

Krankheitsbilder:

- Myalgien
- HyperCKämie
- Myositiden
- Polymyalgia rheumatica
- Mitochondriopathien (mitochondriale Myopathien)
- Myopathien (metabolische Myopathien, toxische Myopathien, endokrine Myopathien).
- kongenitale Myopathien
- Muskeldystrophien
- Myotonien, episodische Paralysen
- Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS), kongenitale myasthene Syndrome (CMS)
- Motoneuronerkrankungen [Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), primäre Lateralsklerose (PLS), progressive Muskelatrophie (PMA)]
- spinale Muskelatrophien (SMA) + spinobulbäre Muskelatrophie Kennedy (SBMA)
- Postpolio-Syndrom
- Schulteramyotrophie + diabetische Amyotrophie
- Krampi, Krampus-Faszikulations-Syndrom + Neuromyotonie
- Polyneuropathien (CMT- Syndrome, Immunneuropathien z.B. MMN, CIDP, u.a.)
- Stiff-Person-Syndrom
- hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP).

Leitsymptome

HyperCKämie, ggf. noch ohne Symptome, Myalgien, Krampi, Muskelschwäche, Muskelatrophien, Muskelsteifigkeit, Myotonie, Muskelwogen, Rippling, Faszikulationen, Myoglobulinurie, ggf. zusätzlich Spastik, Spasmen.

- Lokalisation: proximal und/ oder distal, Arme und/ oder Beine, symmetrisch oder asymmetrisch, besondere Verteilung z.B. fazio-skapulo-humeral, Inclusionbody-Myositis (ulnare Fingerbeuger, Quadriceps), Okulo-pharyngeal.
- Dynamik: langsam progredient, subakut oder akut, wie rasch fortschreitend, wann und wie begonnen? z.B. Akute Myopathie + hohe CK (Rhabdomyolyse = kann viele Ursachen haben)
- Charakterisierung: fixierte, fluktuierend oder episodische Symptome?
- wenn episodisch/ fluktuierend: wobei oder wodurch ausgelöst oder verstärkt, wodurch gebessert, z.B. nach welcher und wie langer körperlicher Belastung? Second-wind oder out-of-wind-Phänomen, tageszeitliche Unterschiede? Besserung in Ruhe? Einfluss von Wärme oder Kälte? Immer an die Myasthenie und auch an episodische Paralysen denken).
- Myopathien: meist schmerzlose proximale Paresen. Zusätzlich können Myalgien bestehen, einige Myopathien manifestieren sich ohne Paresen nur mit belastungsabhängigen Myalgien (Glykogenose, Mitochondriopathien), Myalgien in Ruhe oder Anlaufschmerzen lassen eher an eine entzündliche Myopathie denken.
- ALS: Beginn häufig fokal z.B. peroneal (DD Peroneusläsion) oder ulnar (DD Ulnarisneuropathie, MMN), Ausbreitung dann meist erst auf die Gegenseite, dann auf- oder absteigend. Die Erkrankung kann auch lange als progressive Muskelatrophie (PMA) ohne PBZ verlaufen oder früh eine Beteiligung des 1. Motoneurons aufzeigen. Isolierte bulbäre/ pseudobulbäre Formen oder reine primäre Lateralsklerose (PLS) mit

generalisierter Spastik stellen eigene Varianten dar mit Überlappungen zur ALS und PMA. Früh an die Ateminsuffizienz denken (Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen).

- Myasthene Syndrome: charakteristisch ist eine im Tagesverlauf unter Belastung zunehmend Schwäche, meist keine manifesten Paresen. Häufig Symptome der äusseren Augenmuskeln (Doppelbilder, Ptosis mit positivem Cogan-Zeichen oder positivem Simpsontest, typisch sind auch Kau, Schluck und Sprechermüdung, Kopfhaltenschwäche. Selten, teils isolierte distale Paresen/ Schwäche z.B. Fingerstrecker oder isolierte Schluck oder Atemstörung.

Begleitsymptome

- Herz: Oedeme, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, Stenokardien (zahlreiche Myopathien).
- Atmung: Dyspnoe in Ruhe, bei Belastung oder flacher Lagerung, morgendliche Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit (ALS, M. Pompe, Myopathien).
- Hirnnerven: Dysarthrie, Schluckstörungen, Doppelbilder (ALS, Myasthenie, Mitochondriopathien, IBM, OPMD, Myotone Dystrophie).
- Sensible Störungen/ sensible Missempfindungen/ neuropathische Schmerzen bei Polyneuropathien. Pallhypästhesie bei Polyneuropathien, z.T. auch bei motorisch führenden PNP z.B. CMT oder MMN, pathologisches SNAP bei SBMA.
- andere Organe: PNP, ZNS, Visus - und Hörminderung, Kleinwuchs, dysmorphe Zeichen, Katarakt, Diabetes mellitus, endokrine Störungen, Leberwerterhöhungen, Niereninsuffizienz, Proteinurie (Kollagenosen, Vaskulitis, multisystemische Dystrophien, Mitochondriopathie, teils kongenitale Myopathien).
- Hautveränderungen: (Dermatomyositis, Kollagenosen).
- Allgemeinsymptome: Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Fieber? (z.B. Dermatomyositis, Kollagenosen, nekrotisierende Myopathien/ paraneoplastisch)

Familienanamnese/ Erbgang

Sind andere Blutsverwandte auch wirklich bekannt, wurden diese schon einmal untersucht. Gibt es Befunde oder können die Angehörigen zur Untersuchung kommen.

