zu Muskelnekrosen führen. Eine Auslösung schmerzhafter Muskelkrämpfe ist durch eine Vielzahl von Medikamenten und Drogen möglich (als häufigste seien genannt: ACTH, Chinidin, Clofibrat, Danazol, Levodopa, Paraldehyd, Procainamid, Salbutamol und Tocainid; **Tab. 7**) (Sieb u. Gillessen 2003).

Tabelle 7 Durch Pharmaka ausgelöste schmerzhaftes Myopathien (Auswahl)

Entzündliche Myopathien	Andere Myopathien	Myopathie und Neuropathie
Cimetidin	ACTH	Amiodaron
D-Penicillamin	Carbimazol	Colchizin
Levodopa	Clofibrat	L-Tryptophan
Penicillin	Cromoglycinsäure	Vincristin
Sulfonamide	Ciclosporin	Heroin
Zidovudin	Enalapril	
Procainamid	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	
Kokain	Metoprolol	
	Minoxidil	
	Salbutamol	
	(Ezetimib: erste Hinweise auf Myalgien)	

Myalgien bei seltenen Erkrankungen

Seltene neurologische Erkrankungen, die mit Myalgien einhergehen (können), sind in **Tabelle 8** aufgeführt.

Tabelle 8 Myalgien bei seltenen neurologischen Erkrankungen

Stiff-Person- Syndrom	Episodisch auftretende Steife der Muskulatur, schmerzhafte Muskelspasmen und Myokloni, gleichzeitige Kontraktionen der abdominalen und paraspinalen Muskulatur Besserung der Symptomatik durch i. v. Ig, Steroide, Benzodiazepine, Baclofen
Neuromyotonie (Isaacs-Mertens-Syndrom)	Neurogen ausgelöste kontinuierliche Muskelfaseraktivität; Verspannungen, Myokymien, schmerzhafte Muskelkrämpfe und Muskelsteife
Brody-Myopathie	Typischerweise durch Muskelarbeit und Kälte provozierbare, schmerzlose Muskelkontraktionen, aber auch belastungsabhängige Myalgien, die zunächst in Ruhe noch zunehmen können, Muskelsteifigkeit und teils tagelang anhaltende Krämpfe
Rippling MuscleDisease	Muskelsteife, belastungsinduzierte Myalgien und krampfähnliche Zustände; häufig Wadenhypertrophie; perkussionsinduzierte, schnelle Muskelkontraktionen und Muskel-, „Mounding“ (Myoödem)
Amyloidmyopathie	Proximal betonte Paresen, Muskelverhärtungen, Muskelsteife, in Einzelfällen Myalgien

Myalgien bei Schädigungen deszentralen Nervensystems und des zweiten Motoneurons

Muskelschmerzen bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind nicht selten. Muskeltonuserhöhungen wie Spastik und Rigor führen zu Spannungsgefühlen und Schmerzen der betroffenen Extremität. Beachtet werden muss, dass zahlreiche Patienten mit Muskelschmerzen in der Schulter-Oberarm-Region ein beginnendes Parkinson-Syndrom haben.

Bei spinalen Muskelatrophien und der amyotrophischen Lateralsklerose (ALS) können Myalgien früh berichtet werden. Meist handelt es sich dabei um ein myofasziales Schmerzsyndrom infolge Fehlbelastung. Auch Krämpfe einzelner Skelettmuskeln werden vom betroffenen Patienten als Muskelschmerz berichtet.

Hat ein Patient eine akute Poliomyelitis durchgemacht, so können Myalgien nach 20– 40 Jahren auf ein Postpoliomyelitis-Syndrom (PPS) hinweisen (Dalakas 1990). Jubelt und Agre (2000) beschreiben in ihrer Übersicht das Auftreten von Muskelschmerzen in einer Häufigkeit zwischen 71 und 86 %.

Myalgien bei Schädigungen des peripheren Nervensystems

Myalgien können als unspezifisches Syndrom bei unterschiedlichen Schädigungen des peripheren Nervensystems (PNS) vorkommen, wobei hier sensible Reizsymptome im Rahmen der Grunderkrankung abgegrenzt werden müssen. Schmerzen sind beim Guillain-Barré-Syndrom ein häufiges Symptom und wurden bei bis zu 71% der Fälle beschrieben (Pentland u. Donald 1994).

Das Auftreten von Myalgien wurde auch bei das PNS betreffenden Intoxikationen beobachtet. So sind

Myalgien im Rahmen von Ciguatera-Intoxikationen, die nach Verzehr tropischer Fische auftreten, beschrieben (Pearn 2001).

