

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Dieter Heuß, Erlangen

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 1. Februar 2020

Gültig bis: 31. Januar 2025

Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

Zitierhinweis

Heuß D. et al., Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien, S1-Leitlinie, 2020, 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

dieter.heuss@uk-erlangen.de

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

Was gibt es Neues?

- Bei belastungsabhängigen Myalgien steigt die diagnostische Aussagekraft einer Muskelbiopsie, wenn ein oder mehrere der folgenden Zeichen/Symptome bestehen: i) Myoglobinurie, ii) „second wind“-Phänomen, iii) Muskelschwäche, iv) Muskelhypertrophie/Atrophie, v) HyperCKämie ($> 3\text{--}5\times$ erhöht) und vi) Veränderungen einer Myopathie im EMG, vii) positive Familienanamnese für die gleichen Beschwerden bzw. eine neuromuskuläre Erkrankung (1, 2).
- Bei V.a. 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 (3).
- Die wichtigste Muskel-assoziierte Nebenwirkung von Statinen sind Myalgien bei 5 bis 10 % der Patienten. Statin-assoziierte Myopathien treten bei 0,1 %, Rhabdomyolysen bei 0,01 % der Patienten auf (4).
- Genvarianten im Gen *SLCO1B1* führen zu einem erhöhten Risiko für eine Statin-induzierte Myopathie (5).
- Selten kann unter Therapie mit Statinen eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie auftreten, die durch proximale Muskelschwäche, extrem hohe CK-Werte und häufig Antikörper gegen 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR) charakterisiert ist (6).
- Mutationen im *RYR1*-Gen können Ursache von Myalgien mit oder ohne Rhabdomyolyse sein (7).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Myalgien sind meist ein unspezifisches Symptom bei einer Vielzahl neurologischer und anderer Erkrankungen und sind in vielen Fällen nicht durch eine primäre Schädigung des Skelettmuskels selbst verursacht.
- Primäre muskuläre Ursachen müssen bedacht werden, um eine angemessene Therapie anbieten und entsprechend beraten zu können.
- Bei Patienten, die unter Statinen tolerierbare Muskelsymptome oder keine Symptome und eine CK unter dem 10-Fachen der oberen Norm haben, kann eine Statin-Therapie in gleicher oder reduzierter Dosis unter Kontrollen fortgeführt werden. Bei Patienten mit intolerablen Symptomen oder einer CK-Erhöhung über das 10-Fache der Norm oder einer klinisch relevanten Rhabdomyolyse mit einer Erhöhung des Serumkreatinins bzw. der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitstherapie sollte die Statin-Therapie beendet werden. Auf routinemäßige CK-Kontrollen bei symptomfreien Patienten kann verzichtet werden.
- Bei Patienten, die unter Therapie mit Statinen eine progrediente proximale/axiale Schwäche/Dysphagie/Myalgie erleiden und sehr stark erhöhte CK-Werte aufweisen, muss an eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie gedacht werden. Die Diagnose wird durch Antikörper gegen HMGCR unterstützt. Die Muskelbiopsie zeigt nekrotisierende Veränderungen und Regeneration, jedoch nur minimale lymphozytäre Infiltrate und keine perifaszikuläre Atrophie. Eine Aufregulation des „Major Histokompatibilitätskomplexes“, meist spärliche Infiltration durch Makrophagen und Ablagerung des terminalen Komplementkomplexes an nicht nekrotischen Muskelfasern sind typischerweise vorhanden (8). Im Gegensatz zur Statin-induzierten toxischen Myopathie/Rhabdomyolyse führt das alleinige Absetzen der Statine zu keiner Rückbildung der Symptome, die meisten Patienten benötigen eine immunsuppressive Therapie (6, 8).
- Die Anamnese bezüglich Medikamenten (bspw. Makrolidantibiotika, Cyclosporin) und Grapefruit bzw. Grapefruitzubereitungen, welche bei gleichzeitiger Verabreichung mit Statinen Myalgien/Myopathien verursachen können, sollte erhoben werden (9).
- Die MRT ist das bildgebende Verfahren der Wahl für die Beurteilung von Skelettmuskel-Pathologien. Trotz der Sensitivität des MRTs für das

Erkennen eines pathologischen Muskelsignals ist das Stellen einer spezifischen Diagnose regelmäßig nicht möglich, da es eine Überlappung von bildgebenden Befunden bei verschiedenen Muskelerkrankungen gibt.

Basisuntersuchungen und ergänzende Untersuchungen in der Diagnostik von Myalgien:

obligat

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Standardlabor

fakultativ

- Elektrophysiologie
- erweitertes Labor
- Genetik
- Muskelbiopsie
- Bildgebung des Muskels (Sonographie, MRT)

Inhalt

1	Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	7
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	7
1.2	Ziele der Leitlinie	7
1.3	Patientenzielgruppe.....	7
1.4	Versorgungsbereich	7
1.5	Adressaten der Leitlinie	7
1.6	Schlüsselwörter	7
2	Definition	7
3	Diagnostik.....	8
3.1	Diagnostik bei Myalgien.....	8
3.2	Differenzialdiagnostik bei Myalgien.....	16
4	Therapie	33
5	Versorgungskoordination	33
6	Redaktionskomitee	33
7	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	34
8	Finanzierung der Leitlinie.....	35
9	Methodik der Leitlinienentwicklung.....	36
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	36
9.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....	36
9.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	36
	Literatur	37

1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Krankheitsbilder bei Patienten mit Myalgien sind zahlreich. Auch seltene und insbesondere behandelbare Erkrankungen sollten erkannt werden. Die Leitlinie soll helfen, das diagnostische Vorgehen zu planen.

1.2 Ziele der Leitlinie

Erstellen einer systematischen Diagnose unter Berücksichtigung der klinischen Phänomenologie, Verlaufsdynamik, Alltagsbeeinträchtigung, vermuteten Ätiologie und der Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen als Grundlage für die Therapieplanung.

1.3 Patientenzielgruppe

Alle Personen mit Myalgien

1.4 Versorgungsbereich

Versorgung in den Fachgebieten Neurologie im ambulanten und stationären Sektor

1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologen

1.6 Schlüsselwörter

Myalgien (ICD-10-GM-2019 M79.1)

2 Definition

Muskelschmerzen (Myalgien) sind Schmerzempfindungen in der Muskulatur. Muskelschmerzen können ausgebreitet (diffus) oder an [einer] bestimmten Stelle[n] des Körpers (lokal) auftreten.

3 Diagnostik

3.1 Diagnostik bei Myalgien

Die diagnostischen Schritte zur Abklärung von Muskelschmerzen sollten in einer bestimmten Reihenfolge erfolgen, um einerseits wichtige Informationen nicht zu übersehen und andererseits unnötige invasive oder kostenintensive Untersuchungen zu vermeiden. Der im Clinical Pathway gezeigte Algorithmus (siehe separates Dokument) 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.

3.1.1 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. Hilfreich kann es sein, sich die zeitliche Abfolge des Substratverbrauchs im stark belasteten Muskel zu vergegenwärtigen. Während der ersten Minute wird das freie ATP aufgebraucht, danach das Kreatinphosphat, die Glykolyse und Glykogenolyse setzen nach wenigen Minuten ein und das Muskelglykogen ist nach ca. 15 Minuten aufgebraucht.

Unter Belastung oder kurz danach auftretende Myalgien, welche sich in Ruhe schnell bessern, können auf einen Phosphorylase-Mangel 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, welche 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 (tagelang) anhaltende muskelkaterartige Schmerzen nach motorischer Belastung werden berichtet von Patienten mit neurogenen Muskelerkrankungen (z. B. Polyneuropathie, spinale Muskelatrophie, amyotrophe Lateralsklerose) und von Patienten mit Muskeldystrophien im Sinne von pseudometabolischen Myopathien (z. B. Dystrophinopathien (10), Calpainopathien (11), Dysferlinopathien (12)).

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 myofasziellen Schmerzsyndrom an entsprechenden Triggerpunkten und bei der Fibromyalgie an den sogenannten Tender Points (Diagnosekriterien nicht mehr alleinig hierauf beruhend, siehe unter Punkt 3.2.7. 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 das Keinig-Zeichen, sind charakteristisch für die Dermatomyositis im akuten Stadium.