- Sporadisch: oder Neumutationen
- X- chromosomal: keine Übertragung vom Vater auf den Sohn!
- autosomal-rezessiver: u.U. auch 2 unterschiedliche Mutationen krankheitsverursachend, compound-heterozygot.
- autosomal-dominant: Antizipation und teils unterschiedliche Penetranz, so dass u.U. genetische Merkmale in der Elterngeneration nicht in Erscheinung treten.
- maternal: bei Mitochondriopathien.

Medikamente die eine Myopathie verursachen können

- Myopathie: Steroide, Cholesterinsynthese-Hemmer, Fibrate, Diuretika, Laxantien, AZT, Amiodaron, Chloroquin, Vincristin, Cholchicin
- Myositis: D-Penicillamin, L-Tryptophan, Cimetidin
- Myalgien/ Krampi: Cholesterinsynthese-Hemmer, Fibrate, Beta-Blocker, Cyclosporin A, Enalapril, HIV-Medikamente.
- Rabdomyolyse: Cholesterinsynthese-Hemmer, Fibrate, Diuretika, Laxantien
- maligne Hyperthermie: Inhalationsnarkotika, nicht depolarisierende Muskelrelaxantien.

Medikamente die eine Myasthenie hervorrufen oder verschlechtern können

- Analgetika (Flupirtin, Morphinpräparate). Antiarrhythmika (Chinidin, Ajmalin, Mexilit, Procainamid). Antibiotika (Aminoglykoside, v. a. Streptomycin, Neomycin, weniger Tobramycin; Makrolide z. B. Erythromycin; Ketolide Telithromycin, Ketek; Lincomycine; Polymyxine; Gyrase-Hemmer Levofloxacin, Ciprofloxacin; Sulfonamide; Tetrazykline; Penicilline nur in besonders hoher Dosierung). Antidepressiva Substanzen vom Amitriptylin-Typ. Antikonvulsiva (Benzodiazepine, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Ethosuximid, Gabapentin). Antimalariamittel (Chinin, Chloroquin und Analoga). Antirheumatika (D-Penicillamin, Chloroquin). Betablocker (Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Timolol). Botulinum-Toxin. Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Nifedipin). Diuretika (Azetazolamid, Benzothiadiazine, Schleifendiuretika). Glukokortikoide führen ggf. zu einer transienten Verschlechterung der MG bei Behandlungsbeginn mit hohen Dosen. Interferone Interferon-alpha (Einzelfälle). Lithium Langzeitbehandlung und bei akuter Überdosierung. Lokalanästhetika (Procain und Präparate vom Ester-Typ; Substanzen vom Amid-Typ sind unproblematisch). Magnesium hohe Dosen als Laxans. Muskelrelaxanzien vom CurareTyp. Psychopharmaka (Chlorpromazin, Promazin und Verwandte; alle Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon). Statine.

Elektrophysiologie

- EMG: bei allen Patienten; Cave! kann bei Myopathien auch normal sein, Myositiden müssen keine pathologische Spontanaktivität aufweisen. Abgrenzung/ Nachweis von Denervationsprozessen, Myotonien, Neuromyotonie. Pädiatrische Patienten: restriktive Indikationsstellung (bei altersabhängig schwierigerer Durchführbarkeit): Abgrenzung motorische Neuropathie, Myotonie
- ENG (motorisch/ sensibel): Abgrenzung motorischer Neuropathien (z.B. MMN, AIDP, CIDP, dHMN oder CMT), Vaskulitis, bei V.a. Motoneuronerkrankung, sensible Neuropathie bei SBMA.
- Myasthenie-Testung: proximale Muskeln (z.B. N. accessorius/ M. trapezius oder N. facialis/ M. frontalis Serienstimulation mit 3 Hz.
- V.a. Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom zusätzlich supramaximale Stimulation distaler Muskeln, z.B. des N. ulnaris / M. abduktor digiti V mit Bestimmung der Amplitude des MASP, dann 10 sec. Maximalinnervation und erneute Bestimmung der Amplitude (pathologisches Inkrement > 60%, als Hinweis auf eine präsynaptische Transmissionsstörung).
- V.a. Krampus-Faszikulations-Syndrom: Serienstimulation mit 10 Hz zur Frage nach „Afterdischarges“.
- MEP: Beteiligung des 1. Motorneurons.

Labor

⇒ Allgemeines Labor:

- CK
- CK-MB: Abgrenzung Myokardischämie, auch erhöht bei Makro-CK, ggf. Isoenzym-Bestimmung Makro-CK. Typ 1 ist eine nicht so seltene Immunglobulin gebundene CK, v.a. bei älteren Patienten ohne klinische Bedeutung. Typ 2 ist sehr selten und mit schwereren Erkrankungen oder Malignomen assoziiert.
- TSH: Abgrenzung Hypothyreose, die zu gravierenden HyperCKämien und Myalgien führen kann, Hypothyreose kann Myotonie vortäuschen (Kontraktions-/ Relaxationsstörung). Abgrenzung Hyperthyreose/ Thyreotoxikose bei Muskelschwäche (auch ohne HyperCKämie) und episodischen Paralyse.

- CRP/ BSG: Polymyalgia rheumatica, Myositis, Vaskulitis, Kollagenose.
- Blutbild: entzündliche Myopathien.
- Eosinophilie: eosinophile Fasziitis / Myositis
- Leberwerte (GGT, GPT, GOT): Leberbeteiligung (Vaskulitis, PROMM). Cave! Erhöhte Transaminase ohne Erhöhung der GGT u.a. als Isoenzym Erhöhung bei HyperCKämie.
- Nierenwerte: Nierenbeteiligung (Vaskulitis, Lupus).
- Elektrolyte (Na, K, Ca): dyskaliämische Paralysen, Nierenbeteiligung, Krampi.
- Laktat: Mitochondriopathie (cave! nicht stauen).
- Cortisol: Abnahme am Morgen.
- Parathormon
- Vitamin D-Spiegel.

