

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Diagnostik von Myopathien

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Marcus Deschauer, München

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

Vollständig überarbeitet: 23. Juni 2021

Gültig bis: 22. Juni 2026

Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

Zitierhinweis

Deschauer M. et al., Diagnostik von Myopathien, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Marcus.Deschauer@mri.tum.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Redaktionskomitee

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

Joachim Sproß, Geschäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM), als Patientenvertreter

Dr. biol. hum. Dieter Gläser, Genetikum Neu-Ulm, als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

Prof. Dr. med. Alexander Grimm, Neurologische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt, Abteilung für pädiatrische Neurologie, Universitätsklinikum Essen, als Vertreterin der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Priv.-Doz. Dr. med. Olivier Scheidegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital Bern

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

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

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

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

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

Was gibt es Neues?

- Die Zahl der möglichen Gendefekte ist in den letzten Jahren enorm gestiegen, mittlerweile sind Defekte in 300 Genen identifiziert worden, die zu Myopathien führen können (Benarroch et al. 2020).
- Neue molekulargenetische Hochdurchsatzverfahren („next generation sequencing“) ermöglichen die rasche und effiziente Untersuchung vieler Gene in einem Ansatz. Solche Untersuchungen sind bei Patienten mit gut definiertem Phänotyp, die in Neuromuskulären Zentren untersucht wurden, sinnvoll, wenn Defekte in verschiedenen Genen infrage kommen.
- Die Identifikation des Gendefekts gewinnt immer mehr an Bedeutung, da bei hereditären Myopathien zunehmend genspezifische therapeutische Ansätze bestehen.
- Der Stellenwert von Bildgebung des Muskels mittels MRT oder Ultraschall hat zugenommen.
- Neue Medikamente wie z. B. Checkpoint-Inhibitoren können als Nebenwirkung eine Myopathie bedingen, was bei der Anamnese bedacht werden muss.
- Die Leitlinie, die bisher nur für Erwachsene konzipiert war, umfasst jetzt auch Kinder und Jugendliche.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

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

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

Bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine Myopathie sollte eine EMG-Untersuchung erfolgen, um neurogene von myopathischen Prozessen zu unterscheiden und um eine Myotonie zu identifizieren. Außerdem sollten eine Neurographie und eine repetitive Serienreizung zum Ausschluss einer Neuropathie bzw. neuromuskulären Übertragungsstörung durchgeführt werden.

Bildgebend kann untersucht werden, welche Muskeln betroffen sind und ob degenerative oder entzündliche Ursachen zu erwarten sind. Die Bildgebung hilft insbesondere zur Auswahl des richtigen Biopsieorts. Die höchste Aussagekraft bietet das MRT. Die Myosonographie bietet sich insbesondere bei Kindern an, kann aber auch bei Erwachsenen wertvolle Ergebnisse liefern.

Zum Nachweis einer immunogen vermittelten Myositis ist in der Regel eine Muskelbiopsie indiziert. Bei hereditären Myopathien kann die Diagnosestellung primär über eine molekulargenetische

Untersuchung angestrebt werden und vielfach auf eine Muskelbiopsie verzichtet werden. Gelingt der molekulargenetische Nachweis aber nicht, so ist eine Biopsie indiziert. Auch bei Nachweis von Sequenzvarianten unklarer Signifikanz kann eine Muskelbiopsie notwendig sein, um eine Pathogenität zu belegen. Die Probe einer Muskelbiopsie muss ausreichend groß sein und sorgfältig aufbereitet werden, sodass nicht nur histologische (ggf. auch immunhistologische) Untersuchungen erfolgen können, sondern auch Western-Blot-Analysen, enzymatische Messungen, elektronenmikroskopische Untersuchungen und DNA-Analysen. Die Muskelprobe sollte an einem spezialisierten Zentrum untersucht werden.

Inhalt

1	Einführung	7
1.1	Begründung der Notwendigkeit der Leitlinie	7
1.2	Ziele der Leitlinie	7
1.3	Patientenzielgruppe	7
1.4	Versorgungsbereich.....	7
1.5	Adressaten.....	8
1.6	Schlüsselwörter	8
2	Definition.....	8
3	Anamnese und klinische Untersuchung.....	8
3.1	Eigenanamnese	8
3.2	Familienanamnese	9
3.3	Klinische Untersuchung.....	9
4	Zusatzdiagnostik	11
4.1	Labordiagnostik	11
4.2	Elektroneuromyographie	15
4.3	Bildgebende Untersuchungen: MRT, CT, Sonographie	15
4.4	Kardiale Diagnostik.....	16
4.5	Pulmonale Untersuchungen.....	16
4.6	Untersuchungen zur Frage Multisystembeteiligung	16
4.7	Muskelbiopsie	16
4.8	Molekulargenetische Untersuchung	18
5	Versorgungskoordination	20
6	Selbsthilfegruppen	20
7	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	20
8	Finanzierung der Leitlinie (nur für Online-Version)	21
9	Methodik der Leitlinienentwicklung	21
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	21
9.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	22
9.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	22
10	Weiterführende Informationen im Internet	22
11	Abkürzungen.....	22
	Literatur.....	23

1 Einführung

1.1 Begründung der Notwendigkeit der Leitlinie

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

Allerdings können bei den erblichen Myopathien auch nach Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten nicht alle Patienten exakt zugeordnet werden. Aufgrund der stetigen Verbesserung der Diagnostik ist bei unklarer Diagnose eine Re-Evaluation im Abstand einiger Jahre sinnvoll. Gerade solch diagnostisch schwierige Patienten sollten in Deutschland in einem der 27 Neuromuskulären Zentren, die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) zertifiziert werden, untersucht werden. Auch in Österreich und der Schweiz gibt es solche spezialisierten Zentren.