3.1.2 Laborchemische Untersuchungen

Als Grunddiagnostik empfiehlt sich die Bestimmung von:

- Differenzialblutbild, Blutsenkung (BKS/BSG) und CRP als Hinweise auf Infekte sowie eine autoimmune Genese
- Kreatinkinase (CK), ggf. auch Myoglobin
- Leberenzyme
- Elektrolyten (Na, K, Ca)

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht sollte entsprechend eine erweiterte Diagnostik durchgeführt werden: Rheumaserologie und erweiterte immunologische Untersuchungen wie z. B. Myositis-Auto-Antikörper (siehe unten), Schilddrüsenparameter, Parathormon, Porphyrine, serologische Untersuchungen (auf Bakterien, Viren, Parasiten), Liquorpunktion, ischämischer Arbeitsversuch, genetische Testung (dystrophe Myopathie, Myotonie, metabolische oder mitochondriale Myopathie).

Die Bestimmung des CK-Wertes (Isoenzym CK-MM, HWZ ~ 17 Stunden) ist der wichtigste laborchemische Hinweis auf eine Muskelerkrankung. Deutlich erhöhte Werte finden sich bei akuten Myositiden (Polymyositis, Dermatomyositis, nekrotisierende Myositis, Overlap Myositis, 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, finden sich stark erhöhte CK-Werte bei drohender Rhabdomyolyse, 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 und sie können in Einzelfällen noch wesentlich höher sein (13). Vor Bestimmung des CK-Wertes sollten daher körperliche Schonung für mindestens eine Woche eingehalten sowie i.m.-Injektionen und elektromyographische Untersuchungen für mindestens zwei Wochen vermieden werden. 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 (14). 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 (15). Allerdings sind Patienten mit Makro-CK bei Polymyositis und Malignom beschrieben (16). Der Nachweis einer gleichzeitigen Erhöhung von Myoglobin (HWZ ~ 20 Min.) 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, bei dem unter ischämischen Bedingungen Muskularbeit durchgeführt wird und in definierten Zeitabständen die Metaboliten Ammoniak und Laktat im Serum gemessen werden, eingesetzt werden (siehe Tab. 1 und 4). Im Normalfall zeigt sich ein deutlicher Laktat- und Ammoniak-Anstieg, wodurch jedoch eine metabolische Myopathie nicht ausgeschlossen ist. Da die Sensitivität und die Spezifität des ischämischen Arbeitsversuchs niedrig sind, ist er als Diagnoseinstrument allerdings nur bedingt geeignet ((17), Tab. 1).

Tabelle 1. Ischämischer Arbeitsversuch [nach Heuss, 1998 (18); (19)]

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgangswerte 1 und 2 (alle Werte jeweils von Laktat und Ammoniak abnehmen) ▪ Blutstauung am Oberarm (20 mmHg über systolischem RR) und 1 bis 3 Minuten ischämisch belasten (alle 2 Sekunden kräftiger Faustschluss) ▪ Wert 3 sofort nach Beendigung der Belastung abnehmen, anschließend Stauung lösen ▪ Nach 1 Min. Wert 4, nach 5 Min. Wert 5, nach 10 Min. Wert 6 abnehmen 	
$X [\%] = 0,1 * \Delta \text{NH}_3 [\mu\text{mol}] / \Delta \text{Laktat} [\text{mmol}]$ <p>Δ = Maximalwert nach ischämischer Arbeit minus Durchschnittswert vor Belastung</p> <p>X[%] = Verhältnis der maximalen absoluten Konzentrationsdifferenzen von Ammoniak zu Laktat vor und nach Ischämie in Prozent</p>	
0,7 % ≤ X ≤ 5,0 %	normal
X > 5,0 %	V.a. Störung im Kohlehydratstoffwechsel
X < 0,7 %	V.a. Myoadenylatdeaminasemangel
<p>[ungenügender Anstieg von Laktat (< 4,5 mmol/l) <u>und</u> Ammoniak (< 0,7 % des Laktatanstiegs): Testbedingungen nicht optimal, Ergebnis nicht verwertbar]</p>	

3.1.3 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 – 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) (20). 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 Potenziale motorischer Einheiten ableitbar (sog. stille Kontraktur).

3.1.4 Bildgebung

An bildgebenden Verfahren stehen das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie der Ultraschall zur Verfügung. CT sowie Röntgen sind geeignet für das Erkennen intramuskulärer oder faszialer Verkalkungen, von Gaseinschlüssen sowie röntgendichter Strukturen. Von Vorteil ist die kurze Untersuchungsdauer, von Nachteil die Strahlenbelastung, der vergleichsweise schlechte Weichteilkontrast sowie die fehlende Sensitivität bei der Erkennung der meisten Muskelerkrankungen. Die klinischen Indikationen für den Einsatz der CT im Rahmen der Diagnostik von Muskelerkrankungen beschränken sich aufgrund der Nachteile im Wesentlichen auf Patienten mit Kontraindikationen für eine MRT (21).

Der Ultraschall zeichnet sich durch seine hohe räumliche Auflösung aus, ist aber weniger sensitiv als die MRT bei der Erkennung eines leichten Muskelödems oder einer frühen Myopathie. Die Methode hat vor allem bei kleinen Kindern einen Stellenwert (21). Durch Ultraschall können zystische von soliden Raumforderungen abgegrenzt werden und es können, wenn zugänglich, perkutane Biopsien oder Aspirationen gesteuert werden. Die Einschlusskörpermyositis ist eine der wenigen Muskelerkrankungen mit einem charakteristischen Ultraschallmuster (M. flexor digitorum profundus echogener und atrophischer als der M. flexor carpi ulnaris) (22). Problematisch ist der Ultraschall bei adipösen Patienten oder in der Tiefe liegenden Strukturen. Ferner ist die Aussagekraft maßgeblich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Die MRT ist das Verfahren der Wahl für die qualitative Beurteilung von Skelettmuskel-Pathologien (23). Die Untersuchung kann fokal oder auch erweitert (bilaterale oder Ganzkörper-Darstellung) erfolgen. Häufig wird die MRT zur Abklärung einer Myositis eingesetzt, die auch bei normalen Muskelenzymen pathologisch verändert sein kann (24). Es gibt jedoch nicht entzündliche Erkrankungen (z. B. eine diabetische Ischämie oder auch die neurogene Atrophie), die entzündungsähnliche MRT-Veränderungen verursachen können (25). An weiterentwickelten MRT-Methoden sind u. a. der Einsatz diffusionsgewichteter Aufnahmen sowie das Diffusion Tensor Imaging zu nennen (26).

Trotz der Sensitivität der MRT für das Erkennen eines pathologischen Muskelsignals ist das Stellen einer spezifischen Diagnose basierend hierauf

regelmäßig nicht möglich, da es eine Überlappung von bildgebenden Befunden bei verschiedenen Muskelerkrankungen gibt. Daher ist eine Korrelation mit klinischen und laborchemischen wie auch humangenetischen Befunden sowie ggf. einer bioptischen Diagnostik erforderlich.

Hilfreich kann die bildgebende Diagnostik bei der Festlegung einer repräsentativen Biopsiestelle z. B. in stark atrophien Muskeln sein oder bei Vorliegen einer Myositis mit fokaler Manifestation (23).

3.1.5 Muskelbiopsie – Indikation bei Myalgien

Eine Muskelbiopsie als ein invasiver Eingriff sollte nur bei ausreichender Evidenz für das Vorliegen einer Myopathie durchgeführt werden. Eine solche Evidenz ist gegeben, wenn extramuskuläre Ursachen für Myalgien ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich sind oder wenn positive Hinweise auf eine Myopathie vorliegen.

Bei unklaren Myopathien wird in der Regel primär eine Muskelbiopsie durchgeführt, dies gilt insbesondere für metabolische und kongenitale Myopathien, da hier diagnostische strukturelle Veränderungen vorliegen können (27). Bei entzündlichen Myopathien ermöglicht die Muskelbiopsie eine klare Zuordnung zu bestimmten Subtypen (siehe Tab. 3).

Filosto et al. (2007) (28) fanden in ihrer retrospektiven Untersuchung an 240 Patienten mit Muskelschmerzen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Myalgien und einem unauffälligen neurologischen Befund eine bestimmte Myopathie hat, lediglich 2 % beträgt. Eine Muskelbiopsie ist regelmäßig bei Patienten mit belastungsabhängigen Muskelschmerzen und unauffälligem neurologischen Befund bei mindestens 7-fach erhöhtem CK-Wert Erfolg versprechend. Eine rezente prospektive Observationsstudie an 187 Patienten mit Myalgien und Belastungsintoleranz als dominante Symptome von Te Riele et al. (2016) (2) ergab, dass eine Erhöhung der CK-Werte $> 5x$, eine positive Familienanamnese für eine Myopathie oder ähnliche Symptome in der Familie wie der Patient und eine Muskelschwäche (okulär oder in mehr als einem extraokulären Muskel) signifikant zu einem spezifischen oder einer Myopathie unterstützenden Ergebnis einer Muskelbiopsie beitragen. Auch ein „myopathisches EMG“ bei Patienten mit CK-Werten $> 2x$ der Norm erhöht laut dieser Studie die Wahrscheinlichkeit einer abnormen Muskelbiopsie. Die Autoren schlagen einen diagnostischen Algorithmus für die Abklärung von Patienten mit Myalgien vor (2).

