

Klinische Neurophysiologie

Zeitschrift für Funktionsdiagnostik des Nervensystems

1

März 2022
Seite 1–76
53. Jahrgang

Indexiert in
• EMBASE
• SCOPUS
• Current Contents (Clinical
Medicine)
• Science Citation Index
Expanded
• PsycINFO

Organ der Deutschen
Gesellschaft für Klinische
Neurophysiologie und
Funktionelle Bildgebung
(DGKN)



Organ des Fachverbands der
Neurophysiologisch
Technischer Assistenten e.V.
(FNTA)



Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Klinische
Neurophysiologie und
funktionelle Bildgebung
(ÖGKN)

Schwerpunkt

Myopathien und andere muskuläre Erkrankungen

Review

- Die Rolle des Nadel-EMG in der modernen Myopathiediagnostik
- Moderner Ultraschall in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen
- Update Distale Myopathien
- Toxische Myopathie
- Bildgebung der Muskulatur bei neuromuskulären Erkrankungen

CME-Fortbildung

- Moderne Diagnosestellung der Amyotrophen Lateralsklerose



UNSERE FRAGEN. IHRE EXPERTISE.

PULSE – die Befragungsplattform der Thieme Gruppe

NEU

Ihre Antworten wirken weiter. Für eine bessere Medizin.

Bei PULSE platzieren Sie Ihre Meinungen und Einschätzungen direkt. Mitmachen lohnt sich:

Mit regelmäßigen Umfragen sammeln Sie Punkte und können diese gegen Prämien oder Spenden eintauschen. Immer unverbindlich – Sie entscheiden jeweils, ob Sie teilnehmen. Zudem erhalten Sie Einblicke in ausgewählte Studienergebnisse.

Durch Ihre Antworten bringen wir die ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung, die Patientenversorgung und den wissenschaftlichen Austausch gemeinsam voran.

**Jetzt mitmachen: Die ersten 500 Teilnehmer
erhalten 500 Extra-Punkte!**



Das Composing wurde von Thieme unter Verwendung der folgenden Bilder erstellt (v.l.n.r.): © Rido/stock.adobe.com, © Mangostar/stock.adobe.com, © Bernd Leitner/stock.adobe.com, © Nana_studio/stock.adobe.com – Stock photo. Posed by models

pulse.thieme.de

 **Thieme**

Klinische Neurophysiologie

Zeitschrift für Funktionsdiagnostik des Nervensystems



Prof. Reinhard Dengler



Prof. Stephan Zierz

Liebe Leserinnen und Leser,

die diagnostischen Möglichkeiten bei Myopathien und anderen neuromuskulären Erkrankungen sind in den vergangenen Jahrzehnten deutlich mehr geworden und haben vielfach auch zu einem besseren Verständnis einzelner neuromuskulärer Erkrankungen geführt.

Nach wie vor sind die Anamnese und die präzise Beschreibung des Phänotyps ganz wesentliche erste Schritte in der Diagnose. Bei vielen neuromuskulären Erkrankungen kann allein dadurch die Diagnose gestellt werden und auf Elektrophysiologie und gar Muskelbiopsie verzichtet werden. Eine anschließende molekulargenetische Analyse hat dann allenfalls bestätigenden Charakter. Andererseits ist in vielen Fällen aber auch heute noch die Muskelbiopsie unverzichtbar zur Diagnosestellung und zur Entscheidung der Indikation zu gezielten molekulargenetischen Analysen.

In der klinischen Praxis ist es häufig nicht klar, ob eine Symptomatik neurogenen oder myogenen Ursprungs ist. Hier sind EMG und Elektroneurographie nach wie vor sehr hilfreich. Im vorliegenden Themenheft werden verschiedene aktuell relevante diagnostische Aspekte dargestellt. So beschreibt Reinhard Dengler den heutigen Stellenwert des EMG, das neben der Unterscheidung zwischen neurogenen und myopathischen Prozessen bei der Diagnose myotoner Erkrankungen hilfreich ist, jedoch zur Diagnose einer speziellen Myopathie weniger geeignet ist. Andererseits kann das EMG jedoch auch durchaus die Verdachtsdiagnose einer Glykogenose Typ Pompe oder einer Myositis unterstützen.

Fisse et al. geben einen Überblick über die Möglichkeiten des modernen Ultraschalls an peripheren Nerven bei verschiedenen Neuropathien. Torsten Kraya stellte die große und heterogene Gruppe distaler Myopathien hinsichtlich der verschiedenen Phänotypen und Genotypen dar.

In dem Beitrag von Frau Ilka Schneider werden als wichtige Differentialdiagnosen von hereditären Myopathien die in der klinischen Praxis relevanten toxischen Myopathien zusammengestellt.

Mensch et al. zeigen, dass die Bildgebung der Muskulatur durchaus diagnose-spezifische Befallsmuster darstellen kann, was insbesondere auch zur Verlaufskontrolle und zur Therapiebeurteilung nützlich sein kann.

In dem CME-Fortbildungsbeitrag stellen Müschen et al. die für die klinische Praxis praktikablen neuen Gold-Coast-Kriterien zur Diagnosestellung der Amyotrophen Lateralsklerose vor.

Die Herausgeber dieses Themenheftes hoffen, dass mit der Auswahl der einzelnen Beiträge der Leser einen Überblick über die aktuellen diagnostischen Möglichkeiten bei neuromuskulären Erkrankungen generell und speziell betreffend Elektrodiagnostik und Ultraschall erhält und gleichzeitig auch einen Eindruck der heterogenen Vielfalt dieser Erkrankungsgruppe gewinnt.

Prof. Reinhard Dengler und Prof. Stephan Zierz

Klinische Neurophysiologie

Zeitschrift für Funktionsdiagnostik des Nervensystems

Herausgeber

Petra Baum, Leipzig
Christoph Baumgartner, Wien
Dorothee Berief, Rheda-Wiedenbrück
Manuel Dafotakis, Aachen
Carl-Albrecht Haensch, Mönchengladbach
Nina Merkel, Frankfurt
Walter Raffauf, Berlin
Olivier Scheidegger, Bern
Ulf Schminke, Greifswald
Alfons Schnitzler, Düsseldorf
Wilhelm J. Schulte-Mattler, Regensburg
Otto W. Witte, Jena
Daniel Zeller, Würzburg