1.2 Ziele der Leitlinie

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

1.3 Patientenzielgruppe

Die Leitlinie wurde für Erwachsene sowie für Kinder und Jugendliche erstellt.

1.4 Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre Diagnostik.

1.5 Adressaten

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

1.6 Schlüsselwörter

Myopathien (ICD-10 G71, G72, G73.4-7, M33, M36.0, M60, M62, M63)

2 Definition

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

Tabelle 1. Hereditäre und erworbene Myopathien

Hereditäre Myopathien	Erworbene Myopathien
▪ progressive Muskeldystrophien ▪ kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten ▪ metabolische Myopathien: - Glykogenosen - Lipidmyopathien - mitochondriale Myopathien ▪ Ionenkanalmyopathien	▪ Myositiden: - immunogen (z. B. Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörpermyositis, Overlap-Syndrome) - erregerbedingt (z. B. Coxsackie-, Influenza-, Echo-, Epstein-Barr-Viren) ▪ toxische Myopathien: - medikamentös-toxisch (z. B. Statine, serotonerge Substanzen, Amiodaron) - andere exogene Toxine (z. B. Alkohol, Heroin, Kokain) ▪ Critical-Illness-Myopathien ▪ endokrine Myopathien - bei Schilddrüsenfunktionsstörungen (z. B. thyreotoxische Myopathie, hypothyreote Myopathie) - bei Nebennierenrindenfunktionsstörungen (z. B. Steroidmyopathie) - bei Hyperparathyreoidismus

3 Anamnese und klinische Untersuchung

3.1 Eigenanamnese

Die bei Muskelkrankheiten oft ganz im Vordergrund stehende Angabe der Muskelschwäche ist ein zunächst vieldeutiges Symptom, das nicht nur durch Myopathien bedingt sein muss, sondern auch neurogenen, myasthenen oder psychogenen Ursprungs sein kann oder im Rahmen der

Allgemeinsymptome einer internistischen Erkrankung berichtet wird. Hinsichtlich der Muskelschwäche sind genaue Angaben über

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

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

Das Symptom Muskelschmerz bedarf einer eingehenden anamnestischen Eingrenzung. Nur der muskelkaterähnliche, tief im Inneren der großen Extremitätenmuskeln empfundene Schmerz kann als Charakteristikum einer Myopathie gelten. Schmerzhafte Muskelverspannungen mit sog. Triggerpoints beim myofaszialen Schmerzsyndrom sind abzugrenzen von Muskelschmerzen bei Myopathien (siehe auch Leitlinie „Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien“). Verlaufsbesonderheiten des Muskelschmerzes, vor allem die Frage seiner Abhängigkeit von Muskularbeit, sind zu analysieren. Weiterhin ist nach Faszikulationen und nach Muskelkrämpfen zu fragen. Auch die Frage nach Braunverfärbung des Urins als Hinweis auf eine Myoglobinurie ist wichtig. Die Anamnese muss gezielte Fragen hinsichtlich der Möglichkeit von exogen-toxischen oder medikamentös (insbesondere Statine, Checkpoint-Inhibitoren) bedingten Myopathien umfassen (Mastaglia 2020). Ebenso sind mögliche endokrine Störungen zu beachten.

3.2 Familienanamnese

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

3.3 Klinische Untersuchung

Muskelschwäche

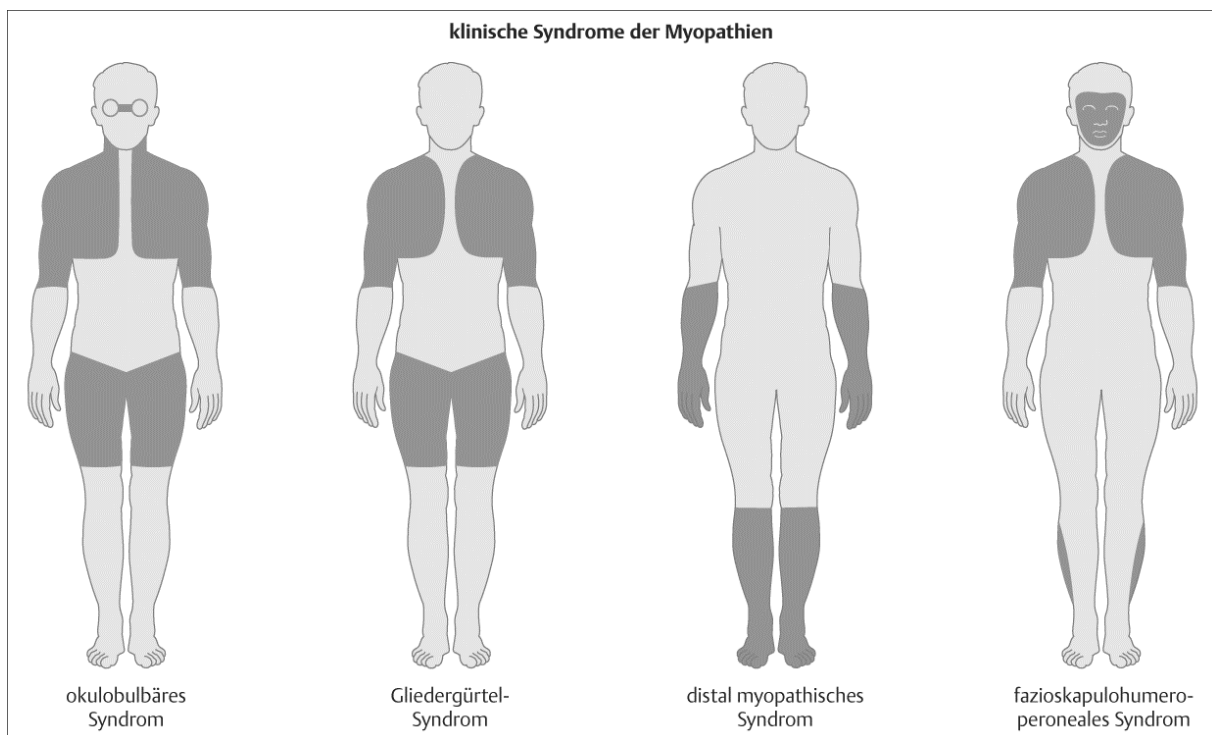
Die Lokalisation von Paresen hilft bei den differenzialdiagnostischen Überlegungen. Bei Myopathien sind an den Extremitäten in der Mehrzahl der Fälle die proximalen Muskeln deutlicher betroffen als die distalen Muskeln. Leichte Paresen lassen sich bei funktionellen Untersuchungen (z. B. Kniebeuge, auf einen Stuhl steigen, Hacken-/Zehengang) erkennen. Die Untersuchung von Kindern erfolgt in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand.