Bei Myopathien mit einem charakteristischen klinischen Erscheinungsbild, die mit Myalgien assoziiert sein können (z. B. Duchenne/Becker-Muskeldystrophie, fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, myotone Dystrophie Typ 1 und Typ 2/PROMM etc.) sollte primär eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden. Bei den oben genannten Myopathien ist weiterhin eine Einzelgenanalyse angezeigt. Bei Gliedergürtelsyndromen ist eine Paneluntersuchung sinnvoller. Das Whole Exome Sequencing (WES) steht zunehmend zur Verfügung, allerdings sollte auch für diese Methode eine klare Fragestellung vorliegen. Deletionen, Duplikationen und Repeat-Verlängerungen können mit WES nicht nachgewiesen werden. Wenn molekulargenetische Befunde nicht konklusiv sind sowie in primär unklaren Fällen kann eine Muskelbiopsie zur weiteren Abklärung sinnvoll sein.

Eine obligate Indikation zur Muskelbiopsie besteht bei Verdacht auf das Vorliegen nicht anders zu diagnostizierender Myopathien wie z. B. von Myositiden oder Strukturmyopathien (29). Der Biopsieort richtet sich nach dem Verteilungstyp entsprechend klinischen, neurophysiologischen und bildmorphologischen Parametern. Prinzipiell sollte die Biopsie bei einem akuten bzw. subakuten Krankheitsverlauf aus einem möglichst deutlich betroffenen Muskel erfolgen. Bei chronischen Myopathien mit langem Krankheitsverlauf sollte ein nicht zu stark betroffener Muskel biopsiert werden, um den Befund eines Endstadiummuskels möglichst zu verhindern. Zur Eingrenzung des Biopsieortes können apparative Untersuchungen (Bildgebung, EMG) helfen, wobei eine EMG-Untersuchung des zu biopsierenden Muskels vermieden werden sollte (30). Bei Erwachsenen ist generell eine offene Biopsie zu bevorzugen, um ausreichend sowie gut untersuchbares Gewebe zu gewinnen. Voraussetzung für aussagekräftige Untersuchungen ist eine sachgerechte Aufarbeitung des Biopsats.

Wesentlich ist die Aufarbeitung des Muskels in einem spezialisierten und hierfür ausgewiesenen Zentrum. Die Probe sollte idealerweise unmittelbar nach Entnahme (max. nach 4 Stunden) in einer feuchten Kammer (Muskel in einem mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchteten Tupfer in einem geschlossenen Gefäß) ins Labor transportiert werden. Für eine aussagekräftige Untersuchung ist eine Aufteilung des Muskels für Gefrierschnitte, nativ schockgefrorenes Material für biochemische Analysen und Westernblots

sowie Glutaraldehyd-fixiertes Material für elektronenmikroskopische Untersuchungen erforderlich.

Vom entnommenen Muskel sollten verschiedene Präparationen angefertigt werden, um unterschiedliche Untersuchungen zu ermöglichen (Tab. 2).

Bei mitochondrialen Myopathien erfolgt auch die molekulargenetische Untersuchung aus dem Muskelgewebe.

Tabelle 2. Aufbereitung von Muskelbiopsien (modifiziert nach Bayas und Gold, 2003 (30))

Fixierung	Aufbereitung	Verwendung
unfixiertes Gewebe	Schockgefrieren des (aufgeblockten) Muskels in Isopentan (vorgekühlt in flüssigem Stickstoff), anschließend bei –80 °C Kryokonservierung	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. Dystrophinimmunfärbungen biochemische Untersuchungen → z. B. Westernblot 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

3.2 Differenzialdiagnostik bei Myalgien

3.2.1 Immunvermittelte Myopathien

Unterschieden werden Erreger-assoziierte Myositiden von idiopathischen inflammatorischen Myopathien. Myositiden weisen neben dem klinischen Leitsymptom einer subakuten proximalen Muskelschwäche häufig Myalgien auf, obwohl diese nicht obligat sind.

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), die immunvermittelte nekrotisierende Myositis, die Overlap-Myositis und die interstitielle Myositis (IM) gezählt (8, 31-39). Die IBM geht im Allgemeinen ohne Muskelschmerzen einher, bei der PM treten Myalgien in 50 % der Fälle auf. Muskelschmerzen verursacht auch die in der Regel akut einsetzende und dann chronisch verlaufende DM.

Die Statin-assoziierte immunvermittelte nekrotisierende Myopathie wird unter dem Punkt 3.2.8 Toxische Myopathien dargestellt.

Tabelle 3. Entzündliche Myopathien mit Myalgien

Entzündliche Myopathien mit Myalgien		
Erreger-assoziierte Myositiden	<i>Virusinfektionen</i>	virale nekrotisierende Myopathien (vorwiegend im Kindesalter mit in der Regel guter Prognose)
	<i>Bakterielle Myositiden</i>	Bornholm-Erkrankung (Coxsackie-B5-Virus) in der Regel Staphylokokken, sehr schmerzhaft Borrelienmyositis (evtl. Anzüchtung von Borrelia burgd. im Muskelgewebe möglich)
	<i>Parasiteninfektionen</i>	z. B. Trichinose
immunogene Myositiden		Dermatomyositis Polymyositis (Myalgien in ca. 50 %) immunmedierte nekrotisierende Myositis Overlap-Myositis interstitielle Myositis
andere	<i>Vaskulitiden</i>	z. B. mikroskopische Polyangiitis (MPA) isoliert (!) oder bei systemischer Vaskulitis
	<i>weitere inflammatorische Myopathien</i>	eosinophile Polymyositis diffuse Faszitis mit Eosinophilie (Shulman) fokale Myositis granulomatöse Myopathie (z. B. bei Sarkoidose, dabei Myalgien selten)

3.2.2 Metabolische Myopathien

Metabolische Myopathien sind eine heterogene Gruppe genetisch determinierter Erkrankungen. In der Diagnostik nimmt die genetische Testung einen immer größeren Stellenwert ein, die beim McArdle-Syndrom bereits weit verbreitet ist.

Patienten mit metabolischen Myopathien und dem Leitsymptom Muskelschmerz klagen über belastungsabhängige, muskeltaterähnliche 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 eine Myoglobininurie auftreten. Oft können durch Fasten Symptome provoziert werden. Zugrunde liegen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, im Fettsäuremetabolismus oder des Purinstoffwechsels (siehe Tab. 4).

Das McArdle-Syndrom (Glykogenose Typ V) ist die häufigste metabolische Myopathie mit Störung des Kohlehydratstoffwechsels, bedingt durch eine Mutation beider Allele des PYGM-Gens. Symptome entwickeln sich gewöhnlich im Kindesalter, eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter ist ebenso möglich. Klinisches Leitsymptom sind belastungsabhängige schmerzhafte (elektrisch stille) Kontrakturen. Die Serum-CK ist gewöhnlich erhöht, auch nach längeren Ruhephasen. Der Laktat-Ischämie-Test (Tab. 1) zeigt einen fehlenden belastungsabhängigen Laktatanstieg, im Gegensatz zu einer normalen oder gesteigerten Ammoniakproduktion. Durch den Test kann es jedoch zu schmerzhaften transienten Muskelkontrakturen kommen, ferner sind falsch positive und falsch negative Ergebnisse möglich, weswegen der Test seltener zum Einsatz kommt. Eine körperliche Belastung zur Auslösung des sog. „second wind“-Phänomens kann diagnostisch nützlich sein. Hierbei kommt es nach einer kurzen Ruhephase zu einer Rückbildung der Schmerzen und zu einer Zunahme der Muskelkraft ohne Wiederkehr der Symptome bei weiterer Belastung.

Vergleichbare Symptome entwickeln Patienten mit einem Mangel an Phosphofruktokinase (Glykogenose Typ VII, M. Tarui). Im Unterschied zum „second wind“-Phänomen bei der McArdle-Erkrankung kann hier allerdings Glukose zur Verschlechterung der Belastungsintoleranz führen („Out-of-wind-Phänomen“) (40).