⇒ **Myositis spezifische Antikörper:**

- Myositis-AK-Profil (Euroline 3): Mi-2 alpha, Mi-2 beta, Tif1-gamma, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM100, PMP75, Jo-1, SRP, PL-7, PL12, EJ, OJ.
- cN1A (Mup44): Inclusionbody-Myositis (ca. 60% der Fälle)
- SRP-AK: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
- HMGR-AK: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
- Anti-Synthetase Jo-1 [80%], PL7, PL12, EJ, OJ, KS: Myositis mit Systembeteiligung, häufig ILD, Anti-Synthetase Syndrom
- Dermatomyositis (Mi-2, ca. 5-10%), TIF-γ, ca. 20-40%, NPL-Risiko <75% (Erwachsene, nicht bei Kindern), NXP2 1,5-20%, NPL-Risiko <75%), SAE, ca. 1,5-8%, NPL-Risiko <10%),
- MDA-5, ca. 5-13%, häufig schwere ILD)
- NPL-assoziierte-AK: NXP2, Tif1-gamma, HMGR, MI-2 (z.B. Lymphom, Ovarien, Brust, Uterus, Blase, Haut).

⇒ **Myositis assoziierte Antikörper:**

- ANA/ ENA: Dermatomyositis, Polymyositis, Myositis, Vaskulitis, Kollagenosen
- DsDNA: Lupus erythematoses.
- Anti-PM-Scl: Systemische Sklerose
- Anti-Zentromer: Systemische Sklerose / CREST-Syndrom.
- Anti-Ku: Systemische Sklerose-Myositis overlap.
- Anti-U1-RNP: Mixed-connective-tissue-disease (MCTD).
- Anti-U3-RNP: Systemische Sklerose.
- SSA, SSB: Sjögren-Syndrom.
- ANCA: Vaskulitiden: Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener), eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss), mikroskopische PAN, rheumatoide-Vaskulitis.

⇒ **Granulomatöse Myositis:**

- ACE/ Interleukin2: granulomatöse Myositis bei Sarkoidose, ACE nicht sehr sensitiv / spezifisch, IL2 bei aktiver Erkrankung erhöht.

⇒ **Myasthenie-AK:**

- Acetylcholin-Rez (AChR)-AK (IgG1) => Komplementaktivierend, ca. 70% alle MG (rein okulär ca 50%, generalisiert ca. 80%)
- Low affinity AK 10% pos. (<60% doppelt-seronegative MG, identifizierbar mit sensitiven Zell-basierten Assays).
- MuSK-AK (IgG4) => nicht Komplementaktivierend: 6% (10-20% AChR-negativen MG)
- LRP4-AK (IgG1): <20% doppelt-seronegativen MG, teils auch bei MuSK Pat.
- Agrin-AK: 15-50% triple-seronegativen-MG, teils auch bei AChR + MuSK Pat.

- Titin-AK pos. bei Altersmyasthenie 50% und 90% bei Thymom, bei jüngeren Pat. (<60 J.) sind Titin AK ein Hinweis auf ein Thymom.
- Ryanodin-Rez-AK: teils schwere Verläufe
- AK gegen spannungsabhängige Calciumkanäle (VGCC vom PQ Typ): Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS).

⇒ **Krampi/ Faszikulationen/ Neuromyotonie:**

- AK gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (CASPR2, LGI1): Neuromyotonie/ Isaac-Syndrom
- Krea, Na, Ka, Ca, Cl, Mg, CK, TSH, Cortisol.
- Gangliosid-AK: (auch bei V.a. multifokale motorische Neuropathie, CIDP, AIDP).

⇒ **Fettsäureoxidation/ CPT-Mangel/ systemischer Carnitinmangel/ M. Pompe**

- Tandemmassenspektrometrie: [\[Stoffwechsellabor Kinderklinik UKE\]](#)
Acylcarnitine aus Trockenblut liefern Hinweise auf eine Störung der Fettsäureoxidation, einen CPT2 Mangel oder einen Carnitintransporterdefekt. Die Untersuchung aus Serum ist als Screening geeignet [\[Labor Fenner\]](#). Diese Untersuchung bietet sich an bei Rhabdomyolyse, belastungsabhängigen Myalgien auf Ü-Schein.
- 1,4-Alpha-Glucosidase aus Trockenblut bei V.a. M. Pompe (frühe Atemstörung, proximale und axiale Paresen, myotone/ komplex-repetitive Entladungen im EMG) [\[Stoffwechsellabor Kinderklinik UKE oder Trockenblutkarte an Generationslabor nach Wien\]](#)

Funktionstest

- Ice-on-Eyes-Test (Coolpack 2-3 min) bei Ptosis und V.a. Myasthenie
- Mestinon-Test bei V.a. Myasthenie. Pat. erhält 60 mg Kalymin p.o. und bleibt unter Beobachtung im Wartezimmer, Kontrolle der Zielsymptome nach 15-45 min.
- Tensilon (Edrophoniumchlorid) Test bei V.a. Myasthenie (Kontrolle Herzfrequenz, Atropin bereithalten (Cave nicht bei Asthma bronchiale, bradykarden Herzrhythmusstörungen oder unter oraler ACHE-Inh. Therapie), bei pädiatrischen Patienten Durchführung im Rahmen eines stat. Aufenthaltes).
- Laktat-Ammoniak-Arbeits-Test (unter/ohne Ischämie): bei V.a. eine Glykogenose oder Myoadenylat-Mangel.
- Laktat-Schwellenwert-Belastungstest: bei V.a. eine Mitochondriopathie.