- Es können aber auch andere Muskeln betroffen sein:
 - mimische Muskulatur (Facies myopathica)
 - extraokuläre Muskeln (Ptosis, Einschränkung der Bulbusmotilität)
 - oropharyngeale Muskulatur (Dysphagie und Dysarthrie)

- axiale Muskulatur (Scapula alata, Hyperlordose und Skoliose)
- Atemmuskulatur (Hypoventilation)

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

Abbildung 1. Klinische Syndrome der Myopathien (Quelle: Schoaser et al. 2009)



Muskeltrophik

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

Andere klinische Zeichen

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

4 Zusatzdiagnostik

4.1 Labordiagnostik

Die Bestimmung der **Kreatinkinase (CK)** erlaubt einen einfachen und schnellen Überblick über das Ausmaß des Muskelfaseruntergangs, sie gibt aber keinen Hinweis auf den Grund des Zelluntergangs und damit auf die zugrunde liegende Erkrankung. Als Grundregel gilt: Die CK-Erhöhung sollte mindestens einmal bestätigt werden, wobei auf körperliche Schonung vor der Untersuchung geachtet werden muss. Im Allgemeinen gilt die Faustregel, dass eine mehr als 10-fache CK-Erhöhung stark auf eine primär myogene Ursache hindeutet und nicht neurogen bedingt ist. Auch bei neurogener Muskelschwäche findet man vielfach eine mäßige CK-Erhöhung, die aber in der Regel nicht mehr als das 10-Fache der Norm ausmacht (Chahin & Sorenson 2009). Das Ausmaß der CK-Erhöhung ist bei den verschiedenen Myopathien sehr unterschiedlich (Tab. 2) und auch bei einer definierten Myopathie variabel. Wichtig ist, dass bei manchen Myopathien die CK normal sein kann (z. B. bei kongenitalen oder metabolischen Myopathien). Eine falsch-positive CK-Erhöhung misst man bei Vorliegen einer Makro-CK: Dann ist in der Regel auch die CK-MB erhöht. Es gibt aber auch Patienten mit einer asymptomatischen HyperCKämie, der eine (noch) nicht manifeste Myopathie zugrunde liegt. Je höher die CK ist und je jünger der Patient ist, desto häufiger findet sich bei Untersuchung einer Muskelbiopsie eine Myopathie. Andere muskelspezifische Serumparameter (z. B. Transaminasen, LDH, Aldolase) können ergänzend sinnvoll sein.

TSH und ggf. Kortisol sowie die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat) sollten zur Frage einer endokrinen Myopathie untersucht werden. Eine Serumelektrophorese mit Immunfixation zur Frage einer Gammopathie, die zu einer Nemaline-Myopathie führen kann, sollte durchgeführt werden.

Die Untersuchung von Myositis-spezifischen **Autoantikörpern** kann helfen, die Myositis näher zuzuordnen, was für das Management der Patienten wichtig ist. Organmanifestation, paraneoplastisches Auftreten und Therapieansprechen werden vom Antikörperstatus beeinflusst. Daher ist es insbesondere bei einer histologisch nachgewiesenen Myositis hilfreich zu wissen, welcher Antikörper vorliegt. Das Fehlen von Antikörpern schließt eine Myositis keineswegs aus. Als Suchtest bei unklarer Myopathie sind Antikörperbestimmungen nicht sinnvoll. Besonders ein allgemeines Screening auf antinukleäre Antikörper (ANA) liefert auch unspezifische Befunde und beweist keine Myositis. Nur wenn eine Differenzierung der ANA gelingt, hat es diagnostische Relevanz (Montagnese et al. 2019, Lackner et al. 2020).

Bei der Dermatomyositis können Antikörper gefunden werden, die nicht mit einer Tumorerkrankung einhergehen (Mi-2, SAE), während andere Antikörper häufig paraneoplastisch auftreten (TIF1, NXP2). Eine Dermatomyositis mit Antikörpern gegen MDA5 kann sich ohne (amyopathisch) oder mit milder Myositis manifestieren, gehäuft treten schwere ulzerierende Hautveränderungen und eine rasch progressive interstitielle Lungenerkrankung (besonders im ostasiatischen Raum) auf (Damoiseaux et al. 2019). Auch bei der Einschlusskörpermyositis wurde ein Antikörper gegen die zytoplasmische 5'-Nukleotidase 1A (CN1A bzw. MUP44) identifiziert, der bei der Hälfte der Patienten nachgewiesen werden kann (Felice et al. 2018). Antikörper gegen signal recognition particle (SRP) oder gegen 3-

Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase (HMGCR) sind häufig bei immun-mediierter nekrotisierender Myopathie nachweisbar, die durch eine akute progressive Muskelschwäche und eine ausgeprägte CK-Erhöhung charakterisiert ist (Allenbach et al. 2020). Bei älteren Patienten mit Anti-HMGCR-Antikörpern ist die Erkrankung häufig durch eine Statinexposition getriggert (Mammen et al. 2011). Bei einer Myositis im Rahmen eines Overlap-Syndroms finden sich häufig Antikörper gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (insbesondere Jo-1-AK). Weitere Myositis-assoziierte Antikörper sind PM-Scl-AK und Ku-AK bei Sklerodermie oder U1/2/3-RNP-AK bei Mischkollagenose (Gunawardena 2015, vgl. auch Leitlinie „Myositissyndrome“).