Der Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-Mangel II, verursacht durch Mutationen im CPT2-Gen, ist der häufigste Fettsäureoxidations-Defekt im Erwachsenenalter.

Das Leitsymptom eines Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-Mangels ist die rezidivierende Rhabdomyolyse (41), welche 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 ungefährlichen Hungerversuch eine verminderte Produktion von Ketonkörpern. Diagnostisch wird zunächst die Tandem-Massenspektrometrie der Acylcarnitine im Serum oder Plasma eingesetzt, gefolgt von Mutationsanalyse und Messung der CPT-II-Enzymaktivität in frisch gewonnenen Lymphozyten, in einer Muskelbiopsie oder kultivierten Hautfibroblasten. Myopathologisch kann, abgesehen von einer wechselnd ausgeprägten intermyofibrillären Lipidspeicherung, kein spezifischer Befund erhoben werden. Ein frühes Einsetzen genetischer Diagnostik gewinnt zunehmend an Bedeutung (40).

Der Myoadenylatdeaminase(MAD)-Mangel dürfte die häufigste Ursache für eine metabolische Myopathie sein. Leitbefund ist die innervationsabhängige Versteifung der Skelettmuskulatur, wobei ein MAD-Mangel nicht zwangsläufig zu Symptomen führt (42).

Der Morbus Pompe ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Glykogenstoffwechselstörung (Glykogenose Typ II), der eine unzureichende oder fehlende Aktivität des Enzyms saure α -Glukosidase (GAA) aufgrund von Mutationen des GAA-Gens (17q25) zugrunde liegt. Die abnorme Ablagerung von Glykogen in Lysosomen führt zu deren Ruptur und u. a. zur Autophagie von Muskelfasern. Je nach Restaktivität des Enzyms ist das klinische Erscheinungsbild variabel. Bei adulten Patienten stehen zu Beginn der Erkrankung häufig Belastungsintoleranz, Myalgien und Muskelkrämpfe im Vordergrund, im Verlauf kommt es zu einer progredienten Muskelschwäche und respiratorischen Insuffizienz (43). Die Diagnose wird mittels Enzymdiagnostik aus Leukozyten oder Fibroblasten und Genetik gestellt. Eine Muskelbiopsie ist in der Regel nicht erforderlich.

Tabelle 4. Metabolische Myopathien, die mit Myalgien bzw. Muskelkrämpfen einhergehen

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

3.2.3 Degenerative Myopathien

An degenerativen Myopathien sind vor allem die Duchenne'sche (DMD) und die Becker'sche (BMD) Muskeldystrophie zu nennen. Bei einer Duchenne'schen Muskeldystrophie findet man in ca. 1/3 der Fälle, vorwiegend im Kindesalter, Wadenschmerzen, die später in den Hintergrund treten. Bei der Becker'schen Muskeldystrophie gibt es relativ milde klinische Phänotypen, bei denen Paresen und Atrophien gering ausgeprägt und die Myalgie deutlicher ist (44).

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

3.2.4 Myotonie

Unter dem Begriff der Myotonie versteht man die verzögerte Erschlaffung der Muskulatur nach einer kräftigen Kontraktion 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 (DM1; syn.: Curschmann-Steinert-Erkrankung) und die proximale myotone Myopathie (DM2/PROMM) (45). Während bei der DM1 distal betonte Paresen und die Myotonie charakteristisch sind, finden sich bei DM2/PROMM proximal betonte Paresen mit häufigen Myalgien und meist mild ausgeprägter Myotonie. Die Myalgien sind bei DM2/PROMM charakteristisch und treten bei 40–50 % der Patienten auf (46). Myalgien treten vorwiegend während oder nach körperlicher Aktivität auf. 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 (47).

3.2.5 Endokrine Erkrankungen und Myalgien mit/ohne Myopathie

Die bekannteste endokrinologische Störung, die den Muskel affektieren kann, ist die Hypothyreose.

Je nach Literatur treten bei bis zu 79 % der Patienten mit einer symptomatischen Hypothyreose neuromuskuläre Symptome auf. Bei 38 % liegt eine objektivierbare, in der Regel proximal betonte Parese vor (48). Ähnlich häufig findet sich aber auch eine sensomotorische Polyneuropathie. Ebenfalls sind Rhabdomyolysen im Rahmen einer Hypothyreose beschrieben (49). Bei der Hypothyreose kann die CK normal, aber auch deutlich erhöht sein. Zur Diagnostik sollten neben TSH auch die freien Hormone (fT₃ und fT₄) bestimmt werden. Selten liegt eine sekundär bedingte Hypothyreose mit erniedrigtem TSH vor, die zu einer nekrotisierenden Myopathie führen kann.

Daneben kann aber auch eine Hyperthyreose eine Muskelschwäche und Myalgien, jedoch seltener Muskelkrämpfe verursachen. Hierbei kommt es klassischerweise zu einer rascher auftretenden Muskelschwäche; auch ein bulbärer Befall und eine Beteiligung der Atemmuskulatur sind beschrieben (50, 51).

Der primäre Hyperparathyreoidismus führt zu Hypercalcämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie. Neuromuskuläre Beschwerden können hierbei in Form einer Schwäche des Gliedergürtels auftreten, welche durch die Hypercalcämie und den Magnesiummangel verursacht wird. Des Weiteren sind Myalgien und vorzeitige Ermüdbarkeit beschrieben (52, 53).

Bei den Störungen der Nebennieren steht vor allem das Cushing-Syndrom als Ursache einer Myopathie im Vordergrund. Meist handelt es sich hierbei um eine exogene Steroidzufuhr, endogen können Hypophysenadenome, Tumore der Nebennieren oder eine ektope (paraneoplastische) ACTH-Produktion zu einem Corticosteroid-Exzess führen. Klinisch äußert sich dies mit einer proximalen beinbetonten Muskelschwäche neben den anderen Symptomen eines Cushing-Syndroms. Die Ätiologie der Myopathie ist nicht abschließend geklärt (54). Normalerweise ist die CK nicht erhöht (54). Diagnostisch ist die Bestimmung des basalen Cortisolspiegels, ein Dexamethason-Test und die Bestimmung des freien Cortisols im Urin nötig. Im zweiten Schritt sollten dann ein CRH-Test und, bei Verdacht auf eine ektope Produktion, die Bestimmung von Lipotropin (LPH) als möglicher Tumormarker (55) erfolgen.

Bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz können Myalgien und Fatigue im Vordergrund der Beschwerden stehen (56). Diagnostisch ist hierbei ebenfalls das basale Serumcortisol und das Ansprechen auf ACTH zu bestimmen.

3.2.6 Polymyalgia rheumatica

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist ein ätiologisch unklares Krankheitsbild überwiegend älterer Menschen mit einer deutlichen Bevorzugung von Frauen. Kopfschmerzen bzw. Augensymptome sind als Hinweis auf eine assoziierte Arteriitis temporalis zu werten und sollten zur notfallmäßigen Abklärung dieser Form einer Riesenzellarteriitis führen. Eine Assoziation zwischen Polymyalgia rheumatica (PMR) und Riesenzellarteriitis (RZA) besteht in mindestens 50 % der Fälle. Daher kann bei Patienten mit PMR eine Duplexsonographie der Temporalarterien zur Suche nach einem für die RZA typischen Halo-Zeichen erfolgen.

Das klinische Bild einer PMR 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.

Hervorragend schnelles und gutes Ansprechen auf Glukokortikoide ist typisch.

Bisher existieren keine international anerkannten klinischen Diagnosekriterien. Aus einer in England durchgeführten multizentrischen Studie (57) wurde eine Rangfolge von 7 Diagnosekriterien abgeleitet, aus der sich im Vergleich mit myalgischen Krankheitsbildern die höchste Sensibilität und Spezifität für die PMR ergab (Tab. 5a). Von der European League Against Rheumatism (EULAR) wurden in Zusammenarbeit mit dem American College of Rheumatology (ACR) 2012 vorläufige Klassifikationskriterien für die PMR entwickelt („EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica“) (58) (Tab. 5b).

Tabelle 5a. Polymyalgia rheumatica – klinische Diagnosekriterien (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) (Bird, 2005 #99)

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

Tabelle 5b. Provisorische ACR-EULAR-Klassifikationskriterien 2012 für die Polymyalgia rheumatica nach DeJaco et al. (58, 59).

Der Algorithmus wird bei Patienten ≥ 50 Jahren mit neu aufgetretenen beidseitigen Schulterschmerzen, erhöhten Akute-Phase-Proteinen [Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und/oder C-reaktives Protein (CRP)] und ohne Hinweise auf eine andere die Beschwerden erklärende Diagnose angewendet.