Funktionsstest (nur im Rahmen stationärer Diagnostik, Protokolle bei Knop)

- Glucose-Belastungs-Test: bei V.a. episodische hypokaliämische Lähmungen (Überwachung Intensivstation).
- Kalium-Belastungs-Test: bei V.a. episodische hyperkaliämische Lähmungen (Überwachung Intensivstation).
- Myotonie-Testung: Short-exercise-Test/ Long-exercise-Test/ repetitive Stimulation/ Kälteexposition zur Differenzialdiagnose verschiedener Myotonien.
- Alloferrin-Test: bei V.a. Myasthenie, wenn alle anderen Testungen keine Klarheit erbracht haben (Überwachung Intensivstation).
- In Vitro-Kontraktur-Test: frische Muskelbiopsie, Exposition zu Halothan und Koffein bei V.a. maligne Hyperthermie, sehr aufwendig, in Hamburg nicht mehr möglich (z.B. Uniklinik-Leipzig), deshalb bei V.a. MH-Disposition triggerfreie Narkose und ggf. Ryanodin-Rezeptor-Genetik

Muskelsonographie

- Zur Quantifizierung von Atrophien und Parenchymveränderungen (Heckmatt-Score I-IV, Echogenität, Knochenecho, Binnenstruktur)
- Zur Detektion von Faszikulationen (z.B. Motoneuronerkrankungen).
- Zum Nachweis des Verteilungsmusters bei Myopathien.
- V.a. geeignet bei Kinderuntersuchungen

Muskel-MR

- Bei allen Patienten zur Auswahl des geeigneten Biopsiemuskels. Der ideale Biopsiemuskel sollte keinen fortgeschrittenen fett- oder bindegewebigen Umbau, eine gute erhaltene Muskeltrophik und in der Fett- unterdrückten Sequenz Signalveränderungen (TIRM/ STIR) aufweisen. Bei Patienten bis zum Grundschulalter restriktivere Indikationsstellung aufgrund der Notwendigkeit einer Narkose/Sedierung: In erster Linie zur Evaluation des Verteilungsmusters bei ätiologisch unklaren Muskeldystrophien/Myopathien, DD Myositis.
- Verteilungsmuster bei Muskeldystrophien oder zur Detektion einer inapparenten Muskelschädigung, wenn klinisch keine Paresen oder im EMG keine Schädigung nachweisbar sind. Geeignet auch bei Denervationsprozessen (typische Verteilungsmuster bei Radikulopathien oder multifokalen Neuropathien)
- Zur Verlaufskontrolle.

Nervensonographie

- bei allen Mono- oder Polyneuropathien sinnvoll
- V.a. Immunneuropathie (v.a. CIDP, MMN) und CMT1/ HNPP-Neuropathien mit der Frage nach hypertrophen Nervenveränderungen oder Prädilektion in den Engpässen.
- Fokale Neuropathien v.a. bei Kompression (Engpässen, nach OP, Torsion)

MR-Neurographie

- Bei V.a. Immunneuropathie (v.a. CIDP, MMN) und CMT1/ HNPP-Neuropathien und zur Abgrenzung zu anderen Polyneuropathien. Geeignet besonders für elektrophysiologisch schlecht zugänglichen Nervenabschnitten

Muskelbiopsie

- Bei Patienten mit V.a. eine entzündliche Myopathie (Myositis oder Vaskulitis). Bei V.a. degenerative Myopathien (Muskeldystrophie, distale Myopathie, kongenitale Myopathie) und metabolische Myopathie, falls Genetik unauffällig (siehe nächster Abschnitt) sowie endokrine oder exogen-toxische Myopathie, wenn unter Behandlung der Grunderkrankung oder Pausierung der Noxe keine Besserung eintritt. Unklare HyperCKämie oder Myalgien.
- besondere Fragestellungen z.B. unkl. Kardiomyopathie, unkl. ZNS Erkrankung bei V.a. Mitochondriopathie.
- Auswahl des geeigneten Biopsiemuskels nach Symptomatik, EMG und MR.
- Muskellabor Neurologie AK St. Georg und Neuropathologie im UKE sind in der Lage eine standardisierte histologische, enzymhistochemische, immunhistochemische Aufarbeitung an Kryostat- und Parafinschnitten) durchzuführen.
- Syndromangepasste biochemische, proteinanalytische, elektronenmikroskopischen oder genetische Untersuchung aus Muskelgewebe nach Empfehlung des Muskellabors z.B. bei

mitochondrialen, metabolischen Myopathien, IBM oder Dystrophien und ggf. Weiterleitung an Speziallabors.

zusätzliche Biopsien

- Suralisbiopsie (+Muskelbiopsie) bei V.a. Vaskulitis oder Neuritis (wenn der klinische Nachweis für eine Immunneuropathie nicht gelingt)
- Muskel + Hautbiopsie bei V.a. Dermatomyositis, Lupus erythematodes