Schriftleitung

Helmut Buchner, Mechernich

Beirat

Ulrike Bingel, Essen
Christian Bischoff, München
Frank Böhme, Kempten
Joseph Claßen, Leipzig
Marianne Dieterich, München
Agnes Flöel, Greifswald
Judith U. Harrer-Haag, Saarbrücken
Rudolf Korinthenberg, Freiburg
Andrea Kühn, Berlin
Wolfgang Löscher, Innsbruck
Thomas Münte, Lübeck
Darius Günther Nabavi, Berlin
Walter Paulus, Göttingen
Thomas Penzel, Berlin
Olivier Pogarell, München
Hans-Georg Schaible, Jena
Konrad Scheglmann, Zürich
Thomas Schelle, Dessau-Roßlau
Margitta Seeck, Genf
Martin Skalej, Magdeburg
Eugen Trinko, Salzburg
Regina Trollmann, Erlangen
Peter Paul Urban, Hamburg
Uwe Walter, Rostock
David Weise, Stadtroda
Peter Young, Bad Feilnbach
Ulf Ziemann, Tübingen

Organschaften

Organ der
Deutschen Gesellschaft
für Klinische Neurophysiologie
und funktionelle Bildgebung

Organ des Fachverbands Neuro-
physiologisch Technischer Assistenten

Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Klinische Neurophysiologie

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
www.thieme.de/klinneuro
www.thieme-connect.de/products

Listungen

EMBASE, SCOPUS,
Current Contents (Clinical Medicine),
Science Citation Index Expanded,
PsycINFO

Klinische Neurophysiologie

Zeitschrift für Funktionsdiagnostik des Nervensystems

März 2022 · 53. Jahrgang · Seite 1–76

- 5 **In eigener Sache** | Adaptives Lernen für die „Neurologie“
– Dieses Wissen werden Sie nicht mehr los
- 8 **Studienreferate** | Brachiale und lumbosakrale
Plexopathien: Klinisches Bild und Diagnostik
Wilhelm Schulte-Mattler
-
- 10 **Übersicht** | Die Rolle des Nadel-EMG in der modernen
Myopathiediagnostik Reinhard Dengler
Review | The Role of Needle-EMG in Modern Diagnosis of
Myopathies
- 15 **Übersicht** | Moderner Ultraschall in der Diagnostik
Neuromuskulärer Erkrankungen Anna Lena Fisse,
Kalliopi Pitarokoili, Stefanie Schreiber
Review | Diagnostic Ultrasound in Neuromuscular Diseases
- 23 **Übersicht** | Update Distale Myopathien Torsten Kraya,
Alexander Mensch, Stephan Zierz, Dietrich Stoevesandt,
Steffen Nägel
Review | Distal Myopathies: An Update
- 29 **Übersicht** | Toxische Myopathie Ilka Schneider,
Thomas Kendzierski, Stephan Zierz
Review | Toxic Myopathies
- 36 **Übersicht** | Bildgebung der Muskulatur bei Neuromusku-
lären Erkrankungen – von der Initialdiagnostik bis zur
Verlaufsbeurteilung Alexander Mensch, Steffen Nägel,
Stephan Zierz, Torsten Kraya, Dietrich Stoevesandt
Review | Muscular Imaging in Neuromuscular Diseases –
from Initial Diagnostics to Follow-Up Assessment
- 48  **CME-Fortbildung** | Moderne Diagnosestellung
der Amyotrophen Lateralsklerose – ein Update der
Diagnosekriterien Lars Hendrik Müschen, Susanne Petri,
Sonja Körner
Continuing Medical Education | New Diagnostic Criteria for
Amyotrophic Lateral Sclerosis
- 59 **Neuro-Quiz** | Mein einer Fuß ist so warm Alexa Häger,
Manuel Dafotakis
- 61 **In der Praxis** | Botulinumtoxin in der neurologischen
Praxis in Deutschland Walter Raffau, Andreas Funke
-
- 63 **Mitteilungen der DGKN** | Deutsche Gesellschaft für
Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildung
- 64 **Mitteilungen der JKN** | Mitteilungen der Jungen Klinischen
Neurophysiologen (JKN)
-
- 68 **FNTA | Fortbildung** | Anpassung der Berufsbezeichnung
und noch einiges mehr – das neue Gesetz für Medizin
Technologische Berufe (MTBG-bisher MTA-Gesetz)
Claudia Rössing, Dorothee Berief
- 70 **FNTA | Fortbildung** | SOP – N.radialis-Parese – Fallhand
Lars Schönlau, Michelle Margold, Helmut Buchner,
Christian Bischof
- 73 **Mitteilungen des FNTA** | Fachverband Neurophysiologisch
Technischer Assistenten e.V.
-
- 75 **Veranstaltungskalender**
- Impressum nach letzter Seite**
-
- Covergestaltung:** © Thieme
Bildnachweis Cover: © Thieme/Carl-Albrecht Haensch

LERNEN WIE NIE ZUVOR.

eRef

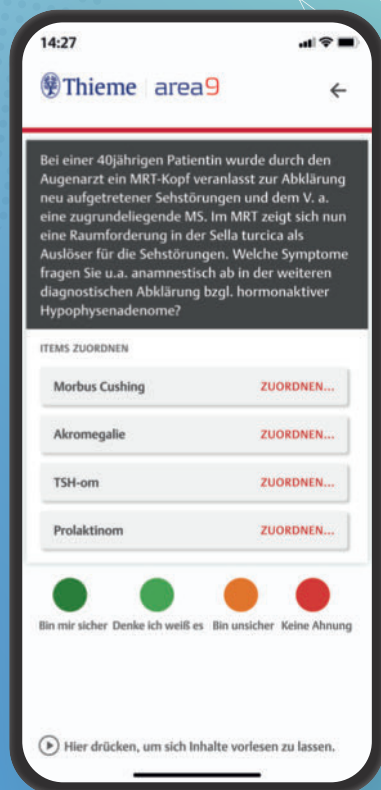
Adaptives Weiterbildungscurriculum Neurologie

High Speed Learning.

Weiterbildungsrelevantes Wissen tanken – maximal effektiv auf einem für Sie optimierten Lernpfad.

Mind the gap.

Wissenslücken erkennen und gezielt schließen. Sicher wissen, was Sie wissen. Facharztprüfung? Safe.



Ready for take-off.

Gelerntes verinnerlicht. Wichtiges vertieft. Facharztprüfung bestanden. Bereit, um als Neurolog*in voll durchzustarten.



Jetzt kostenlos testen!
www.thieme.de/lernen-wie-nie-zuvor

Adaptives Lernen für die „Neurologie“ – Dieses Wissen werden Sie nicht mehr los

Umfangreiches Fachwissen schnell in den Kopf zu bekommen und dort zu behalten: Vor dieser Herausforderung stehen viele Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung. Das neue, adaptive Weiterbildungscurriculum Neurologie der eRef bietet hierfür jetzt die Lösung: Mit adaptiven Lernmodulen und computergestützten Fragen bauen Sie schneller und tiefgreifender Ihr Fachwissen auf.