Kriterium	Algorithmus ohne Ultraschall*	Algorithmus mit Ultraschall [#]
Morgensteifigkeit > 45 Minuten	2	2
Hüftschmerzen oder eingeschränkte Beweglichkeit	1	1
Normaler RF oder ACPA	2	2
Fehlen von weiteren Gelenkschmerzen	1	1
≥ 1 Schulter mit Bursitis subdeltoidea und/oder Bizepssehnen-Tenosynovitis und/oder Synovitis glenohumeralis UND ≥ 1 Hüfte mit Synovitis und/oder Bursitis trochanterica	–	1
Beide Schultern mit Bursitis subdeltoidea und/oder Bizepssehnen-Tenosynovitis und/oder Synovitis glenohumeralis	–	1

Ein Patient ≥ 50 Jahre mit Polymyalgie-Syndrom wird dann als PMR klassifiziert, wenn

*zumindest 4 von 6 Punkten oder

[#]zumindest 5 von 8 Punkten erreicht werden.

Ein Punktwert von ≥ 4 weist eine Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 78 % auf, ein Wert von ≥ 5 hat eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 81 %.

RF: Rheumafaktor; ACPA: antizyklisch zitruillierte Peptid-Antikörper

Laborchemisch fehlen spezifische Veränderungen. Typisch sind jedoch ausgeprägte Akute-Phase-Veränderungen (Erhöhung von C-reaktivem Protein = CRP, alpha-1- und alpha-2-Globulinen sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit). Der sensitivste Laborparameter ist das C-reaktive Protein (CRP). Es gibt jedoch selten Fälle von PMR 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 RZA. Ein negatives biotisches Ergebnis schließt aber die RZA nicht aus (segmentaler

multilokulärer Gefäßbefall). Die Gefäßbiopsie ist zwingend, wenn die klinischen Kriterien nicht eindeutig positiv ausfallen. Dabei erhöht die Lokalisationsbestimmung mittels diagnostischen Ultraschalls der Temporalarterie die Sensitivität der Biopsie für die RZA nicht (60), sodass diese grundsätzlich nicht indiziert ist.

3.2.7 Myofaszielles Schmerzsyndrom – Fibromyalgie-Syndrom

Das myofaszielle Schmerzsyndrom ist sicher die häufigste lokalisierte, das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) die häufigste generalisierte Form von Muskelschmerzen.

Das myofaszielle Schmerzsyndrom (MSS) ist klinisch definiert durch den sogenannten *Triggerpunkt*, welcher folgende Charakteristika besitzt: (1) eine lokale schmerzhafteste Druckempfindlichkeit, hierbei die größte lokale schmerzhafteste Druckempfindlichkeit in einem 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 myofasziellen Schmerzsyndrom. Das primäre MSS wird ausgelöst durch Überlastungen der Muskulatur (wahrscheinlich Mikrotraumata). Die Entstehung des sekundären MSS ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Die Diagnosestellung erfolgt rein klinisch.

Das FMS ist ein klinischer Symptomenkomplex, dessen Ätiologie und Pathogenese bisher nur lückenhaft geklärt sind (61). Er besteht aus chronischen multilokulären Schmerzen im Bewegungsapparat, vorzugsweise im Bereich der Muskulatur und der Sehnenansätze, multiplen autonomen Funktionsstörungen sowie psychischen Komorbiditäten.

Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology ACR 2010 (62, 63) sowie die deutsche S3-Leitlinie (64) fordern das Vorhandensein von chronischen Schmerzen in der linken und rechten Körperhälfte, oberhalb und unterhalb der Taille und im Bereich des Achsenskeletts sowie assoziierte Symptome. Der Symptomenkomplex bedarf einer subtilen internistischen und neurologischen Differenzialdiagnose. Beim primären FMS müssen alle technischen Untersuchungsbefunde regelrecht ausfallen. Ein sekundäres FMS ist 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 sind die Differenzialdiagnosen somatoformer Schmerzstörungen und Depression relevant.

3.2.8 Toxische Myopathien – Medikamente und andere exogen zugeführte Substanzen und Myalgien mit/ohne Myopathie

Eine Vielzahl von Medikamenten, aber auch andere exogen zugeführte Substanzen wie Alkohol oder Heroin können Muskelbeschwerden, die von Schwäche über Myalgien, CK-Erhöhung, Myoglobininurie bis zur Rhabdomyolyse reichen, verursachen. Viele von ihnen sind bei Beenden der Exposition reversibel bzw. es kommt zu einem Wiederauftreten der Symptome bei erneuter Exposition.

Nach Durchsicht von Übersichtsarbeiten sind die in Tabelle 6a aufgelisteten Substanzen zu nennen, die nach ihrem zugrunde liegenden Schädigungsmechanismus sortiert sind (65-67).

Am häufigsten treten Myopathien durch Statine auf. Dabei reicht das Spektrum von asymptomatischen CK-Erhöhrungen über Myalgien, toxische Myopathien, immunvermittelte Myopathien bis hin zur Rhabdomyolyse (65). Insgesamt ist die Inzidenz der schweren Myotoxizität gering, wenn man beachtet, dass Statine zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten zählen und das Wissen über ein mögliches Auftreten von Myalgien auch in der Allgemeinbevölkerung bekannt ist, sodass nach Meinung mancher Autoren ein Noceboeffect vorliegen kann (68, 69).

Meist handelt es sich um leichte CK-Erhöhrungen und Myalgien, die nicht zu einer Parese oder verminderten Leistungsfähigkeit führen. Somit ist keine Beendigung der Therapie notwendig. Möglicherweise kann durch eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Statins eine Normalisierung der CK und Beschwerdefreiheit erreicht werden (70). Verwendet man eine Definition mit einer CK-Erhöhrung von mindestens dem 10-Fachen der oberen Norm und klinischer Symptomatik mit Schmerzen und Schwäche, liegt die Inzidenz der Statin-Myopathie bei 11 pro 100.000 Personenjahre (66).

In einer französischen Kohortenstudie betrug die Inzidenz einer Rhabdomyolyse bei Primärprophylaxe mit einem Statin 1,1 pro 100.000

Personenjahre (71). Daten aus den USA nennen Häufigkeiten zwischen 0.6/100.000 Personenjahre bei Atorva- und Simvastatin, 1.1 /100.000 Personenjahre bei Pravastatin und 1.2/100.000 Personenjahre bei Rosuvastatin (72).

Für eine durch Statine induzierte Myopathie sind die Statin-Dosis, eine mögliche Komedikation, wie z. B. mit Amlodipin, Amiodaron, Ciprofloxacin oder Cyclosporin, sowie Alter über 80 Jahre, Multimorbidität (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), die perioperative Phase, Infektionen, eine unbehandelte Hypothyreose und Alkoholmissbrauch Risikofaktoren (4, 73, 74).

Die toxische Myositis tritt in der Regel meist zu Beginn der Statin-Therapie auf und ist von schmerzhaftem Charakter. Betroffen ist vor allem die stammnahe Muskulatur (65).

Bei Patienten, die tolerierbare Muskelsymptome oder keine Symptome und eine CK unter dem 10-Fachen der oberen Norm haben, kann eine Statin-Therapie in gleicher oder reduzierter Dosis unter Kontrollen fortgeführt werden. Die klinischen Symptome sollten im Verlauf zur Entscheidung hinsichtlich einer Therapiefortführung oder -beendigung herangezogen werden. Bei Patienten mit intolerablen Symptomen oder einer CK-Erhöhung über das 10-Fache der Norm oder einer klinisch relevanten Rhabdomyolyse mit einer Erhöhung des Serumkreatinins bzw. der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitstherapie sollte die Statin-Therapie beendet werden (4, 75, 76).

Gemäß früherer Empfehlungen sollte das Statin bei einer CK-Erhöhung über das 5-Fache der Norm und musste das Statin bei einer CK-Erhöhung über das 10-Fache der Norm abgesetzt werden (73, 74, 77). Rhabdomyolysen sind weit seltener beschrieben, sind aber bei Kombinationstherapie mit zusätzlichen Fibraten, Cyclosporin, Makrolidantibiotika oder Azol-Antimykotika häufiger (73, 74, 77). 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 (73, 74, 77). Bei Statin-Applikation sollten die Patienten über mögliche neuromuskuläre Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Von der National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force wurde empfohlen, auf CK-Kontrollen unter einer Statin-Therapie bei symptomfreien Patienten zu verzichten (76).