Genetische Diagnostik

- Abnahme von 2 x 3 ml EDTA-Blut bei ausgewählten Myopathien/ neuromuskulären Erkrankungen bei denen eine genetische Diagnostik anhand extrahierter DNA aus Leukozyten möglich ist.
- Mitochondriale Genetik zunächst aus Muskelgewebe, Sensitivität aus Leukozyten bei niedrigem Heteroplasmiegrad niedrig, evtl. aber als Screening geeignet. Bei nukleären Syndromen (.z.B. POLG-Mutationen) ist eine primäre Diagnostik aus Leukozyten-DNA sinnvoll. Ggf. Kontakt zum MitoNet.
- Untersuchung wenn möglich über ein Humangenetisches Institut. Bei PKV Pat. empfiehlt es sich grundsätzlich einen Kostenvoranschlag bei der Krankenversicherung einzuholen. Bei GKV Pat. reicht ein Überweisungs- und Laborschein (Formular 10). Seit Anfang 2021 besteht auch bei großen Mutationsanalyse in der Humangenetik keine Genehmigungspflicht durch die Krankenkassen, so dass primär große Panels mittels NGS und teils auch Whole-Exome-Analysen erfolgen können.
- Damit ist die molekulargenetische Diagnostik deutlich einfacher und kann bei vielen neuromuskulären Erkrankungen jetzt primär eingesetzt werden, die Muskelbiopsie rückt in ihrer Indikation damit weiter nach hinten und bleibt den trotz Genetik unklaren NME und den entzündlichen Myopathien vorbehalten, die sich nicht durch die serologische Antikörperdiagnostik klären lassen.
- Bei den folgenden Erkrankungen erscheint ist NGS-Panel-Genetik schwierig, da hier
- größeren Deletionen / Duplikationen vorliegen, so dass diese gezielt untersucht werden müssen
 - ⇒ Dystrophinopathien => MLPA zur Frage nach einer Xp21 Deletion (70%) oder Xp21 Duplikation (5%). Wenn negativ Sequenzierung zur Klärung einer Punktmutation (35%) oder NGS.
 - ⇒ Myotone Dystrophie Typ 1 (Curschmann-Steinert) => DMPK-Gen.
 - ⇒ Myotone Dystrophie Typ 2 (PROMM) => ZNF9-Gen.
 - ⇒ FSHD1 verkürzte Fragmente im DZ4Z-Locus. Bei FSHD2 bei 5% der Pat. Mutation im SMCHD1-Gen, seltener des DNMT3B-oder LRIF1-Gens. Als Screening für beide FSHD Formen eignet sich auch eine Untersuchung des permissiven Haplotyps (4q161 and 4qA/4qAL), wenn dieser nachgewiesen wird
 - ⇒ OPMD (CAG-Repeat im PAPBN1-Gen).
 - ⇒ SBMA Kennedy (Repeat im Androgen-Rezeptor (AR)-Gen)
 - ⇒ ALS bei C9orf72 – Mutation (GGGGCC Hexanucleotid-Expansion) in ca. 40 % bei FALS und ca. 8-10 % der sporadischen ALS Fälle, häufig bei ALS+ FTD).
 - ⇒ 5q-SMA Proximale SMA (Deletion auf dem SMN1-Gen (bei 2-5% der Patienten liegt eine heterozygote (also nur auf einer der beiden Kopien des Gens befindliche) Deletion zusammen mit einer Punktmutation auf der zweiten elterlichen Genkopie vor. Etwa 2% der Anlageträger tragen zwei SMN1-Kopien auf einem Allel (SMN1-Duplikation) und keine SMN1-Kopie auf dem anderen Allel (SMN1-Deletion)
 - ⇒ CMT => MLPA PMP22 => 70% der CMT1 Pat. haben eine Duplikationen, wenn negativ Sequenzierung zur Klärung einer Punktmutation oder NGS.
 - ⇒ HNPP => MLPA PMP22 => Deletion, wenn negativ Sequenzierung zur Klärung einer Punktmutation oder NGS.

- Wenn eine Deletion / Duplikation nicht nachgewiesen wurde können auch Punktmutationen vorliegen, die dann mit NGS (oder Sanger-Sequenzierung) weiter untersucht werden können, häufigere Mutationen sind z.B. .
- Humangenetische Institute und Praxen im NMZ Hamburg oder ASV NME => Humangenetik UKE, Humangenetik Labor Fenner, Humangenetik Altonaer Str. 61-63; ausserhalb von Hamburg v.a. MGZ München, Genetikum Neu-Ulm und Humangenetik Uni Würzburg (z.B. Projekt tief-intronsische Mutationen).

Apparative Zusatzdiagnostik

⇒ Kardiologische Untersuchung:

- EKG und ggf. LZ-EKG bei Muskelerkrankungen, bei denen es zu Reizleitungsstörungen kommen kann, z.B. myotone Dystrophie Curschmann-Steinert, PROMM, Lamin A/C-Erkrankungen, bestimmte LGMD R9
- Herzecho bei allen Muskeldystrophien, Gliedergürtelmyopathien, kongenitalen Myopathien, myotonen Dystrophien, myofibrillären Myopathien sowie bei klinischen oder familienanamnestischen Hinweisen auf eine Kardiomyopathie. Auch andere Skelettmuskelerkrankungen und Myositiden können sich initial oder im Verlauf mit einer Kardiomyopathie manifestieren, z.B. Friedreich-Ataxie.

▪

⇒ Pulmologische Untersuchung bei V.a. Hypoventilation, Sekretproblematik, Störungen der Atemmechanik:

V.a. bei der ALS, aber auch bei anderen, langsamer verlaufenden neuromuskulären Erkrankungen (chronische Myositiden, Myotone Dystrophie, M. Pompe, SMA etc.) kann es zu einer Atemstörung durch eine vorwiegend restriktive Ventilationsstörung kommen (Leitsymptome Dyspnoe im Liegen, Sprechdyspnoe, alveoläre Hypoventilation, bei einigen entzündlichen Myopathien (Jo1-Myositiden, Dermatomyositis) auch zu einer Gastaustauschstörung durch eine Alveolitis oder Lungenfibrose. Sekretprobleme v.a. bei zusätzlicher Störung der oropharyngealen Funktion.

Diese Pat. bedürfen einer speziellen pulmologischen Untersuchung mit Polysomnographie, da bei NME viele Atemfunktionsstörungen sich als erstes in Nachableitungen erkennen lassen.