Nur wenige **Enzyme**, die im Muskelstoffwechsel eine Rolle spielen, können auch im Blut analysiert werden. Besondere Bedeutung hat die Messung der Alpha-Glukosidase im Trockenblut bei Verdacht auf M. Pompe. Die Bestimmung des **Acyl-Carnitin-Spektrums** im Serum kann bei einer Lipidmyopathie diagnostisch wertvoll sein.

Die Untersuchung des Muskels unter **Belastungsbedingungen** erfolgt mithilfe des Unterarmbelastungstests zur Frage nach einer Glykogenose (fehlender Laktatanstieg bei normalem Ammoniakanstieg) oder einem Myoadenylatdeaminasemangel (fehlender Ammoniakanstieg bei normalem Laktatanstieg). Beim Fahrradbelastungstest weist ein pathologisch hoher Laktatanstieg auf einen Defekt der mitochondrialen Atmungskette hin.

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

Untersuchung	Muskeldystrophie Typ Duchenne/ Becker	Muskeldystrophie Gliedergürtel-Typ (LGMD)	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)	Myotone Dystrophie Typ 1/2	Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPDM)	Distale Myopathie
CK	+++ (im späten Krankheitsstadium + möglich)	++/+++	+	normal/+	+	+ /++ /+++
andere Laboruntersuchungen				Gamma-GT Glukose		
Muskelbiopsie	bei negativer MLPA- Genetik: Routine Immunhistologie Western Blot	Routine Immunhistologie Western Blot (v. a. Calpain-3)	nur zur Differenzialdiagnose	nur zur Differenzialdiagnose	nur zur Differenzial- diagnose	Routine Immunhistologie, Western Blot
Molekulargenetik	MLPA Dystrophin-Gen zum Nachweis von Deletionen/ Duplikationen Sequenzierung zum Nachweis von Punktmutationen	Mutationsnachweis in diversen Genen	Typ 1: verkürzter Tandem- Repeat-Abschnitt D4Z4 auf Chromosom 4q Typ 2: SMCHD1-Mutationen	Typ 1: CTG-Repeat-Expansion DMPG-Gen Typ 2: CCTG-Repeat-Expansion Zinkfinger-Gen9	GCG/GCA-Repeat- Expansion PABPN1-Gen	Mutations- nachweis in diversen Genen

+ = gering erhöht (1- bis 3-fach)

++ = mäßig erhöht (3- bis 10-fach)

+++ = deutlich erhöht (mehr als 10-fach)

CK = Kreatinkinase

IBM = Einschlusskörpermyositis

Untersuchung	Kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten	Ionenkanal-myopathien	Metabolische Myopathien	Mitochondriale Myopathien	Toxische/endokrine Myopathie	Immunogene Myositiden
CK	normal/+	normal/+	+/++	normal/+	normal/+/++	+++ (IBM: CK +/++)
andere Laboruntersuchungen		Kalium	Unterarmbelastungstest Acylcarnitin-Spektrum im Serum Enzymaktivität im Blut	Fahrradbelastungstest	TSH Cortisol Parathormon	Myositis-Autoantikörper
Muskelbiopsie	Routine Enzymhistologie Elektronenmikroskopie	nur zur Differenzialdiagnose	Routine Enzymhistologie Enzymmessung	Routine Enzymhistologie (einschl. COX/SDH) Enzymmessung	Routine	Routine Immunhistologie Elektronenmikroskopie bei IBM
Molekulargenetik	Mutationsnachweis in diversen Genen	Mutationsnachweis Chlorid-, Natrium-, Kalziumkanal-Gen	Mutationsnachweis in diversen Genen	Mutationsnachweis in diversen Genen (bei mtDNA-Mutationen zum Teil nur aus Muskelgewebe möglich)		
+ = gering erhöht (1- bis 3-fach) ++ = mäßig erhöht (3- bis 10-fach) +++ = deutlich erhöht (mehr als 10-fach) CK = Kreatinkinase IBM = Einschlusskörpermyositis						

4.2 Elektroneuromyographie

Bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine Myopathie sollte eine quantitative EMG-Untersuchung mit Nadelelektroden erfolgen, um neurogene von myopathischen Prozessen zu unterscheiden. Bei Kindern ist die Indikation zur EMG-Untersuchung jedoch differenziert zu betrachten. Von den nadelmyographischen Präsentationen der pathologischen Auffälligkeiten haben kleinamplitudige, polyphasische, kurzdauernde Potenziale motorischer Einheiten (MUPs) die höchste Sensitivität hinsichtlich myopathischer Veränderungen. Das Fehlen von positiv scharfen Wellen und Fibrillationspotenzialen hat einen relativ hohen negativen prädiktiven Wert für das Vorliegen eines histopathologischen Befundes einer entzündlichen Myopathie (Sener et al. 2019). Myotone Entladungen können auf eine Myotonie hinweisen, finden sich aber auch bei anderen Myopathien. Es sollten mehrere Muskeln vorzugsweise an verschiedenen Extremitäten proximal und distal untersucht werden (Reiners et al. 2009), um die Sensitivität zu erhöhen. Es sollte aber bedacht werden, für eine eventuelle zeitnahe Muskelbiopsie einen dafür geeigneten Muskel im EMG auszusparen.