Expertengruppe

Prof. Dr. D. Heuß, Neurologische Klinik, Universität Erlangen

Prof. Dr. C. Berghoff, LWL-Klinik Münster [ehemals Neurologische Klinik Universität Erlangen]

Dr. A. Bayas, Neurologische Klinik und klinische Neurophysiologie, Klinikum Augsburg

Prof. Dr. W. Löscher, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck

Prof. Dr. H. Reichmann, Neurologische Klinik, Universität Dresden

Prof. Dr. S. Renaud, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Prof. Dr. C. Sommer, Neurologische Klinik, Universität Würzburg

Prof. Dr. S. Zierz, Neurologische Klinik, Universität Halle

Federführend: *Prof. Dr. Dieter Heuß, Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen*

E-Mail: <mailto:dieter.heuss@uk-erlangen.de> / dieter.heuss@uk-erlangen.de

Die Konsensbildung erfolgte mithilfe eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

Literatur

Angelini C, Trevisan C, Isaya G, Pegolo G, Vergani L. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 1987;20(1):1– 7.

Baumeister FA, Gross M, Wagner DR, Pongratz D, Eife R. Myoadenylate deaminase deficiency with severe rhabdomyolysis. *Eur J Pediatr* 1993;152(6):513– 515.

Bayas A, Gold R. Diagnostische Prinzipien bei Muskelerkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003;71(2):61– 66.

Bayer PM, Wider G, Unger W, Kohn H, Hajdusich P, Hotschek H. [Variant creatine kinase isoenzymes: frequency and clinical significance (author's transl)]. *Klin Wochenschr* 1982;60(7):365– 369.

Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, Misiuniene N, Neshet G, Pai S, et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2005;64(4):626– 629.

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975a;292(7):344– 347.

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975b;292(8):403– 407.

Dalakas M. Postpolio syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1990;2(6): 901– 907.

Döser S, März W, Reinecke MF, Ringleb P, Schultz A, Schwandt P, et al. Empfehlung zur Statintherapie im Alter. *Internist (Berl)* 2004;45:1053-1062.

Filosto M, Tonin P, Vattemi G, Bertolasi L, Simonati A, Rizzuto N, et al. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 2007;68(3):181– 186.

Gempel K, Kiechl S, Hofmann S, Lochmuller H, Kiechl-Kohlendorfer U, Willeit J, et al. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2002;25(1):17– 27.

George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol* 2004;61(12):1938– 1942.

Gold R, Kress W, Meurers B, Meng G, Reichmann H, Müller CR. Becker muscular dystrophy: detection of unusual disease

- courses by combined approach to dystrophin analysis. *Muscle Nerve* 1992; 15(2):214– 218.
- Hengstman GJ, Vogels OJ, ter Laak HJ, de Witte T, van Engelen BG. Myositis during long-term interferon-alpha treatment. *Neurology* 2000;54(11):2186.
- Heuss D, Claus D, Neundörfer B. Fibrillations in regenerating muscle in dystrophic myopathies. *Clin Neuropathol* 1996;15(4):200-208.
- Heuss D, Engelhardt A, Gobel H, Neundörfer B. Myopathological findings in interstitial myositis in type II polyendocrine autoimmune syndrome (Schmidt's syndrome). *Neurol Res* 1995;17(3): 233– 237.
- Jubelt B, Agre JC. Characteristics and management of postpolio syndrome. *J Am Med Ass* 2000;284(4):412– 414.
- Le Quintrec JS, Le Quintrec JL. Drug induced myopathies. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1991;5:21– 38.
- Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 1994;40(7 Pt 1):1278– 1283.
- Lochmüller H, Reimers CD, Fischer P, Heuss D, Müller-Hocker J, Pongratz DE. Exercise-induced myalgia in hypothyroidism. *Clin Investig* 1993;71(12):999– 1001.
- Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003;27(4):407– 425.
- Park JH, Olsen NJ. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(4):334– 345.
- Pasternak RC, Smith SC jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002;33(9):2337– 2341.
- Pearn J. Neurology of ciguatera. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):4– 8.
- Pentland B, Donald SM. Pain in the Guillain-Barre syndrome: a clinical review. *Pain* 1994;59(2):159– 164.
- Pfadenhauer K, Weber H. Ultrasonography of the temporal, periorbital and carotid arteries in the diagnosis of giant cell arteritis and its neuroophthalmological complications. *Ultraschall Med* 2006;27(4):329– 335.
- Pointner H. Enzymaktivitäten im Plasma. In: Deutsch E, Wenger R, Hrsg. *Laboratoriumsdiagnostik*, 3. Aufl. Medizinisch wissenschaftliche Buchreihe von Schering; 1992:781– 783.
- Reimers CD, Kele H. Muskelsonographie bei neuromuskulären Erkrankungen. *Orthopäde* 2002;31(2):165-1671.
- Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994; 44(8):1448– 1452.
- Schneider C, Koch MC. Multisystemische myotone Myopathien. In: Pongratz D, Hrsg. *Neuromuskuläre Erkrankungen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2003:117– 139.
- Schneider C, Reiners K, Toyka KV. Myotone Dystrophie (DM/Curschmann-Steinert-Erkrankung) und proximale myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom). Myotone Muskelerkrankungen mit multisystemischen Manifestationen. *Nervenarzt* 2001;72(8): 618– 624.
- Sieb JP, Gillessen T. Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve* 2003;27(2):142– 156.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *J Am Med Ass* 2003;289(13):1681– 1690.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160 – 172.