Eine große Expertise in der Diagnostik und Behandlung haben die Kollegen in den entsprechenden Abteilungen der Asklepios Kliniken Harburg und Barmbek, in der Lungenklinik Großhansdorf sowie im Lufthafen im Altonaer Kinderkrankenhaus.

⇒ Augenärztliche Untersuchungen:

- Spaltlampenuntersuchung: Katarakt bei myotoner Dystrophie.
- Funduskopie: retinale Veränderungen bei Mitochondriopathien.

⇒ Rheumatologie:

- Mit-/ Weiterbetreuung Myositis bei Kollagenosen, Vaskulitis, rheumatischen Erkrankungen und bei besonderen Therapien z.B. Biologika.

⇒ Röntgendiagnostik:

- Rö-Thorax, ggf. Thorax-CT: interstitielle Pneumonie bei Jo-1 assoziierter Polymyositis, biläre Adenopathie bei granulomatöser Myositis bei Sarkoidose.
- Thorax-CT: bei Myasthenie und V.a. Thymom (alternativ Thorax-MRT).

⇒ **MR-Neurokranium:**

- z.B. "white-matter-lesions" bei myotoner Dystrophie, IBM, Mitochondriopathie, Pyramidenbahndegeneration bei ALS.

Neurologische Kliniken (Telefonnummern für Termine zur geplanten Aufnahme)

- Asklepios Klinik St. Georg / Neurologie: 040-181885-2075
- Asklepios Klinik Barmbek / Neurologie: 040-181882-3840
- UKE / Neurologie: 040-7410-57171
- UKE / Neuropädiatrie: 040-7410 52710
- Altonaer Kinderkrankenhaus / Neuropädiatrie: 040-88908-701
- Klinikum Nord – Heidberg / Neuropädiatrie: 040-181887-3158

Praktisches Vorgehen

Bei allen Patienten mit proximalen oder distalen Paresen/ Atrophien/ Muskelschwäche bzw. Myalgie/ HyperCKämie-Syndromen klinische Untersuchung mit EMG (Ausnahme: Pädiatrische Patienten, siehe unter „Elektrophysiologie“) zur Differenzierung ob hier eine myogene oder neurogene oder zentrale Erkrankung vorliegt.

⇒ **Myopathie und/ oder Myalgien:**

1. zunächst „Muskel“-Basislabor
2. wenn BSG/ CRP erhöht, Anlaufschmerz > 30 min und Alter > 50 J. an Polymyalgia rheumatica denken (EMG/ CK normal!).
3. bei Hyper-CKämie und/ oder Paresen Klärung, ob medikamentös-toxische Schädigung (=> Medikamentenpause!) oder Hypothyreose (Pädiatrische Patienten: ausgeprägter Vitamin D-Mangel) oder Makro-CK vorliegt.
4. bei stark erhöhter CK (> 10fach) an Rhabdomyolyse denken, die viele Ursachen haben kann (toxisch; Überanstrengung, Kälte, Fasten bei Lipidspeichermyopathien oder anderen latenten Muskelerkrankungen). Andere Myopathien haben in der Regel keine so ausgeprägten HyperCKämien (Ausnahme: akute Dermatomyositis und Gliedergürtel-Muskeldystrophien/ Dystrophinopathien).
5. wenn 2+3 nicht zutrifft, Muskel-MR betroffener Muskelgruppen, insbesondere wenn V.a. auf Myositis oder degenerative Myopathie (Ausnahme: Pädiatrische Patienten, siehe unter „Muskel-MR“)
6. bei Auffälligkeiten im MR (z.B. Oedem) => Muskelbiopsie (AK St. Georg, UKE), weiteres Vorgehen nach Biopsiebefund.
7. bei fehlenden Auffälligkeiten im MR und fehlenden klinischen Ausfällen (Paresen, Atrophien, Myotonie, Rippling) ggf. Verlaufsbeobachtung, bei Progression der Beschwerden und/ oder Leidensdruck Muskelbiopsie.
8. Cave! eine Myositis kann auch ohne pathologische Befunde im EMG oder MR und mit normaler CK einhergehen. Vor einer immunsuppressiven Therapie ist eine histologische Sicherung der Diagnose einer Myositis anzustreben. Eine Muskelbiopsie kann ferner andere Muskelerkrankungen bei letztlich häufig ähnlichen klinischen Symptomen nachweisen oder abgrenzen.
9. belastungsabhängige Myalgien lassen an metabolische Myopathien denken. Myalgien nach kurzer Belastung (Glykogenose z.B. McArdle, hier zusätzlich Muskelkontraktur und second-wind-Phänomen), meist deutliche HyperCKämie auch im Intervall => Laktat-Ammoniak-Arbeitstest. Myalgien erst bei Ausdauerbelastung (muskuläre Lipidstoffwechselstörungen) und Myalgien mit Belastungsintoleranz

(Mitochondriopathien) => Laktatschwellenwert-Ergometer-Test, Acylcarnitine im Trockenblut/ Serum. Bei nicht wegweisender nicht invasiver Diagnostik => Muskelbiopsie. Myalgien schon Ruhe oder Anlaufschmerzen lassen eher an eine entzündliche Myopathie denken.