Die autoimmun vermittelte Statin-assoziierte Myopathie präsentiert sich klinisch mit einer sich langsam entwickelnden, symmetrischen, proximal und beinbetonten Muskelschwäche und ist mit positiven Anti-HMGCR-Antikörpern (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reductase) assoziiert. Histologisch findet sich ein Mischbild aus einer nekrotisierenden und in geringerem Maße entzündlichen Myopathie (6, 78). Die CK ist in der Regel regelmäßig sehr stark erhöht und liegt bei 90 % der Patienten bei > 2.000 IU/l. Hierbei kommt es trotz Absetzen des Statins zu einer weiteren Progredienz der Beschwerden. Schmerzen sind nicht obligat. Diese Form der Myopathie kann auch nach Jahren der Exposition mit einem Statin auftreten (6) und bedarf einer anderen immunsuppressiven/immunmodulierenden Therapie. Es gibt jedoch keinen Beweis, dass die HMGCR-AK selbst pathogen sind, und teilweise sind diese auch bei Menschen mit einer Myopathie, die nie gegenüber Statinen exponiert waren, nachweisbar. In diesem Fall sollte eine Tumorsuche erfolgen (70).

Andere Cholesterinsenker wie Fibrate und Ezetimib können ebenfalls leichte CK-Erhöhungen und eine Muskelschwäche verursachen. Besonders bei der simultanen Gabe mit Statinen ist das Risiko erhöht (67).

Amiodaron kann neben einer Polyneuropathie selten eine meist allerdings schmerzlose proximale Muskelschwäche sowie eine leichte CK-Erhöhung verursachen (79). Hierbei können die Beschwerden auch erst nach längerer Einnahme des Medikaments auftreten und ebenso kann die Erholungsphase protrahiert verlaufen (80). Außerdem sollte stets berücksichtigt werden, dass Amiodaron auch eine Hypothyreose mit dem erhöhten Risiko einer konsekutiven Myopathie hervorrufen kann und oft eine Komedikation zum Beispiel mit Statinen vorliegt.

(Hydroxy-)Chloroquin ist ein Quinolon-Derivat, das zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria sowie zur Therapie des systemischen Lupus erythematodes (SLE) und der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist. Vor allem nach längerer Einnahme kann es eine schleichend progrediente Muskelschwäche verursachen (81). Die Schwäche ist allerdings meist schmerzlos, proximal beinbetont und die CK normwertig (82) oder nur leicht erhöht (67). Auch eine Kardiomyopathie ist beschrieben (83).

Antiretrovirale Medikamente in der HIV-Therapie können Muskelfasern durch mitochondriale Toxizität schädigen. Vor allem sind leichte CK-Erhöhungen, Myalgien und Schwäche bei Einsatz des Medikaments Zidovudin (Nukleosischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor) (84-86) zu nennen, welches

aber dank neuerer, besser verträglicher und wirksamer Medikamente kaum noch Anwendung findet. Bei den neueren Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wie Zalcitabin, Didanosin und Lamivudin treten Symptome seltener auf (87). Wichtig ist die Differenzierung zwischen Medikamentennebenwirkung und primär durch das HI-Virus verursachten Myopathien (66).

Auch Colchizin, welches vor allem Anwendung zur Behandlung der Gicht findet, kann bei längerfristiger Einnahme eine allerdings meist schmerzlose Myopathie verursachen. Hierbei kann es sich um einen kumulativ toxischen Effekt, aber auch um eine akute Intoxikation handeln, wobei eine Nierenfunktionseinschränkung mit konsekutiver Akkumulation des Medikaments oder die Einnahme weiterer nephrotoxischer Medikamente Risikofaktoren darstellen (82, 88, 89). Typischerweise liegt eine CK-Erhöhung vor.

Cyclosporin kann generalisierte Myalgien und eine proximale Muskelschwäche verursachen. Laborchemisch findet sich üblicherweise eine CK-Erhöhung. Die Pathogenese ist unklar, am ehesten wird von einer Destabilisierung der lipophilen Muskelmembran ausgegangen (67). Es gibt aber auch die Meinung, dass Cyclosporin selbst nicht myotoxisch ist (89).

Aus der Gruppe der Medikamente, die primär von Neurologen verschrieben werden, sind bei Phenytoin Myalgien beschrieben. Es handelt sich jedoch nur um vereinzelte Fallberichte, bei denen im Rahmen einer Hypersensitivität eine Rhabdomyolyse auftrat (90).

Im Abschnitt über endokrine Myopathien wurde bereits auf den Hypercortisolismus eingegangen. Bei den exogen zugeführten Steroiden besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosierung und der Art des Corticosteroids und dem Risiko einer Myopathie (abgesehen vom grundsätzlichen Risiko: höheres Risiko bei fluorinierten Steroiden und bei Einnahme von über 30 mg/d Prednison oder entsprechender Äquivalenzdosis) (89, 91). Im Normalfall handelt es sich um eine milde Myopathie, regelmäßig allerdings ohne Myalgien, die sich schleichend entwickelt und vor allem die stamminahe Muskulatur der Beine, weniger der Arme betrifft (92). Diagnostisch stellt sie eine große Herausforderung dar, da Steroide oft als Therapie der zugrunde liegenden immunvermittelten Erkrankung Anwendung finden, welche wiederum selbst eine Schwäche verursacht. In der Regel kommt es bei der Steroidmyopathie zu keinem CK-Anstieg, sodass dies zur Differenzierung z. B. bei vorliegender Myositis herangezogen werden kann. Außerdem gilt

regelmäßig der Grundsatz: keine Steroidmyopathie ohne Cushing-Syndrom. Auch zunehmende sensible Defizite bei inflammatorischen Neuropathien oder bulbäre Symptome bei Myasthenie-Patienten sind Indikatoren für eine Verschlechterung der Grunderkrankung und weniger für eine Steroidnebenwirkung. Pathogenetisch werden eine veränderte Proteinsynthese, ein veränderter Muskelmetabolismus und eine reduzierte sarkolemmale Exzitabilität postuliert (54, 66).

Ein chronischer Alkoholüberkonsum kann sowohl durch die Malnutrition als auch durch den toxischen Effekt eine Myopathie mit Schwäche, Sarkopenie und Dekonditionierung verursachen (65). Es liegt das Bild einer proximalen, atrophischen Parese vor mit histopathologischem Nachweis einer Typ-2-Faseratrophie (93). Laut Preedy et al. (2003) (94) sind in der westlichen Welt mehr als 2 % der gesamten Bevölkerung bzw. zwischen 40 % und 60 % der Alkoholiker hiervon betroffen, sodass es die häufigste durch Alkohol induzierte Erkrankung ist (94, 95). Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 60 Jahren bei Patienten mit langjährigem hochdosiertem Konsum (96). Die chronische Verlaufsform ist allerdings meist schmerzfrei, die CK normwertig, sodass viele subklinische Verläufe postuliert werden (93). Allerdings sind ebenfalls alkoholtoxische akute nekrotisierende Myopathien, die sich mit Myalgien und einer CK-Erhöhung oder auch Rhabdomyolyse äußern, beschrieben (93). Des Weiteren kommen akute hypokaliämische Myopathien vor (89). Die akuten Verlaufsformen sind relativ selten mit einer Prävalenz von 0,5 % bis 2 % aller Alkoholiker und durch Alkoholexzesse getriggert (97). Es stellt jedoch die häufigste Ursache einer nicht traumatisch bedingten Rhabdomyolyse und von akutem Nierenversagen dar (98).

Tabelle 6a. Durch Medikamente und andere exogen zugeführte Substanzen ausgelöste Myalgien +/- Myopathie (Auswahl)

Entzündlich	Nekrotisierend	Amphiphil
Cimetidin Penicillamin Phenytoin Interferon Alpha Imatinib Hydroxyurea	Statine (auch autoimmun vermittelt) Fibrate Cyclosporin Tacrolimus Labetalol Propofol Alkohol	Chloroquin Hydroxychloroquin Amiodaron
Antimikrotubulär	Mitochondrial	Beeinträchtigte Proteinsynthese
Colchizin Vincristin	Antiretrovirale Medikamente	Finasterid Cimetidin Corticosteroide

Tabelle 6b. Medikamente/Substanzen, die das Risiko von Myalgien/Myopathien unter Statinen erhöhen können (Auswahl)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Makrolidantibiotika (Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin) ▪ Itraconazol, Ketoconazol ▪ Cyclosporin ▪ Nefazodon ▪ Danazol ▪ Fibrate ▪ HIV-1-Protease-Hemmer (Indinavir, Amprenavir, Saquinavir, Nelfinavir, Ritonavir) ▪ Diltiazem ▪ Verapamil ▪ Amiodaron ▪ Niacin (> 1 g) ▪ Grapefruitzubereitungen
--

3.2.9 Myalgien bei seltenen Erkrankungen

Seltene neurologische Erkrankungen, welche mit Myalgien einhergehen (können), sind in Tab. 7 dargestellt.