Auf Grundlage des eRef Weiterbildungscurriculums Neurologie haben wir mit dem Softwareunternehmen Area9 ein adaptives Fragenmodul für die Neurologie entwickelt. Hier werden die Inhalte der Leselisten mit künstlicher Intelligenz, kognitiver Wissenschaft und Analytik auf einzigartige Weise vereint und so ein individuell angepasstes und effizientes Lernen ermöglicht. Dabei erkennt und registriert die künstliche Intelligenz des Lernprogramms die Lernmuster jeder und jedes Einzelnen, passt die Fragen automatisch und in Echtzeit an den aktuellen Wissensstand an und hilft, diesen richtig einzuschätzen. Themen, bei denen noch Wissenslücken bestehen, wiederholt es dabei immer wieder, sodass das gewünschte Fachwissen tiefgreifend und nachhaltig erlernt sowie Wissenslücken aufgedeckt und auch geschlossen werden. Darüber hinaus wird das Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten gestärkt.

Der adaptive Kurs nutzt verschiedene Fragetypen, um individuelle Lernvorlieben zu berücksichtigen. Jede der mehr als 1000 Fragen enthält verschiedene Antwortmöglichkeiten, die direkt im Lernprogramm kurz erklärt werden (► **Abb. 1**). Möchten Sie sich



► **Abb. 1** Mit den Fragen des adaptiven Weiterbildungscurriculums der eRef bauen Sie nachhaltig und effizient Ihr Fachwissen auf.

einem Thema ausführlicher widmen, führt eine Verlinkung zu dem Inhalt im Weiterbildungscurriculum Neurologie in der eRef, in dem das Thema der Frage ausführlich behandelt wird. So deckt es den Wissensbedarf auf dem aktuellen Lernniveau jeder und jedes Einzelnen.

Das Weiterbildungscurriculum Neurologie ist in unserer medizinischen Wissensplattform eRef zu finden: <https://eref.thieme.de/playlistCollection/plBDS4U>. Es enthält gut strukturierte Leselisten, in denen relevante Fachinformationen für die Weiterbildung zur Fachärztin bzw. zum Facharzt gebündelt sind. Damit ist das notwendige Wissen jederzeit zur Hand – ob zum schnellen Nachschlagen, als Refresher für die nächste Rotation oder zur kontinuierlichen Vorbereitung auf die Facharztprüfung.

In Kombination mit dem neuen adaptiven Weiterbildungscurriculum können Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung ihr Wissen nun noch schneller und nachhaltiger verinnerlichen und Wissenslücken schließen.

Lernen Sie mit dem adaptiven Weiterbildungscurriculum Neurologie wie nie zuvor und machen Sie sich fit für die Facharztprüfung!

Ihr Thieme Verlag



Fachwissen präzise auf den Punkt.

Anästhesiologie – Radiologie – Innere – Gynäkologie – HNO-Heilkunde – Urologie – Chirurgie – Neurologie – Psychiatrie und Psychotherapie



© maximmmum/stock.adobe.com – Edited by Thieme.

Gut verständlich und klar strukturiert liefert die Referenz Reihe verlässliche Antworten auf alle Fragestellungen zu Krankheitsbildern, Leitsymptomen und Methoden Ihres Fachgebietes. Der Inhalt der Bücher steht Ihnen digital in der Wissensplattform eRef zur Verfügung (Zugangscode im Buch).

Jetzt Referenz-Reihe kennenlernen!
www.thieme.de/referenzen

 **Thieme**

Brachiale und lumbosakrale Plexopathien: Klinisches Bild und Diagnostik

Rubin DL. Brachial and lumbosacral plexopathies: A review. Clin Neurophysiol Pract 2020. doi: 10.1016/j.cnp.2020.07.005

Erkrankungen des Plexus brachialis und des lumbosakralen Plexus sind selten und stellen auch für erfahrene MedizinerInnen eine Herausforderung dar. So kommt es bei ähnlicher Symptomatik immer wieder zu Verwechslungen mit anderen Erkrankungen, komplexe diagnostische Verfahren fordern nach Expertise. Vor diesem Hintergrund hat Rubin eine Recherche durchgeführt, und präsentiert Aktuelles zu Klinik und Diagnostik in einer Übersichtsarbeit.

Der Plexus brachialis und der Plexus lumbosacralis versorgen als komplexe Strukturen des peripheren Nervensystems die obere und die untere Extremität. Sie umfassen dazu die Axone von Neuronen, die den Vorderhornzellen, den sympathischen und parasympathischen Ganglien oder den sensorischen Rezeptoren entstammen. Nicht selten können direkte Traumata die Nerven innerhalb der Plexi verletzen, spezifische Erkrankungen zählen dagegen zu neurologischen Raritäten.

Da es auf symptomatischer Ebene viele Überschneidungen zu Erkrankungen anderer fokaler peripherer Nervensysteme - wie z. B. Radikulopathien oder Mononeuropathien - gibt, stellt insbesondere die spezifische Diagnostik immer wieder eine große Herausforderung dar. Vor dem Hintergrund dieser Komplexität wollte Rubin eine Lücke schließen und legt nun die Quintessenz einer systematischen Literaturrecherche zu Klinik und Diagnostik von brachialen und lumbosakralen Plexopathien vor.

Klinik und Differenzialdiagnosen

Art und Ausmaß der Nervenläsionen hängen vom Mechanismus und dem Schweregrad der Schädigung ab, und beeinflussen das klinische Bild. Zudem können die Symptome anderen Krankheitsbildern ähneln, was differenzialdiagnostisch zu beachten

ist. Im Falle von brachialen Plexopathien wären diese z. B.:

- Zervikale Radikulopathien,
- Mononeuropathien der oberen Extremität,
- Mononeuritis Multiplex,
- und Amyotrophe Lateralsklerose.

Betroffene Patienten und Patientinnen berichten im Rahmen der Anamnese sehr häufig über starke Schmerzen im Bereich des brachialen Plexus. Diese werden oftmals als tief und brennend beschrieben. Auch Parästhesien, allgemeine Schlaptheit und der Verlust der sensorischen Empfindungen gehören zum klinischen Bild. Ein Horner-Syndrom einschließlich Miosis, Ptosis und Enophthalmus kann im Rahmen von Plexopathien, die den unteren Nervenstamm betreffen, vorkommen.

Diagnostik und Therapie

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik von brachialen und lumbosakralen Plexopathien sind die ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Schwerpunkte der Krankengeschichte sollten vor allem der zeitliche Verlauf der Symptome, Schmerzanamnese, sowie die Frage nach Komorbiditäten und Medikation sein. Da die klinischen Symptome in der Regel nicht spezifisch sind, kommt elektrodiagnostischen Testverfahren, wie der Elektromyografie (EMG), eine besondere Bedeutung zu.