Auch eine ergänzende Neurographie zur Frage einer Neuropathie ist bei jedem Patienten sinnvoll. Da gewisse myasthene Syndrome nicht mit klinisch typischen Ermüdungszeichen auftreten und phänotypisch eher einer Myopathie entsprechen können (auch mit myopathischen EMG Veränderungen), sollte in diesen Fällen ergänzend eine repetitive Stimulation durchgeführt werden.

4.3 Bildgebende Untersuchungen: MRT, CT, Sonographie

Die Kernspintomographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren bei Muskelkrankheiten. In einer im klinischen Alltag in der Routinediagnostik umsetzbaren Untersuchungszeit von < 30 Minuten lässt sich die Skelettmuskulatur am ganzen Körper abbilden. Geeignet sind sowohl 1,5- als auch 3,0-Tesla-MR-Tomographen. Axiale Schichten sind zu empfehlen (Hollingsworth et al. 2012). T1-gewichtete Sequenzen geben einen Hinweis auf den Grad der fettigen Degeneration, T2-gewichtete Sequenzen mit adäquater Fettsuppressionstechnik (z. B. Inversion Recovery oder frequenzselektive Suppression) lassen ein Ödem der Muskulatur erkennen, als Zeichen der Krankheitsaktivität. Das erhöhte T2-Signal in der Muskulatur ist unspezifisch und korreliert sowohl mit entzündlichen Veränderungen als auch mit Muskelfasernekrosen, Denervationsvorgängen und venöser Stase z. B. bei Herzinsuffizienz. Insbesondere im M. triceps surae hat ein erhöhtes T2-Signal keine sichere pathologische Relevanz, da dieses nach physiologischer, körperlicher Betätigung (z. B. Gehen) erhöht sein kann. Eine Kontrastmittelgabe ist mit Ausnahme der Abklärungen von Weichteiltumoren in der neuromuskulären Routinediagnostik nicht sinnvoll, da die Anreicherung im Muskelgewebe je nach zugrunde liegender Pathologie (Entzündung, dystrophe Veränderungen) abhängig ist vom genauen Zeitpunkt der Bildakquisition und keine Zusatzinformationen zu den T2-gewichteten Sequenzen liefert. Die Beurteilung des Befallsmusters, d. h. der selektiven Affektion unterschiedlicher Muskeln oder Muskelgruppen in unterschiedlichen Krankheitsstadien, liefert Hinweise auf die differenzialdiagnostische Eingrenzung der Myopathie. Das MRT ist auch hilfreich in der Auswahl der Lokalisation für eine Muskelbiopsie. So sollte diese aus einem betroffenen Muskel erfolgen, bei dem

aber noch kein vollständiger fettiger Umbau erfolgt ist. Quantitative Aspekte der neuromuskulären MRT halten zunehmend Einzug als „Outcome Measures“ in klinischen Studien (Carlier et al. 2016).

Ein CT kann einerseits Verkalkungen im Muskel nachweisen, andererseits auch Hinweise auf das Befallsmuster der Myopathie liefern und bei Patienten mit absoluten Kontraindikationen für ein MRT (z. B. implantiertes, nicht MR-taugliches Medical Device) zum Einsatz kommen.

Sonographisch kann man Muskelatrophien bzw. -hypertrophien erkennen. Durch Fetteinlagerung und fibrotischen Umbau kommt es zu einer Zunahme der Echogenität bei verringertem Periostsignal. Auch entzündlich-ödematöse Veränderungen können die Echogenität (oft fokal betont) erhöhen, ohne hierbei jedoch das Knochensignal zu beeinträchtigen. Musteranalysen können bei einzelnen Myopathien eine Diagnosestellung erleichtern, z. B. bei der Einschlusskörpermyositis (Aussparung des Flexor carpi ulnaris bei deutlich pathologischem Flexor digitorum profundus). Ein kompletter fettiger Umbau hingegen kann die Echogenität wieder reduzieren. Die Interpretation von Muskelultraschallbefunden (alters-, geschlechts- und gewichtsabhängige Faktoren) setzt eine profunde Erfahrung voraus.

4.4 Kardiale Diagnostik

Zur Frage einer kardialen Mitbeteiligung sollten ein EKG (Reizleitungsstörung), LZ-EKG (Rhythmusstörungen) und eine Echokardiographie (Kardiomyopathie) erfolgen. Optional ist eine MRT zum sensitiveren Nachweis einer Kardiomyopathie (Lamacie et al. 2019).

4.5 Pulmonale Untersuchungen

Eine Lungenfunktionsuntersuchung kann einen Hinweis auf eine Atemmuskelschwäche ergeben. In erster Linie ist die Bestimmung der forcierten Vitalkapazität wichtig. Zur Frage einer Zwerchfellschwäche sollte sie nicht nur im Sitzen, sondern auch im Liegen gemessen werden. Auch die Messung des maximalen inspiratorischen Drucks kann zum Nachweis einer Atemmuskelschwäche dienen. Bei Patienten mit Myositis ist zur Frage einer Lungenbeteiligung eine Schnittbilddiagnostik indiziert. In Einzelfällen sind Polysomnographien zur Abklärung nächtlicher Hypoventilationen sinnvoll.