10. Myalgien in Ruhe und Belastung + Muskeldruckschmerz + Sehnenansatzschmerz, Fatigué, psychische Auffälligkeiten (V.a. Fibromyalgie-Syndrom), Tenderpoints

⇒ **Myotonie und episodische Lähmungen:**

1. Klärung welche Myotonie vorliegt (Anamnese + Klinik + EMG + Funktionstests + Genetik).
2. Eine Hypothyreose kann eine Myotonie demaskieren oder vortäuschen.
3. DM1 = Myotone Dystrophie Curschmann-Steinert; DM2 = proximale Myotone Myopathie/ PROMM haben einen AD Erbgang und weisen u.U. zahlreiche weitere Organbeteiligungen auf (die aber in der Frühphase auch fehlen können). Häufig sind eine Katarakt, Herzrhythmusstörungen, Leberwerterhöhungen, HLP, Hypothyreose und insbesondere bei DM1 auch kognitive Auffälligkeiten. In der Familienanamnese nach derartigen Symptomen fragen. Die Abgrenzung einer DM1/ DM2 von anderen Myotonien ist wichtig, da diese Myotonien progredient verlaufen und eine ungünstige Prognose aufweisen, z.B. mit Entwicklung einer Demenz/ Tauopathie (DM1), Rollstuhlpflichtigkeit, plötzlichem Herztod, Schluck- und Ventilationsstörungen (DM1) sowie Antizipation in der nächsten Generation (v.a. bei maternaler Vererbung).
4. Chloridkanal-Myotonien (Myotonia congenita Becker [AR] oder Thomsen [AD]), diese reinen Myotonien sind nicht progredient, die Pat. weisen häufig einen athletischen Muskelbau auf (Myotonietrainingseffekt), da die Dekontraktionshemmung hier sehr ausgeprägt ist.
5. Natriumkanal-Myotonie (Paramyotonie, natriumsensitive Myotonie), diese zeigen häufig eine deutliche Zunahme unter Belastung und Kälte, zusätzlich finden sich fluktuierende Paresen (zusätzlich episodische Paralysen möglich). Differenzierung durch Genetik oder Funktionstest (s.o.).
6. Episodische Paralysen (normokaliämischePP + hyperkaliämischePP = Natriumkanalmutation sind allele Erkrankung mit den Natriumkanal-Myotonien, die phänotypisch auch überlappen können) sowie hypokaliämischePP (Kalziumkanalkrankheit). Wegen der Seltenheit der Erkrankungen und der schwierigen Diagnostik empfiehlt sich hier nach Abgrenzung der Hyperthyreose/ Thyreotoxikose die stat. Diagnostik.

⇒ **Krampi, Muskelspasmen, Faszikulationen, Muskelwogen, Rippling:**

1. zunächst klären ob eine myogene, neurogene oder zentrale Ursache vorliegt.
2. Faszikulationen sind immer ein Zeichen für einen neurogenen Prozess. Muskelwogen kann sowohl myogen (RMD) oder neurogen (Neuromyotonie) sein.
3. Krampi durch Myopathien (z.B. Muskelkontraktur bei Glykogenose Typ V [McArdle]) sind meist myoelektrisch still, ebenso das Muskelwogen/ Rippling bei der Rippling-Muscle-Erkrankung (RMD), hier findet sich eine durch muskuläre Anspannung ausgelöste Muskelwelle).
4. Krampi bei neurogenen Erkrankungen (PNP, Motoneuronerkrankungen, Crampus-Faszikulationssyndrom, idiopathisch) zeigen eine myoelektrische Dauer/ Willküraktivität und sind meist schmerzhafter als myogene Muskelverkrampfungen. Eine typische generalisierte Erkrankung mit Krampi und Faszikulationen ist die Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) Kennedy, charakteristisch sind orofaziale Faszikulationen (twitching of the chin), zusätzlich besteht häufig eine sensible PNP. Diagnose über Androgen-Rezeptor-Genetik.

5. Die Neuromyotonie zeigt sehr charakteristische myoelektrische Befunde (Myokymien = Doublets, Triplets, Multiplets sowie die eigentlichen neuromyotone Burstentladungen mit sehr hohen Frequenzen zu unterscheiden sind das Isaac-Syndrom (autoimmunogen, 60% VGCC-AK, andere Autoimmunerkrankungen z.B. PNP, Myasthenie) vom Morvan-Syndrom einer VGKC-AK vermittelten ZNS Erkrankung mit Neuromyotonie (DD limbische Enzephalitis).
6. Krampus-Faszikulations-Syndrome sind keine sicher abgegrenzte Krankheitsentität, sondern häufig ein Syndrom im Rahmen von Polyneuropathien oder am Beginn einer Motoneuronerkrankung stehen. Wenn idiopathisch, dann häufiger sog. After-discharges (siehe EMG). Es gibt offenbar einen fließenden Übergang zur Neuromyotonie, bei beiden Krankheitsbildern finden sich VGKC-AK. Selten sind familiäre Krampus-Faszikulations-Syndrome
7. Bei zentralen Ursachen sind abzugrenzen: Muskelverkrampfung bei fokalen/generalisierten Dystonien, z.B. auch im Rahmen eines Parkinsonsyndroms (unter dopaminergem Therapie). Einschließende Spasmen bei Spastik sowie Muskelspasmen beim Stiff-Person-Syndrom.
8. Stiff-Person-Syndrom: Diagnostisch hinweisend sind eine ausgeprägte rigide Steigerung des Muskeltonus, gesteigerte Muskeldehnungsreflexe, schmerzhafte einschließende Spasmen, eine agoraphobische Angststörung, Startle-Reaktion, Hyperhidrose sowie in 60-80% d. F. positive GAD-AK. Maximalvariante = PERM (mit Okulomotorstörung, Ataxie, Paresen). Neben einer generalisierten Form gibt es auch fokale Varianten (Stiff-Limb-Syndrom). Im EMG nicht unterdrückbare anhaltende Aktivität normaler motorischer Einheiten. Nach Nervenstimulation evozierbare generalisierte Spasmen mit kurzer Latenz (50-80 ms) und initial hypersynchroner Aktivität simultan in antagonistischen Muskelpaaren (myoklonischer Reflexspasmus).