Diese sollen den Arzt und die Ärztin bei den folgenden Punkten unterstützen:

- Bestätigung der Lokalisation der Läsion im Plexus brachialis,
- Ausschluss von Radikulopathien oder Mononeuropathien,
- Definition der Pathophysiologie der Nervenverletzung (z. B. axonal vs. demyelinisierend),
- Bestimmung des Grades des Axonverlustes,
- Identifizierung von Anzeichen einer Regeneration oder Erholung.

Je nach Resultaten werden brachiale und lumbosakrale Plexopathien in Kategorien unterteilt:

- **Trauma:** z. B. Geburtstrauma oder Penetration.
- **Entzündung:** z. B. hereditäre neuralgische Amyotrophie.

- **Neoplasie:** z. B. primärer Nerventumor, u. a. Schwannom.
- **Strukturell:** z. B. neurogenes Thoracic Outlet Syndrom.

Die Therapie von brachialen und lumbosakralen Plexopathien fokussiert in erster Linie auf die Symptomatik. Eine angepasste und langfristige Schmerztherapie, oftmals unterstützt durch Verfahren aus der Physikalischen Medizin, spielt eine wichtige Rolle. Je nach Pathologie und den Ergebnissen der angewandten Testverfahren stehen für die einzelnen Krankheitsbilder teilweise auch gezielte Behandlungsstrategien zur Verfügung, die das Behandlungsergebnis mittel- und langfristig verbessern können.

FAZIT

Brachiale und lumbosakrale Plexopathien sind seltene Nervenschädigungen unterschiedlicher Ursache, die sich anhand der Symptomatik oftmals nur schwer von anderen neurologischen Krankheiten unterscheiden. Im Rahmen der Differenzialdiagnostik spielen daher elektrodiagnostische Testverfahren (z. B. EMG) eine wichtige Rolle und können dabei helfen, die Pathologie weiter einzugrenzen. Die Therapie erfolgt überwiegend symptomatisch und fokussiert auf die Schmerzbehandlung.

Dipl.-Psych. Annika Simon, Hannover

Studienkommentar zum Artikel „Brachial and lumbosacral plexopathies: A review“ von Rubin et al., erschienen in Clin Neurophysiol Pract 2020

Auf einundzwanzig Druckseiten behandelt der Autor (s) ein „ungewöhnliches und komplexes“ Thema, die Erkrankungen der Arm- und der Beinplexus. Kompakt und übersichtlich werden topographische und funktionelle Anatomie dargestellt. Dies gilt auch

für die anschließende Darstellung von Neurographie, EMG und bildgebenden Verfahren allgemein, bevor auf die Krankheiten im einzelnen eingegangen wird.

Erfreulich breiten Raum nehmen dabei die traumatischen Läsionen ein, deren ärztliche Versorgung nach eigener Erfahrung durchaus noch Verbesserungspotenzial aufweist. Leider wiederholt der Autor in diesem Abschnitt den oft gegebenen Ratschlag, mit einer EMG-Untersuchung mindestens etwa 3 Wochen nach dem Trauma zu warten, obwohl er selbst weiter oben im Text genug Gründe aufzählt, genau dies nicht zu tun [1].

In der anschließenden Darstellung des Parsonage-Turner-Syndroms („Plexusneuritis“) ist knapp und klar fast alles Wesentliche zu diesem Thema zusammengefasst. Lücken gibt es vorwiegend bei nicht-amerikanischer Literatur zur Bildgebung [2, 3], die bahnbrechende Arbeit, in der Pham et al. [4] zeigen konnten, dass das Interosseus-anterior-Syndrom, das häufig als eine Variante des Parsonage-Turner-Syndroms interpretiert wurde, tatsächlich auf eine faszikuläre Läsion des N. medianus im Oberarm zurückzuführen ist, wird massiv unterinterpretiert. Auch die Assoziation mit Hepatitis E [5] hätte ich schon erwähnenswert gefunden. Fast schon als Fehler zu bezeichnen ist der fehlende Hinweis darauf, dass die sensible Neurographie beim Parsonage-Turner-Syndrom in der Regel normal ist [6].

Weitere detailliert dargestellte Krankheitsbilder sind u. a. das neurogene Thoracic-Outlet-Syndrom, Kompression durch Neoplasmen, und radiogene Läsionen. Für den lumbo-sakralen Plexus kommen noch die diabetische Myatrophie und retroperitoneale Hämatoome dazu. Insgesamt ist so eine umfassende und kompakte Darstellung des schwierigen Themas gelungen, die trotz der genannten Lücken usw. sehr lesenswert ist und sich bestens zum Nachschlagen eignet.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

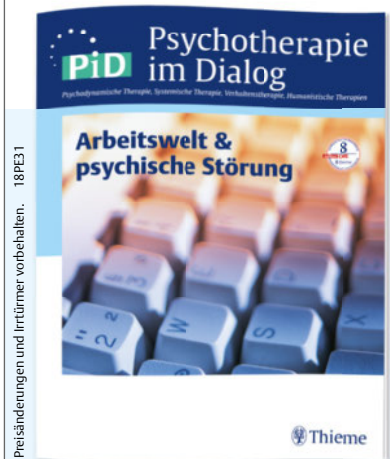
- [1] Jürgens TP, Puchner C, Schulte-Mattler WJ. Discharge rates in electromyography distinguish early between peripheral and central paresis. *Muscle Nerve* 2012; 46: 591–593
- [2] Arányi Z, Csillik A, Dévay K et al. Ultrasonography in neuralgic amyotrophy: Sensitivity, spectrum of findings, and clinical correlations. *Muscle & nerve*. doi:10.1002/mus.25708
- [3] Hilgenfeld T, Jende J, Schwarz D et al. Somatotopic Fascicular Lesions of the Brachial Plexus Demonstrated by High-Resolution Magnetic Resonance Neurography. *Invest Radiol* 2017; 52: 741–746
- [4] Pham M, Baumer P, Meinck H-M et al. Anterior interosseous nerve syndrome: Fascicular motor lesions of median nerve trunk. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.000000000000128
- [5] van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology* 2017; 89: 909–917
- [6] van Alfen N, Huisman WJ, Overeem S et al. Sensory nerve conduction studies in neuralgic amyotrophy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2009; 88: 941–946

Autor

Wilhelm Schulte-Mattler

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Regensburg
Wilhelm.Schulte-Mattler@klinik.uni-regensburg.de

Wenn aus viel zu viel wird



Die Fachzeitschrift PiD – Psychotherapie im Dialog beleuchtet in dieser Ausgabe das Thema „Arbeitswelt & psychische Störung“ aus Sicht unterschiedlicher Therapie-richtungen und Berufsgruppen. Nutzen Sie die Vielfalt an Wissen und Erfahrung, um sich Anregungen für Ihre Praxis zu holen.