4.6 Untersuchungen zur Frage Multisystembeteiligung

Bei bestimmten Myopathien sind sinnvoll: ophthalmologische Untersuchung zur Frage Katarakt oder Retinopathie, endokrine Untersuchungen u. a. zur Frage Diabetes, Hypogonadismus, Hypothyreose, Schädel-MRT zur Frage der zerebralen Mitbeteiligung. Eine orthopädische Mitbeurteilung hinsichtlich Skoliose und anderer ossärer Manifestationen ist besonders bei Kindern zu erwägen.

4.7 Muskelbiopsie

Eine Vielzahl von hereditären Myopathien lässt sich inzwischen primär molekulargenetisch diagnostizieren (vgl. Abschnitt 4.8), sodass in diesen Fällen auf eine initiale Muskelbiopsie verzichtet werden kann. Wenn sich aber kein Gendefekt finden lässt, ist eine Biopsie bei begründetem Verdacht auf eine hereditäre Myopathie indiziert. Auch bei Nachweis von Genvarianten unklarer Signifikanz

kann eine Muskelbiopsie zur näheren Einordnung sehr hilfreich sein. Bei den metabolischen und mitochondrialen Muskelerkrankungen nimmt die Biopsie weiterhin eine zentrale Rolle in der Diagnostik ein. Bei Verdacht auf Myositis stellt die Muskelbiopsie ebenso weiterhin den Goldstandard zur Diagnosesicherung dar.

Eine Muskelbiopsie ermöglicht breite differenzialdiagnostische Untersuchungen verschiedener Myopathien mit unterschiedlichen Methoden. Die Biopsie sollte möglichst nicht unter immunsuppressiver Medikation erfolgen. Nach einer Rhabdomyolyse sollte 4 Wochen bis zur Muskelbiopsie gewartet werden. Aus einem mittels Nadel-EMG untersuchten Muskel sollte in den darauffolgenden Wochen keine Muskelbiopsie entnommen werden, da durch die EMG-Untersuchung auch Muskelfaseruntergänge mit zellulärer Abräumreaktion ausgelöst werden können und dann falsch-positiv als Hinweis für eine Myopathie gewertet werden.

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

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

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

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

1. Aufblocken eines Gewebstücks und Schockgefrieren in stickstoffgekühltem Isopentan für histologische Untersuchungen
2. Tiefrieren eines unfixierten Muskelstückchens in flüssigem Stickstoff für biochemische Untersuchungen und DNA-Extraktion
3. Fixation in Glutaraldehyd für Semidünnschnitte/Elektronenmikroskopie

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

4.7.1 Myopathologische Untersuchung

In einem ersten Schritt kann die histologische Beurteilung der Muskelbiopsie unterscheiden, ob ein myositisches, myopathisches oder neurogenes Gewebssyndrom vorliegt und ob es Hinweise auf eine

metabolische Myopathie bzw. Myopathie mit charakteristischen Strukturveränderungen gibt. Bei Nachweis von Entzündungszellen sollten diese immunhistologisch differenziert werden. Besteht der Verdacht auf eine Muskeldystrophie, so sollte ein Defekt von Muskelproteinen immunhistologisch analysiert werden (Dubowitz et al. 2020, Udd et al. 2019).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen sind zum Nachweis tubulofilamentöser Einschlüsse bei der Einschlusskörpermyositis und zur Analyse von charakteristischen Strukturveränderungen u. a. bei kongenitalen Myopathien und zur Diagnose der sporadischen late-onset Nemalin-Myopathie (SLONM) hilfreich (Dubowitz et al. 2020)

4.7.2 Western Blot

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

4.7.3 Biochemische Untersuchung

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

4.8 Molekulargenetische Untersuchung

Die molekulargenetische Untersuchung bei Verdacht auf eine Myopathie ist mittlerweile ein wesentlicher Bestandteil der Diagnosestellung, die bei den diagnostischen Schritten relativ früh zum Einsatz kommt, sodass immer häufiger auf eine invasive Muskelbiopsie verzichtet werden kann. Die Identifizierung des Gendefekts wird auch aus therapeutischer Sicht zunehmend wichtiger, da sich immer mehr genspezifische therapeutische Ansätze ergeben, wie beispielsweise bei der Dystrophinopathie Typ Duchenne. Die rasanten Entwicklungen in der Humangenetik mit den neuen Methoden, insbesondere der massiv parallelen Sequenzierung (next generation sequencing, NGS), haben die Diagnostik genetisch bedingter Erkrankungen revolutioniert. Allerdings haben auch diese Methoden ihre Grenzen und müssen deshalb sinnvoll eingesetzt werden.

Bei einigen hereditären Myopathien kann aufgrund charakteristischer Phänotypen und einer positiven Familienanamnese bereits eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden, die direkt durch eine molekulargenetische Analyse, ggf. auch durch eine Einzelgenuntersuchung, bestätigt werden kann. Dies gilt insbesondere für die myotone Dystrophie Typ 1 und Typ 2 sowie die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) Typ 1 und 2 oder die okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD), die alle autosomal-dominant vererbt werden. Zudem zeigen sich bei diesen Myopathien in der Muskelbiopsie keine hochspezifischen histologischen Veränderungen. Auch zur Frage einer Disposition zu einer malignen Hyperthermie ist primär eine molekulargenetische Testung sinnvoll. Bei einigen Erkrankungen ist eine Stufendiagnostik sinnvoll, um eine schnelle und kosteneffiziente Diagnostik zu gewährleisten (z. B. Deletions- und Duplikationsanalyse im Dystrophin-Gen mittels MLPA („Multiplex-Ligation-Probe-Amplifikation“), da

damit bereits etwa 70 % der Dystrophinopathien erfasst werden). Ist differenzialdiagnostisch eine behandelbare autosomal-rezessiv vererbte 5q-gekoppelte spinale Muskelatrophie (SMA) denkbar, ist zum Nachweis einer homozygoten Deletion im SMN1-Gen ebenfalls eine MLPA-Analyse die Methode der Wahl.