Tabelle 7. 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 Ivlg, 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, welche zunächst in Ruhe noch zunehmen können, Muskelsteifigkeit und teils tagelang anhaltende Krämpfe
Rippling muscle disease	Muskelsteife, belastungsinduzierte Myalgien und krampfähnliche Zustände; häufig Wadenhypertrophie; perkussionsinduzierte, schnelle Muskelkontraktionen und Muskel-„Mounding“ (Myoödem)
Amyloidmyopathie	proximal betonte Paresen, Muskelverhärtungen, Muskelsteife, in Einzelfällen Myalgien

3.2.10 Myalgien bei Schädigungen des zentralen 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 myofasiales Schmerzsyndrom infolge von Fehlbelastung. Auch Krämpfe einzelner Skelettmuskeln werden vom betroffenen Patienten als Muskelschmerz berichtet.

Hat ein Patient eine akute Poliomyelitis durchgemacht, so können Myalgien nach 20 bis 40 Jahren auf ein Postpoliomyelitis-Syndrom (PPS) hinweisen (99).

Jubelt und Agre (2000) (100) beschreiben in ihrer Übersicht das Auftreten von Muskelschmerzen in einer Häufigkeit zwischen 71 % und 86 %.

3.2.11 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 (101).

Das Auftreten von Myalgien wird auch bei das PNS betreffenden Intoxikationen beschrieben. So sind Myalgien im Rahmen von Ciguatera-Intoxikationen, die nach Verzehr tropischer Fische auftreten, beschrieben (102).

4 Therapie

Keine Ausführungen, da Leitlinie zur Diagnostik und Differenzialdiagnose

5 Versorgungskoordination

In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung nicht zuletzt auch unter Berücksichtigung der G-AEP-Kriterien ambulant und stationär

6 Redaktionskomitee

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

PD Dr. A. Bayas, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg

Prof. Dr. J. Schmidt, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Göttingen

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

Prof. Dr. E. Feist, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Immunologie, Universitätsmedizin, Charité, Berlin, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Für Österreich:

Prof. Dr. J. Wanschitz, Neurologische Klinik, Medizinische Universität
Innsbruck

Für die Schweiz:

Dr. E. Kesenheimer, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Federführend:

Prof. Dr. Dieter Heuß, Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Klinik,
Universitätsklinikum Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
E-Mail: dieter.heuss@uk-erlangen.de

7 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurde Nachbesserung eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht wird. Eine Selbsteinschätzung fand nicht mehr statt.

Alle Interessenerklärungen wurden durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessen begutachtet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden **thematischen Bezug**, auf **thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung** sowie auf die **absolute Höhe der Bezüge** durchgesehen.

Folgende **Bewertungskriterien** wurden zugrunde gelegt:

- bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit für Industrieunternehmen
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board: bezahlte Tätigkeit für Industrieunternehmen

- Vorträge: bezahlt durch die Industrie
- Autoren- oder Ko-Autorenschaft: nur wenn industriegelenkt
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: direkt- oder teilfinanziert von Industrieunternehmen
- Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz) mit Leitlinienbezug
- indirekte Interessen mit Relevanz

50%-Regel der DGN

Eine spezielle Vorgabe der DGN seit Mai 2014 sieht vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich zur Einführung der 50%-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

Bewertung der dargelegten Interessen

Bei sämtlichen Mitwirkenden des Redaktionskomitees liegen keine oder nur geringe Interessenkonflikte vor. Daher waren keine Konsequenzen, z.B. Enthaltungen, notwendig.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung im Anhang aufgeführt.

8 Finanzierung der Leitlinie

Keine

9 Methodik der Leitlinienentwicklung

9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Siehe Redaktionskomitee

9.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die Leitlinie der vorherigen Auflage wurde aktualisiert. Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung der einschlägigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Cochrane Library, DIMDI-Recherche.

9.3 Verfahren zur Konsensfindung

Modifiziertes DELPHI-Verfahren.

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

Literatur

1. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Mongini T, Siciliano G, Sacconi S, et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. *European journal of neurology*. 2013;20(7):997-1005.
2. Te Riele MG, Schreuder TH, van Alfen N, Bergman M, Pillen S, Smits BW, et al. The yield of diagnostic work-up of patients presenting with myalgia, exercise intolerance, or fatigue: A prospective observational study. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2017;27(3):243-50.
3. 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 Inherit Metab Dis*. 2002;25(1):17-27.
4. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(6):687-700.
5. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *The New England journal of medicine*. 2008;359(8):789-99.
6. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donato A. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: A Systematic Review of 100 Cases. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2017;23(3):149-54.
7. Witting N, Laforet P, Voermans NC, Roux-Buisson N, Bompaire F, Rendu J, et al. Phenotype and genotype of muscle ryanodine receptor rhabdomyolysis-myalgia syndrome. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018;137(5):452-61.
8. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):816-28.
9. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(7):955-69.

10. Veerapandiyan A, Shashi V, Jiang YH, Gallentine WB, Schoch K, Smith EC. Pseudometabolic presentation of dystrophinopathy due to a missense mutation. *Muscle & nerve*. 2010;42(6):975-9.
11. Penisson-Besnier I, Richard I, Dubas F, Beckmann JS, Fardeau M. Pseudometabolic expression and phenotypic variability of calpain deficiency in two siblings. *Muscle & nerve*. 1998;21(8):1078-80.
12. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, Bernard R, Laforet P, Labelle V, et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1176-82.
13. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):623-7.
14. 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):365-9.
15. Pointner H. Enzymaktivitäten im Plasma. In: Deutsch E, Geyer G, Wenger R, editors. *Laboratoriumsdiagnostik*. 3.Auflage ed: Medizinisch wissenschaftliche Buchreihe von Schering; 1992. p. 781-3.
16. 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):1278-83.
17. Baumeister FA, Gross M, Wagner DR, Pongratz D, Eife R. Myoadenylate deaminase deficiency with severe rhabdomyolysis. *Eur J Pediatr*. 1993;152(6):513-5.
18. Heuss D. Muskelschmerzen. *Nervenheilkunde*. 1998;17:201-6.
19. Livingstone C, Chinnery PF, Turnbull DM. The ischaemic lactate-ammonia test. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(Pt 4):304-10.
20. Heuss D, Claus D, Neundörfer B. Fibrillations in regenerating muscle in dystrophic myopathies. *Clin Neuropathol*. 1996;15(4):200-8.
21. Wattjes MP, Fischmann A, Fischer D. [Imaging of primary muscular diseases : What do neurologists expect from radiologists?]. *Der Radiologe*. 2017;57(12):1005-11.

22. Walker FO, Cartwright MS, Alter KE, Visser LH, Hobson-Webb LD, Padua L, et al. Indications for neuromuscular ultrasound: Expert opinion and review of the literature. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2018;129(12):2658-79.
23. Smitaman E, Flores DV, Mejia Gomez C, Pathria MN. MR Imaging of Atraumatic Muscle Disorders. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2018;38(2):500-22.
24. Pipitone N. Value of MRI in diagnostics and evaluation of myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(6):625-30.
25. Vahlensieck M. [Inflammatory muscle diseases (myositis)]. *Der Radiologe*. 2017;57(12):1052-8.
26. Kalia V, Leung DG, Sneag DB, Del Grande F, Carrino JA. Advanced MRI Techniques for Muscle Imaging. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2017;21(4):459-69.
27. Dubowitz V, Sewr C, Oldfors A. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 4th Edition ed: Saunders Elsevier; 2013.
28. Filosto M, Tonin P, Vattermi G, Bertolasi L, Simonati A, Rizzuto N, et al. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology*. 2007;68(3):181-6.
29. O'Ferrall EK, Sinnreich M. The role of muscle biopsy in the age of genetic testing. *Current opinion in neurology*. 2009;22(5):543-53.
30. Bayas A, Gold R. Diagnostische Prinzipien bei Muskelerkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003;71(2):61-6.
31. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England journal of medicine*. 1975;292(7):344-7.
32. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *The New England journal of medicine*. 1975;292(8):403-7.
33. Challa S, Jakati S, Uppin MS, Kannan MA, Liza R, Murthy Jagarlapudi MK. Idiopathic inflammatory myopathies in adults: A comparative study of Bohan and Peter and European Neuromuscular Center 2004 criteria. *Neurology India*. 2018;66(3):767-71.