PiD – Arbeitswelt & psychische Störungen

ISBN 978 3 13 221561 0
39,00 € [D]
40,10 € [A]



Bequem bestellen über
www.thieme.de
versandkostenfrei
innerhalb Deutschlands



Thieme

Die Rolle des Nadel-EMG in der modernen Myopathiediagnostik

The Role of Needle-EMG in Modern Diagnosis of Myopathies

Autor

Reinhard Dengler

Institut

Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover,
Hannover

Schlüsselwörter

EMG, Elektromyographie, Myopathie

Key words

EMG, electromyography, myopathy

online publiziert 16.12.2021

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 10–14

DOI 10.1055/a-1656-3361

ISSN 1434-0275

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Reinhard Dengler

Neurologische Klinik

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

30625 Hannover

Deutschland

dengler.reinhard@mh-hannover.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit beschreibt die Möglichkeiten des Nadel-EMG in der Diagnostik von Myopathien. Es wird das Vorkommen verschiedener Arten von pathologischer Spontanaktivität (PSA), die Unterscheidung von neuropathischen und myopathischen Veränderungen bei der Analyse von Potentialen motorischer Einheiten (PME) und der Stellenwert des Interferenzmusters bei Maximalinnervation besprochen. Das EMG kann zwar mit Ausnahme der myotonen Syndrome nicht zuverlässig zwischen verschiedenen Myopathien unterscheiden, kann aber zumindest normal und krank sowie neuropathisch und myopathisch voneinander abgrenzen. Insbesondere kann es auch helfen zu entscheiden, ob die weitere Diagnostik über eine Muskelbiopsie oder über Molekulargenetik laufen soll.

ABSTRACT

The article deals with the contribution of needle EMG to modern diagnosis of myopathies. It describes the various forms of pathological spontaneous activity, the differentiation between neuropathic and myopathic changes of the potentials of motor units (PME), and the meaning of the interference pattern at maximum muscle contraction. The EMG cannot, except for the myotonic syndromes, reliably distinguish between the various forms of myopathies, but can separate normal from pathologic and neuropathic from myopathic. It can, in particular help to decide whether the diagnostic process should be continued by muscle biopsy or by genetic testing.

Einleitung

Die Diagnostik von Myopathien kann schwierig sein und die Erfahrung spezieller Einrichtungen wie z. B. der neuromuskulären Zentren der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) erfordern. Den meisten Neurologen steht jedoch in der Praxis und in der Klinik mit dem EMG eine Methode zur Verfügung, die die Diagnosefindung steuern kann.

Die Myopathiediagnostik hat sich in den letzten 20 Jahren deutlich gewandelt. Molekulargenetische Tests und moderne Bildgebung treten immer mehr in den Vordergrund und machen inzwischen die bisher dominierende Gewebsdiagnostik häufig verzichtbar. In diesem Kontext stellt sich auch für die Elektromyographie (EMG) die Frage, welche Rolle sie in der modernen Myopathiediagnostik spielen kann. In den folgenden Ausführungen soll aufgezeigt werden, welche Aussagen das EMG in der Diagnostik von Pa-

tienten mit klinischem Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung erlaubt. Nicht behandelt werden in dieser Arbeit die Elektroneurographie oder die repetitive Stimulation, die je nach Symptomatik natürlich auch Teil der Diagnostik sein können oder müssen. Dieser Artikel ersetzt auch kein Lehrbuch und setzt Kenntnisse im EMG und der entsprechenden Terminologie voraus [1]. Betreffend grundlegende und weiterführende Literatur wird verwiesen auf z. B. Bischoff und Dengler [2] (woraus auch einige Abbildungen entnommen sind) und englischsprachig auf Kimura [3].

Ferner kann man sich nicht mit der EMG-Diagnostik bei Myopathien beschäftigen, ohne die Abgrenzung zu neuropathischen Prozessen anzusprechen. Letztere sind aber nicht expliziter Gegenstand dieses Beitrages.

Indikationen für das EMG in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen

Ein EMG ist grundsätzlich indiziert, wenn sich bei einem Patienten V.a. eine neuromuskuläre Erkrankung ergibt oder diese differentialdiagnostisch erwogen werden muss. Sieht man von den in der Regel infolge der modernen Einmalnadeln geringen Unannehmlichkeiten ab, so sollte die Schwelle für eine EMG-Untersuchung niedrig sein, zumal das EMG trotz einer gewissen Invasivität nur extrem selten Komplikationen hervorruft. Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen bei Einnahme von Gerinnungshemmern sind allerdings zu beachten [4].

Auswahl geeigneter Muskeln

Der diagnostische Gewinn hängt wesentlich von der Wahl der zu untersuchenden Muskeln ab. Am besten geeignet sind gering oder mittelschwer betroffene Muskeln mit einer leichten Schwäche. Liegt trotz fehlender Schwäche V.a. neuromuskuläre Erkrankung vor (Muskelschmerz, Muskelkrämpfe, Faszikulationen, CK-Erhöhung u. a.), orientiert man sich an der Lokalisation der Symptome. Grundsätzlich sollten mehrere Muskeln untersucht und jeweils eine komplette Untersuchung durchgeführt werden, d.h. eine Untersuchung bei ruhendem Muskel, bei leichter Anspannung und bei maximaler Anspannung. Sollte sich jedoch rasch in der Untersuchung der V.a. auf eine neuropathische Störung verdichten, kann auf die Maximalinnervation verzichtet werden.

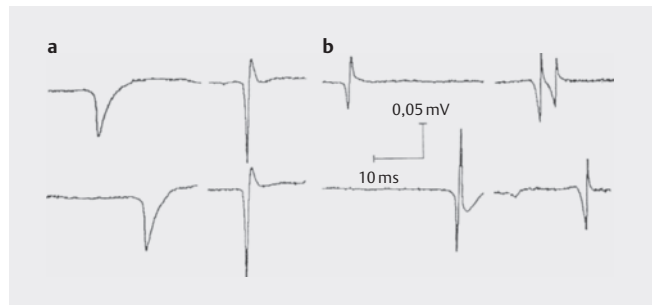
Befunde im ruhenden Muskel, pathologische Spontanaktivität (PSA)

PSA kommt bei Myopathien in verschiedenen Formen vor und hat grosse diagnostische Wertigkeit, da dadurch ein abklärungsbedürftiger neuromuskulärer Prozess belegt ist.