⇒ **Myasthenie:**

1. zunächst Differenzierung ob prä- oder postsynaptische Transmissionsstörung (LEMS oder Myasthenia gravis) durch elektrische Endplattenbelastung (s.o).
2. Mestinontest, wenn nicht aussagekräftig => Tensilon-Test
3. Antikörpertestung
4. wenn AChR positiv => Thorax-CT oder MRT
5. bei Nachweis Thymom/ Thymushyperplasie, < 60 J. => Thymektomie (bei präpubertären Patienten ebenfalls diskutieren).
6. wenn 5) nicht zutrifft, Leitlinien gerechte medikamentöse Therapie.
7. bei MuSK positiver MG, Leitlinien gerechte medikamentöse Therapie.
8. bei doppelt-seronegativer MG, LRP4-AK / Agrin-AK bestimmen, Leitlinien gerechte medikamentöse Therapie.
9. bei rein okulärer Myasthenie ohne Generalisierung Leitlinien gerechte medikamentöse Therapie.
10. bei myasthener/ cholinergischer Krise => Notfalleinweisung in Klinik [Kliniken s.u.]
11. bei Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) mit und ohne AK gegen VGCC Neoplasiesuche, ggf. mit PET/ CT. Therapie nach LL.
12. Sehr selten sind kongenitale myasthenes Syndrom (CMS), teils auch erst Manifestation im Erwachsenenalter, teils besonderer Phänotyp (Gliedergürtelsyndrom, selektive Paresen der zervikalen Muskeln, Finger-/ Unterarmstrecker), daran denken bei myasthenem Syndrom ohne Antikörper.

⇒ neurogene Erkrankung:

1. zunächst Leitlinien gerechte Klärung, ob PNP (v.a. MMN, CIDP, CMT), Plexusläsion (Schulteramyotrophie oder diabetische Amyotrophie), Motoneuronerkrankung, insbesondere ALS (PLS, PMA) oder Postpolio-Syndrom.
2. bei PNP [weiter SOP Polyneuropathie].
3. bei ALS, PMA [Klinikeinweisung zur Diagnoseabsicherung]; weitere Betreuung s.u.
4. bei V.a. proximale SMA bei Kindern oder jungen Erwachsenen (SMN1-Genetik). Distale oder fokale SMA Formen lassen sich nicht auf eine SMN1-Mutation zurückführen.
5. bei V.a. SBMA Kennedy (Androgen-Rez.-Genetik), Pat. klagen v.a. über Muskelkrämpfe, und Faszikulationen u.a. orofazial, zusätzlich besteht häufig eine sensible PNP.
6. bei im Vordergrund stehender Spastik: Differenzialdiagnose zwischen primärer Lateralsklerose (PLS), primär progredienter Multiple Sklerose (PPMS), zervikaler Myelopathie und HSP. PLS Pat. haben häufig eine Dysarthrie, HSP Pat. meist nicht. Bei der HSP (es gibt > 50 verschiedene genetische Varianten mit AR oder AD Erbgängen). Zu unterscheiden sind rein motorische Formen von komplizierten Formen (z.B. Opticusbeteiligung, Okulomotorikstörungen, Epilepsie, Demenz u.a.). Die Sanger-Genetik der HSP ist sehr aufwendig und teuer und lohnt eigentlich nur bei klar AD Erbgängen (SPG3 und SPG4 [Spastin]), ggf. noch bei der SPG7 ([Paraplegin-Gen] mitochondriale Form einer HSP). Hier empfiehlt sich ggf. früh NGS.
7. bei fokaler Amyotrophie Abgrenzung Plexusneuritis, Diabetes mellitus. Verlaufskontrolle zur Abgrenzung progressive Motoneuronerkrankung oder PNP, auch an oder hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA) des Plexus denken, die rezidivieren kann.

Betreuung von ALS Patienten:

Mitbetreuung von ALS Patientin mit in der [Charité] Berlin (Prof. Meyer), MHH Hannover (Fr. Prof. Petri), Uniklinik-Rostock (Prof. Hermann, Prof. Prudlo), Uniklinik Lübeck (Prof. Großkreutz). Die Charité hat eine große und gut strukturierte Motoneuronambulanz mit sehr guter Expertise, Mitbetreuung und Studienangeboten. Über Ambulanz Partner erhalten die Pat. erhalten auch Rezepte für Medikamente, Heil- und Hilfsmittel. Aber auch in anderen Kliniken mit Motoneuronambulanzen sehr gute Betreuung und Studienangebote. Infoblatt für Patienten. Mitbetreuung im Netzwerk des Neuromuskulären Zentrum Hamburg und durch den Landesverband der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (u.a. Gesprächskreise), dort über Kontaktpersonen oder Sozialberaterin Frau Kubentz Unterstützung in sozialrechtlichen, psychologischen Fragen, Patientenverfügung etc. und Hilfsmittelberatung (Barrierefrei Leben e.V.). Früh an die Ateminsuffizienz denken (Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, Sprechdyspnoe). Falls intermittierende Beatmung (NIV) notwendig oder PEG (reduzierte Vitalkapazität => Aspirationsgefahr) Kontaktaufnahme mit Dr. Bachmann, Beatmungszentrum AK Harburg oder Prof. Becker, 2. Med./ Pulmologie AK Barmbek oder Dr. Schucher/ Fr. Dr. Oldigs, LungenClinic Großhansdorf. Auf ausreichende Kalorienzufuhr achten (mind. 30 Kcal/Kg/KG), ggf. früh an PEG. Physiotherapie, Atemtherapie, Ergotherapie und Logopädie über amb. Praxen. Für eine stationäre Reha eignen sich v.a. die [Klinik Hoher Meissner] in Bad Sooden-Allendorf (Nordhessen) und die [Asklepios Weserbergland Klinik] in Höxter (NRW).