34. Gallay L, Gayed C, Hervier B. Antisynthetase syndrome pathogenesis: knowledge and uncertainties. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(6):664-73.
35. 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):233-7.
36. Marasco E, Cioffi E, Cometi L, Valentini V, Zanframundo G, Neri R, et al. One year in review 2018: idiopathic inflammatory myopathies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(6):937-47.
37. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2018;15(4):976-94.
38. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2018;15(4):995-1005.
39. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *Journal of neuromuscular diseases*. 2018;5(2):109-29.
40. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. *Practical neurology*. 2018;18(1):14-26.
41. Angelini C, Trevisan C, Isaya G, Pegolo G, Vergani L. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clinical biochemistry*. 1987;20(1):1-7.
42. Sinkeler SP, Joosten EM, Wevers RA, Oei TL, Jacobs AE, Veerkamp JH, et al. Myoadenylate deaminase deficiency: a clinical, genetic, and biochemical study in nine families. *Muscle & nerve*. 1988;11(4):312-7.
43. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2017;264(4):621-30.
44. Gold R, Kress W, Meurers B, Meng G, Reichmann H, Muller CR. Becker muscular dystrophy: detection of unusual disease courses by combined approach to dystrophin analysis. *Muscle & nerve*. 1992;15(2):214-8.

45. 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):1448-52.
46. Schneider C, Reiners K, Toyka KV. Myotone Dystrophy (DM/Curschmann-Steinert-Erkrankung) und proximale myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom). *Myotone Muskelerkrankungen mit multisystemischen Manifestationen*. *Nervenarzt*. 2001;72(8):618-24.
47. 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):1938-42.
48. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;68(6):750-5.
49. Salehi N, Agoston E, Munir I, Thompson GJ. Rhabdomyolysis in a Patient with Severe Hypothyroidism. *The American journal of case reports*. 2017;18:912-8.
50. Kammer GM, Hamilton CR, Jr. Acute bulbar muscle dysfunction and hyperthyroidism. A study of four cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1974;56(4):464-70.
51. Mathew B, Devasia AJ, Ayyar V, Thyagaraj V, Francis GA. Thyrotoxicosis presenting as acute bulbar palsy. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2011;59:386-7.
52. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wiener medizinische Wochenschrift*. 2013;163(17-18):397-402.
53. Pappu R, Jabbour SA, Reginato AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clinical rheumatology*. 2016;35(12):3081-7.
54. Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G. Steroid myopathy: some unresolved issues. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(5):370-5.
55. Herold G. Innere Medizin 2014: eine vorlesungsorientierte Darstellung[®]; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche

Prüfung²; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl; 2019.

56. Kinoshita H, Mizutani S, Sei K, Shimizu M, Yasuda M, Ohkubo T, et al. Musculoskeletal symptoms and neurological investigations in adrenocortical insufficiency: a case report and literature review. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2010;10(4):281-5.
57. Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, Misiuniene N, Nesher G, Pai S, et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(4):626-9.
58. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):943-54.
59. Dejaco C, Matteson EL, Buttgereit F. Diagnostics and treatment of polymyalgia rheumatica. *Z Rheumatol*. 2016;75(7):687-700.
60. Germano G, Muratore F, Cimino L, Lo Gullo A, Possemato N, Macchioni P, et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):400-4.
61. Uceyler N, Burgmer M, Friedel E, Greiner W, Petzke F, Sarholz M, et al. [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups]. *Schmerz*. 2017;31(3):239-45.
62. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(3):319-29.
63. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
64. Deutsche Schmerzgesellschaft. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms Arbeitsgemeinschaft der

- Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V.: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS); 2017 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-004.html>].
65. Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. *Continuum*. 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1815-28.
 66. Mor A, Mitnick HJ, Pillinger MH, Wortmann RL. Drug-induced myopathies. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009;67(4):358-69.
 67. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. *Neurologic clinics*. 2014;32(3):647-70, viii.
 68. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *Jama*. 2007;297(12):1344-53.
 69. Farmer JA. The effect of statins on skeletal muscle function: the STOMP trial. *Current atherosclerosis reports*. 2013;15(8):347.
 70. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Practical neurology*. 2018;18(2):97-105.
 71. Coste J, Billionnet C, Rudnichi A, Pouchot J, Dray-Spira R, Giral P, et al. Statins for primary prevention and rhabdomyolysis: A nationwide cohort study in France. *European journal of preventive cardiology*. 2018;2047487318776831.
 72. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *Journal of clinical lipidology*. 2013;7(2):102-8.
 73. 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):2337-41.
 74. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *Jama*. 2003;289(13):1681-90.

75. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Current atherosclerosis reports*. 2010;12(5):322-30.
76. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):89C-94C.
77. Döser S, März W, Reinecke MF, Ringleb P, Schultz A, Schwandt P, et al. Empfehlung zur Statintherapie im Alter. *Internist (Berl)*. 2004;45:1053-62.
78. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *The New England journal of medicine*. 2016;374(7):664-9.
79. Fernando Roth R, Itabashi H, Louie J, Anderson T, Narahara KA. Amiodarone toxicity: myopathy and neuropathy. *American heart journal*. 1990;119(5):1223-5.
80. Flanagan EP, Harper CM, St Louis EK, Silber MH, Josephs KA. Amiodarone-associated neuromyopathy: a report of four cases. *European journal of neurology*. 2012;19(5):e50-1.
81. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, et al. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *The American journal of medicine*. 1987;82(3):447-55.
82. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(8):832-8.
83. Azimian M, Gultekin SH, Hata JL, Atkinson JB, Ely KA, Fuchs HA, et al. Fatal antimalarial-induced cardiomyopathy: report of 2 cases. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2012;18(7):363-6.
84. Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle & nerve*. 2005;32(3):247-60.
85. Klopstock T. Drug-induced myopathies. *Current opinion in neurology*. 2008;21(5):590-5.
86. Scruggs ER, Dirks Naylor AJ. Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy. *Pharmacology*. 2008;82(2):83-8.

87. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. 2014;10(1):26-39.
88. Mammen AL. Toxic myopathies. *Continuum*. 2013;19(6 Muscle Disease):1634-49.
89. Teener JW. Inflammatory and toxic myopathy. *Seminars in neurology*. 2012;32(5):491-9.
90. Engel JN, Mellul VG, Goodman DB. Phenytoin hypersensitivity: a case of severe acute rhabdomyolysis. *The American journal of medicine*. 1986;81(5):928-30.
91. Suresh E, Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management. *Postgraduate medical journal*. 2013;89(1054):470-7.
92. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E, Kesari S. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine*. 2018;60(2):219-23.
93. Lang CH, Kimball SR, Frost RA, Vary TC. Alcohol myopathy: impairment of protein synthesis and translation initiation. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(5):457-73.
94. Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J, Koll M, Sneddon A, Hunter R, et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *Journal of muscle research and cell motility*. 2003;24(1):55-63.
95. Shenkman BS, Belova SP, Zinovyeva OE, Samkhaeva ND, Mirzoev TM, Vilchinskaya NA, et al. Effect of Chronic Alcohol Abuse on Anabolic and Catabolic Signaling Pathways in Human Skeletal Muscle. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2018;42(1):41-52.
96. Urbano-Marquez A, Fernandez-Sola J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle & nerve*. 2004;30(6):689-707.
97. Simon L, Jolley SE, Molina PE. Alcoholic Myopathy: Pathophysiologic Mechanisms and Clinical Implications. *Alcohol research : current reviews*. 2017;38(2):207-17.
98. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*. 1982;61(3):141-52.
99. Dalakas M. Postpolio syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 1990;2(6):901-7.

100. Jubelt B, Agre JC. Characteristics and management of postpolio syndrome. *Jama*. 2000;284(4):412-4.
101. Pentland B, Donald SM. Pain in the Guillain-Barre syndrome: a clinical review. *Pain*. 1994;59(2):159-64.
102. Pearn J. Neurology of ciguatera. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(1):4-8.

Impressum

© 2020 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz

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

Mitglieder

Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl

Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann

Prof. Dr. med. Günter Högl

PD Dr. med. Andreas Hufschmidt

PD Dr. med. Oliver Kastrup

Prof. Dr. med. Christine Klein

Prof. Dr. med. Susanne Knake

Prof. Dr. med. Thomas Lempert

Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)

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. Thomas Platz

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann

Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold

Prof. Dr. med. Claudia Sommer

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

Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Redaktion:

Katja Ziegler, Sonja van Eys,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways:

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt:

leitlinien@dgn.org