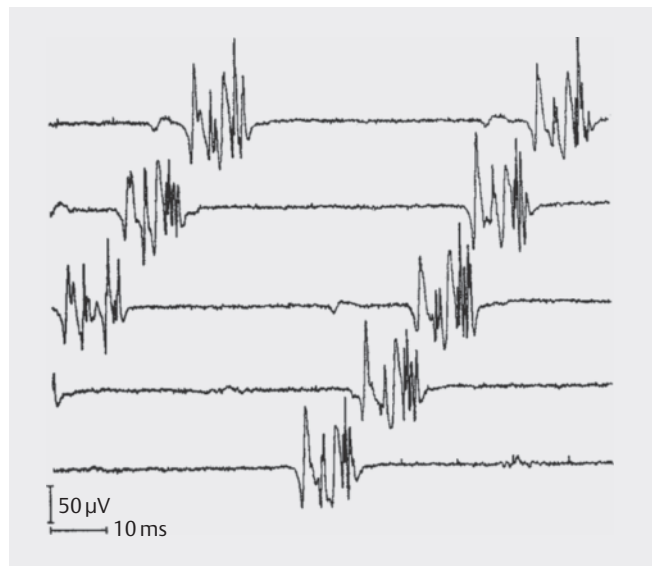
Fibrillationspotentiale oder positive scharfe Wellen (PSW) (► Abb. 1) sind diagnostisch gleichbedeutend und weisen auf denervierte Muskelfasern hin. Sie belegen in der Regel einen aktiven Krankheitsprozess, was durch Begriffe wie „aktive Denervierung“ oder englisch „ongoing denervation“ zum Ausdruck gebracht wird. Sie erlauben jedoch keine Unterscheidung zwischen primär neuropathischen oder myopathischen Prozessen. Auch bei Myopathien existieren nicht innervierte Muskelfasern infolge Faserregenerationen, „Fibre-Splitting“ oder segmentaler Faserdegeneration u. a.. **Repetitive Entladungen** (höherfrequente Entladungsserien) von positiven Wellen oder Fibrillationen oder von komplexen Potentialen (► Abb. 2) (einfache bzw. komplexe repetitive Entladungsserien) mit gleichbleibender Frequenz und meist mit abruptem

Beginn und Ende weisen auf einen bereits chronifizierten Prozess hin. Sie kommen bei neuropathischen wie auch bei myopathischen Prozessen vor.

Myotone Salven (► Abb. 3) d. h. hochfrequente Entladungsserien mit zu- und abnehmender Frequenz und Potentialamplituden sind sehr spezifisch für myotone Syndrome. Neben der variablen Frequenz findet sich auch eine ähnliche Variabilität der Amplituden, häufig zu- und abnehmend. Im Lautsprecher hört man das typische „Crescendo-Decrescendo-Geräusch“. Der Nachweis myotoner Salven macht in der Regel eine Muskelbiopsie entbehrlich



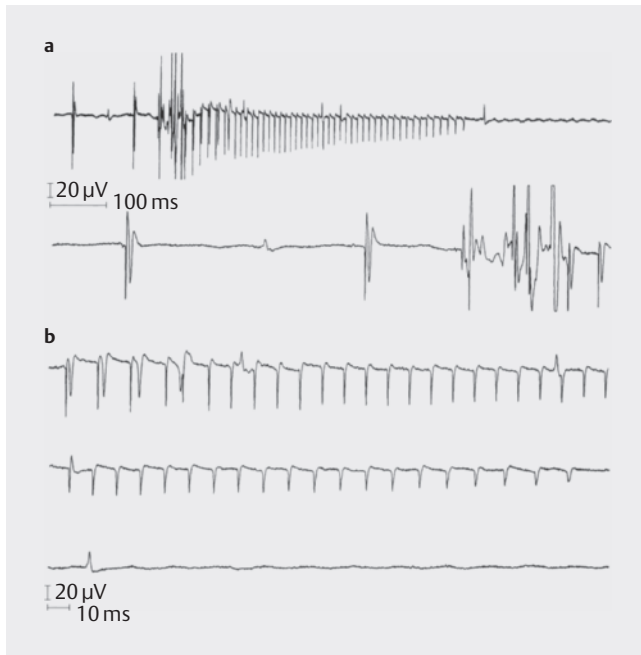
► **Abb. 1** Positive scharfe Wellen (A) und Fibrillationspotentiale (B). Quelle: Dengler R. Elektromyografie. In: Bischoff C, Dengler R, Hrsg. EMG • NLG. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-14992.



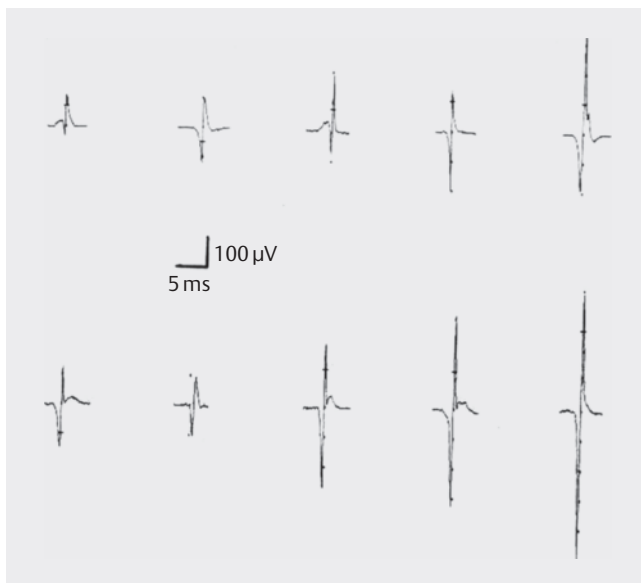
► **Abb. 2** hochfrequente komplexe repetitive Entladungen. Quelle: Dengler R. Elektromyografie. In: Bischoff C, Dengler R, Hrsg. EMG • NLG. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-14992.

und erfordert unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und der Untersuchungsergebnisse bei leichter Anspannung eine genetische Diagnostik.

Faszikulationspotentiale sind das EMG-Äquivalent von Faszikulationen, d. h. von spontanen Zuckungen ganzer motorischer Einheiten oder zumindest grösserer Anteile. Sie sind grundsätzlich neurogenen Ursprungs. Es gibt Faszikulationen auch bei Gesunden, z. B. nach muskulärer Belastung (sogenannte benigne Faszikulationen, Begriff obsolet). Anhaltendes Faszikulieren ist jedoch abklärungsbedürftig. Faszikulationspotentiale bei krankhaften neuropathischen Prozessen, z. B. bei ALS, zeigen meist eine auffällige Potentialkonfiguration im Sinne neurogener Veränderungen (siehe später). Der Nachweis von Faszikulationen macht in der Regel eine Muskelbiopsie entbehrlich. Nichtinvasiv können Faszikulationen auch mit Ultraschall nachgewiesen werden.