Bei phänotypisch unklaren mutmaßlich hereditären Myopathien, deren Ursache in verschiedenen Genen vorliegen kann, ist mittlerweile die Anwendung von Hochdurchsatzverfahren (next generation sequencing, NGS) der Goldstandard. Diese Methoden ermöglichen eine rasche und kosteneffiziente Untersuchung vieler Gene in einem Ansatz. Zum 1.1.2021 wurde die Beschränkung des Untersuchungsumfangs auf 25 kb für die GOP 11513 aufgehoben, sodass direkt große Gen-Panels (Gen-Sets) oder auch eine Untersuchung fast aller kodierenden Genabschnitte („Whole-Exome-Analysen“, WES) für entsprechende klinische Fragestellungen, ohne Beantragung bei der Krankenkasse, veranlasst werden können. Bei Letzterer können auch Genveränderungen erkannt werden, die bisher nicht mit dem vorliegenden Phänotyp des Patienten assoziiert wurden. Zudem ist eine Re-Analyse der Daten im Intervall möglich. Bei einer Exom-Analyse muss mit dem Patienten vor der Analytik besprochen werden, wie mit Zusatzbefunden, die nicht mit der Fragestellung in Zusammenhang stehen, umgegangen werden soll, d. h. ob der Patient diese mitgeteilt bekommen möchte. Dies erfordert eine besondere Aufklärung vor Veranlassung der Untersuchung (siehe auch AWMF-S1-Leitlinie „Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing“). Zur Beurteilung von Sequenzvarianten unklarer Signifikanz können einerseits genetische Untersuchungen von – ggf. auch gesunden – Familienmitgliedern mittels Segregationsanalyse helfen und andererseits eine Muskelbiopsie. Dabei sind die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) sowie die Richtlinien der Gendiagnostikkommission (GEKO) zu beachten. Bei auffälligen Befunden muss eine genetische Beratung angeboten werden. Mit einer NGS-Analyse können derzeit manche Genveränderungen (z. B. Repeat-Erkrankungen, wie bei der myotonen Dystrophie Typ 1 und 2 sowie der FSHD1) methodisch bedingt nicht erkannt werden. Hierfür sind PCR-basierte Methoden oder Southern-Blot-Analysen geeignet. Diese Untersuchungen sollten, sofern solche Erkrankungen differenzialdiagnostisch infrage kommen, einer umfangreichen Gen-Panel-Untersuchung oder Exom-Analyse vorgeschaltet sein.

Für die allermeisten Untersuchungen wird in der Regel eine geringe Menge an EDTA-Blutprobe benötigt. Bei mitochondrialen Myopathien können Defekte der mitochondrialen DNA jedoch einer Blutuntersuchung entgehen und sollten daher bevorzugt aus Muskel-DNA analysiert werden (vgl. Leitlinie „Mitochondriale Erkrankungen“).

Bei einer signifikanten Anzahl von Betroffenen (mit steigendem Alter zunehmend) können trotz ausführlicher Diagnostik keine diagnosesichernden Ergebnisse erzielt werden.

Hinsichtlich der Finanzierung sind landesspezifische Regelungen zu beachten und im Einzelfall zu prüfen.

5 Versorgungskoordination

Erste diagnostische Schritte (körperliche Untersuchung und CK-Bestimmung) können vom Hausarzt bzw. Kinderarzt vorgenommen werden. Zur weiteren Diagnostik ist in der Regel eine Überweisung zum Neurologen bzw. Neuropädiater sinnvoll. Besonders diagnostisch schwierige Patienten sollten in neurologischen Kliniken bzw. spezialisierten neuropädiatrischen Abteilungen an Neuromuskulären Zentren vorgestellt werden. Dort sollte die spezielle Diagnostik (einschließlich einer eventuell notwendigen Muskelbiopsie) erfolgen. Abhängig von der Komplexität der Diagnostik und bei akuten Fällen ist eine stationäre Untersuchung sinnvoll. Bei hereditären Muskelerkrankungen ist eine genetische Beratung bei einem Humangenetiker oder Arzt mit Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung zu empfehlen. Die genetische Diagnostik per se darf aber von jedem Arzt veranlasst werden. Um die Koordination der Beteiligten zu erleichtern, ist es sinnvoll, auch dem Patienten selbst die relevanten medizinischen Dokumente zur Verfügung zu stellen.

6 Selbsthilfegruppen

Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM)

In den auf Initiative der DGM gegründeten Neuromuskulären Zentren (NMZ) finden die fachgerechte Diagnose und Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen statt. Die DGM vergibt diesen Zentren Gütesiegel, um so einheitliche Standards für die Diagnose, Behandlung und Versorgung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen auf einem qualitativ anerkannten Niveau zu präzisieren und damit sicherzustellen. Die Zentren bilden in Deutschland ein flächendeckendes Netz, sodass eine qualifizierte und wohnortnahe Diagnostik und Therapie gewährleistet werden können.

Die DGM bietet Patienten und ihren Angehörigen Unterstützungsangebote, persönliche sowie sozialrechtliche Beratungen, Hilfsmittelberatungen und vertritt die Interessen der Mitglieder in gesellschaftspolitischen Prozessen.

Kontakt: DGM e. V., Im Moos 4, 79112 Freiburg, Tel. 07665 9447-0, www.dgm.org

Schweizerische Muskelgesellschaft: Kanzleistrasse 80, 8004 Zürich, Tel. 0442458030, www.muskelgesellschaft.ch

Österreichische Muskelforschung: Gerstnerstraße 3, 1150 Wien, www.muskelforschung.at

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, Stand November 2020) vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch den Koordinator Prof.