► **Abb. 3** Typische myotone Salve mit zu- und abnehmender Amplitude und Frequenz. Quelle: Dengler R. Elektromyografie. In: Bischoff C, Dengler R, Hrsg. EMG • NLG. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-14992.



► **Abb. 4** Typische PME bei Myopathie von kurzer Dauer mit Amplituden meist < 1 mV. Dies ist nur bei sehr leichter Innervation zu sehen und unter Vermeidung von Potentialüberlappungen, was bei Myopathien schwierig sein kann. Die etwas höhere Amplitude des letzten PME erklärt sich dadurch, dass die Nadelspitze sehr nah an einer Muskelfaser liegt (extrem steiler Anstieg).

Befunde bei leichter Muskelanspannung

Die Untersuchung bei leichter Anspannung (wenige motorische Einheiten aktiv, $< 5\%$ der Maximalkraft) kann nicht nur meist „gesund“ und „krank“ sondern auch „myopathisch“ und „neuropathisch“ differenzieren.

Das Grundprinzip ist einfach. Überlebende motorische Einheiten (ME) werden bei neuropathischen Prozessen durch kollaterale axonale Ausprossung grösser, bei myopathischen Prozessen infolge Ausfall von Muskelfasern dagegen kleiner. Entsprechend werden die PME bei neuropathischen Prozessen grösser, d. h. höher und breiter sowie vermehrt polyphasisch bzw. bei myopathischen ebenfalls häufiger polyphasisch, vor allem aber kleiner, d. h. niedriger und kürzer [2, 5]. In ► **Abb. 4** sind mehrere sehr kleine PME bei einer dystrophischen Myopathie bei sehr geringer Anspannung und unter sorgfältiger Vermeidung von Überlappungen dargestellt (► **Abb. 4**).

Bei fortgeschrittenen Erkrankungen ist die Unterscheidung neuropathisch versus myopathisch in der Regel einfach. Zu Beginn sind die Veränderungen der PME aber naturgemäss gering und die Differenzierung kann schwierig sein. Bei quantitativer Beurteilung verschiedenen PME gelingt aber meist eine Einordnung. Ferner sprechen mehrere höheramplitudige PME bereits bei leichter Innervation (> 1 mV und insbesondere > 2 mV) für eine Neuropathie und gegen eine Myopathie. Hier ist natürlich auch der Nachweis von PSA hilfreich, insbesondere von Faszikulationen. Geht es um das Vorliegen einer Myopathie, hat die anschliessende Untersuchung bei maximaler Anspannung einen besonderen Stellenwert.

Befunde bei maximaler Muskelanspannung

Während die Muskelschwäche bei neuropathischen Prozessen im Prinzip durch eine Abnahme rekrutierbarer ME oder ihrer Axone bedingt ist, resultiert sie bei myopathischen aus einer Reduktion der Zahl funktioneller Muskelfasern bei zunächst gleichbleibender Zahl von ME. Ziel der Untersuchung bei maximaler Muskelanspannung ist es nun, zu einer Einschätzung der Zahl rekrutierbarer ME zu kommen. Die Untersuchung erfordert jedoch eine uneingeschränkte Kooperation des Patienten, um tatsächlich alle verfügbaren ME zu aktivieren. Dies kann wegen der häufig nicht zu vermeidenden Schmerzhaftigkeit der Untersuchung nicht immer erwartet werden. In gesunden Muskeln sieht man bei voller Kooperation ein dichtes Interferenzmuster, meist eher ein sogenanntes gemischtes Interferenzmuster, bei dem die Grundlinie nur gelegentlich sichtbar wird.

Bei neuropathischen Prozessen ist diese Untersuchung meist entbehrlich, da eine diagnostische Einordnung bereits bei leichter Anspannung gelingen sollte. Sieht man von akuten Nervenschädigungen ab, findet sich eine Lichtung des Interferenzmusters erst, wenn bereits klare neurogene Veränderungen der PME vorliegen.

Bei myopathischen Prozessen kann die maximale Anspannung jedoch entscheidende Hinweise geben. Findet man einerseits eine Muskelschwäche und andererseits ein dichtes oder nahezu dichtes Interferenzmuster mit niedriger mittlerer Amplitude, ist dies ein sehr starkes Argument für das Vorliegen einer Myopathie. Aus eigener Erfahrung kann ich sagen, dass für mich häufig erst die Untersuchung bei maximaler Anspannung den letzten Ausschlag gegeben hat, den V.a. auf das Vorliegen einer Myopathie zu äussern.

Spezielle Befunde bei neuromuskulären Erkrankungen

Die folgenden Ausführungen beruhen ganz überwiegend auf eigenen Erfahrungen aus Untersuchungen von zahlreichen Patienten mit verschiedensten Muskelerkrankungen während meiner Tätigkeit in München, Bonn und Hannover. Die Beschreibungen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit oder Allgemeingültigkeit.

Muskeldystrophien

Gemeint ist das grosse Gebiet der degenerativen Muskelerkrankungen aufgrund von Mutationen meist in Genen für Strukturproteine. Klinische Hauptvertreter sind die x-chromosalen Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker, das weite Feld der Glieder-gürteldystrophien und die Fazioskapulohumerale Dystrophie (FSHD).

Im EMG aus leicht betroffenen Muskeln sieht man meist positive Wellen und Fibrillationen und im Verlauf auch repetitive einfache und komplexe Entladungsserien. Die PME sind niedrig, eher schmal und nicht selten polyphasisch. Die Beurteilung einzelner PME kann schwierig sein, da schon bei geringer Kraftleistung viele ME rekrutiert werden und die PME überlappen. Bei sehr langsamen Verläufen kann man auch einzelne breitere polyphasische PME sehen, aber stets mit eher niedrigen oder normalen oder allenfalls gering erhöhten Amplituden, z. B. bei FSHD.

Der Wert des EMG liegt darin, dass der klinische Eindruck einer Myopathie vom Dystrophietyp bestätigt werden und eine genetische Abklärung folgen kann, während eine Muskelbiopsie zunächst entbehrlich bleibt.

Myopathien mit Strukturanomalien, kongenitale Myopathien

Es handelt sich um sehr seltene Krankheiten mit sehr unterschiedlichen Verläufen. Ein für eine bestimmte Erkrankung typisches EMG gibt es nicht. PSW und Fibrillationen kommen häufig vor, müssen oft aber gesucht werden, ebenso auch repetitive Entladungsserien. Die PME sind eher myopathisch oder normal, das Interferenzmuster ist dicht oder gemischt bei niedrigen Amplituden. Insgesamt sind die Veränderungen meist weniger deutlich als bei den Dystrophien.