Marcus Deschauer, dessen Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

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

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.

Ergebnisse

Bei allen Mitwirkenden des Redaktionskomitees wurden keine oder nur geringe Interessenkonflikte festgestellt, weshalb hier keine Konsequenzen, z. B. Enthaltungen, erfolgten.

Die 50-%-Regel der DGN wurde eingehalten. Diese besagt, dass mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

8 Finanzierung der Leitlinie (nur für Online-Version)

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

9 Methodik der Leitlinienentwicklung

9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

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

Neuropädiatrie. Außerdem wurde die Selbsthilfeorganisation Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. beteiligt.

9.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Bezugnahme auf die bestehende Leitlinie und auf die Leitlinie der European Federation of Neurological Societies zum Thema „Diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies“ und die Leitlinie der American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine zum Thema „Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies“ und „Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy“. Es wird außerdem auf die Richtlinien des europäischen Referenz-Netzwerks für neuromuskuläre Erkrankungen EURO-NMD verwiesen. Schließlich erfolgte eine systematische Literaturrecherche mittels des elektronischen Datenbanksystems PubMed.

9.3 Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensfindung erfolgte aufgrund einer virtuellen Konferenz am 22.3.2021 sowie weiterer E-Mail-Korrespondenz der Mitglieder des Redaktionskomitees.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

10 Weiterführende Informationen im Internet

www.dgm.org

www.md-net.org

www.mitonet.org

www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/

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

<https://ern-euro-nmd.eu/>

www.enmc.org/

11 Abkürzungen

ANA	antinukleäre Antikörper
CK	Kreatinkinase
CN	zytoplasmische 5'-Nukleotidase
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FSHD	fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
HMGCoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
MLPA	Multiplex-Ligation-Probe-Amplifikation
SRP	signal recognition particle

Literatur

- Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:689-701
- Bergmann M, Weis J, Probst-Cousin S. Muskelbiopsie – Indikationen und Technik: Pathologe 2009;30:345-351
- Benarroch L, Bonne G, Rivier F, Hamroun D. The 2021 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord* 2020;30:1008-1048
- Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9:314-323
- Carrier PG, Marty B, Scheidegger O et al. Skeletal Muscle Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy as an Outcome Measure for Clinical Trials. *J Neuromuscul Dis* 2016;3:1-28
- Chahin N, Sorenson EJ. Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009;40:126-129
- Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev* 2019;18:293-305
- Dubowitz V, Sewry C, Oldfors A. *Muscle biopsy – A practical approach*, 5. Auflage, Elsevier 2020
- Felice KJ, Whitaker CH, Wu Q et al. Sensitivity and clinical utility of the anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) antibody test in sporadic inclusion body myositis: Report of 40 patients from a single neuromuscular center. *Neuromuscul Disord* 2018;28:660-664
- Gunawardena H. The Clinical Features of Myositis-Associated Autoantibodies: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015, online Oct 9
- Hollingsworth KG, de Sousa PL, Straub V, Carrier PG. Towards harmonization of protocols for MRI outcome measures in skeletal muscle studies: consensus recommendations from two TREAT-NMD NMR workshops, 2 May 2010, Stockholm, Sweden, 1-2 October 2009, Paris, France. *Neuromuscul Disord*. 2012 Oct 1;22 Suppl 2:S54-67
- Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC, eds. *Disorders of voluntary muscle*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010
- Lackner A, Tiefenthaler V, Mirzayeva J et al. The use and diagnostic value of testing myositis-specific and myositis-associated autoantibodies by line immuno-assay: a retrospective study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1-9
- Lamacie MM, Warman-Chardon J, Crean AM et al. The Added Value of Cardiac Magnetic Resonance in Muscular Dystrophies. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6:389-399

- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63:713-21
- Mastaglia FL. The changing spectrum of drug-induced myopathies. *Acta Myol.* 2020;39:283-288
- Montagnese F, Babačić H, Eichhorn P, Schoser B. Evaluating the diagnostic utility of new line immunoassays for myositis antibodies in clinical practice: a retrospective study. *J Neurol* 2019;266:1358-1366
- Nicolau S, Milone M, Liewluck T. Guidelines for genetic testing of muscle and neuromuscular junction disorders. *Muscle & Nerve*, online 16.6.2021
- Norwood F, de Visser M, Eymard B et al. EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007;14:1305-1312
- Reiners K. Elektromyografische Untersuchung bei Myopathien. *Akt Neurol* 2009;36:227-233
- Schoser B. Klinische Phänotypen hereditärer Myopathien und die Indikation zur Muskelbiopsie. *Akt Neurol* 2009;36:221-226
- Sener U, Martinez-Thompson J, Laughlin RS, Dimberg EL, Rubin DI. Needle electromyography and histopathologic correlation in myopathies. *Muscle Nerve* 2019;59:315-320
- Udd B, Oldfors A, Stenzel W et al. https://ern-euro-nmd.eu/ern/wp-content/uploads/2019/01/2019-01_Recommended-Standards-for-Muscle-Biopsies.pdf
- Vorgerd M. Labordiagnostik von Myopathien. *Akt Neurol* 2009;36:234-239
- Vorgerd M, Deschauer M. Management and treatment of hereditary metabolic myopathies. In: *Neuromuscular Disorders: Management and Therapy*. Bertorini TE (Editor), Elsevier 2021
- Zierz S, unter Mitarbeit von Deschauer M, Eger K, Jordan B, Kornhuber M, Kraya T, Müller TJ. *Muskelerkrankungen*, 4. Aufl. Stuttgart. Thieme, 2014

Impressum

© 2021 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

Mitglieder

Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
Prof. Dr. med. Günter Höglinger
PD Dr. med. Andreas Hufschmidt
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