Bei V.a. eine dieser seltenen Erkrankungen ist weiterhin eine Muskelbiopsie anzustreben.

Myotone Syndrome

Nahezu spezifisch für myotone Syndrome sind die oben beschriebenen myotonen Salven, d. h. hochfrequente Entladungen einzelner Muskelfasern, deren Konfiguration Fibrillationspotentialen oder positiven Wellen entspricht. Sie werden im ruhenden Muskel ausgelöst durch Nadelbewegung oder Beklopfen.

Am reinsten findet man diese Form der PSA bei den Chlorid-Kanalstörungen (Myotonia congenita Thomsen und Becker) sowie bei verschiedenen Natrium- und Kaliumkanal-Störungen. Bei der myotonen Dystrophie Typ 1 (Curschmann-Steinert) sieht man daneben auch niederfrequente Fibrillationen und PSW, wobei die einzelnen

Aktivitäten sich stark überlagern können. Bei der myotonen Dystrophie Typ 2 (PROMM) können die repetitiven Entladungen auch eine stabile Frequenz aufweisen und sind nicht immer unbedingt typisch „myoton“.

Die PME sind bei den kongenitalen Myotonien meist nicht richtungsweisend verändert, bei den myotonen Dystrophien sind sie myopathisch verändert. Allerdings kann die Analyse durch Überlagerung von myotoner Aktivität erheblich erschwert sein.

Bei den myotonen Syndromen erübrigt sich zunächst die Muskelbiopsie. Die diagnostische Einordnung erfolgt molekulargenetisch.

Metabolische Myopathien

Es zeigen sich in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Störung unterschiedliche EMG-Befunde. PSA kommt je nach Schwere und Progressionsrate vor, die PME sind meist myopathisch verändert.

Bei M. Pompe (alpha-1-4-Glucosidase Mangel) sind repetitive Entladungsserien häufig, die mit typischen myotonen Salven verwechselt werden können. Die PME sind meist myopathisch verändert.

Bei Mc-Ardle Erkrankung (Myophosphorylase-Mangel) kann das EMG sowohl unauffällig sein wie auch PSA mit repetitiven Entladungen zeigen. Die PME sind normal oder tendenziell myopathisch verändert.

Fettstoffwechselstörungen können unterschiedliche Befunde bieten. Sie gehen je nach Schwere mit leichter PSA, auch repetitiven Entladungen, und myopathischen Veränderungen der PME einher. Das Interferenzmuster erscheint meist dicht.

Mitochondriale Myopathien zeigen nicht selten einen Normalbefund oder leicht myopathische Veränderungen. PSA ist oft gering ausgeprägt und muss gesucht werden. Die PME sind häufig myopathisch verändert. Diagnostisch hilfreich ist ein relativ dichtes, niederamplitudiges Interferenzmuster.

Die weitere Diagnostik bei V.a. metabolische Myopathie ist in der Regel labordiagnostisch und molekulargenetisch. Gewebsuntersuchungen mit Enzymhistochemie können jedoch typische Befunde zeigen und hilfreich sein.

Myositiden

Bei den floriden Myositiden (z. B. Dermatomyositis, Polymyositis) findet sich in betroffenen Muskeln meist reichlich pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen und PSW, im Verlauf auch von repetitiven Entladungen. Die PME sind myopathisch verändert, das Interferenzmuster ist niederamplitudig und mehr oder weniger dicht.

Bei der sehr chronischen Einschlusskörper-Myositis (IBM) kann pathologische Spontanaktivität gering ausgeprägt sein oder fehlen. Nicht selten sieht man aber komplexe repetitive Entladungen. Die Konfiguration der PME ist variabel, von typisch myopathischen Veränderungen bis zu verbreiterten und höheren polyphasischen Potentialen, da die IBM auch mit einer Neuropathie einhergehen kann.

Die Diagnose einer Myositis erfordert immunologische Labordiagnostik und sollte durch Muskelbiopsie erhärtet werden. Ob moderner Ultraschall und Muskel-MRT diese zukünftig ersetzen können, muss sich noch zeigen.

FAZIT

Die Elektromyographie wird als Praxismethode weiterhin eine wichtige Rolle in der Diagnostik von neuromuskulären Erkrankungen spielen. Sie ergänzt die klinische Untersuchung und kann in der Regel zumindest gesund und krank sowie neuropathisch und myopathisch unterscheiden. Mit Ausnahme der myotonen Syndrome kann sie bei den Myopathien nicht zuverlässig weiter differenzieren, kann aber helfen in der Entscheidung, ob die Diagnostik über eine Muskelbiopsie oder über Molekulargenetik weitergeführt werden soll.

EMG bei Myopathien kann nicht aus dem Lehrbuch gelernt werden sondern erfordert praktische Erfahrung in der Diagnostik entsprechender Patienten. In den nächsten Jahren wird sich zeigen, ob der moderne Ultraschall, nicht als Konkurrenz, sondern als Ergänzung, ebenfalls Platz in der Myopathiediagnostik findet.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Dengler R, de Carvalho M, Shahrizaila N et al. AANEM – IFCN glossary of terms in neuromuscular electrodiagnostic medicine and ultrasound. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 1662–1663
- [2] Dengler R. Elektromyografie. In: Bischoff C, Dengler R, Hrsg. *EMG - NLG. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-149921
- [3] Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. 4th Edition Oxford University Press; Oxford-New York: 2013
- [4] Bartl M, Krahn A, Riggert J et al. Needle EMG induced muscle bleeding complication after guideline approved discontinuation of anticoagulation. *Clin Neurophysiol Pract* 2021; 6: 109–114
- [5] Dengler R, Konstanzer A, Hesse S et al. Collateral nerve sprouting and twitch forces of single motor units in conditions with partial denervation in man. *Neurosci Lett* 1989; 97: 118–122

Moderner Ultraschall in der Diagnostik Neuromuskulärer Erkrankungen

Diagnostic Ultrasound in Neuromuscular Diseases

Autoren

Anna Lena Fisse¹, Kalliopi Pitarokoili¹, Stefanie Schreiber^{2, 3, 4}

Institute

- 1 Klinik für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Bochum
- 2 Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg
- 3 Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Magdeburg
- 4 Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

Schlüsselwörter

Neuromuskulärer Ultraschall, Polyneuropathien, Amyotrophe Lateralsklerose, Kompressionssyndrome, Muskelerkrankungen

Key words

neuromuscular ultrasound, polyneuropathies, amyotrophic lateral sclerosis, nerve compression syndromes, muscular disease

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 15–22

DOI 10.1055/a-1740-0649

ISSN 1434-0275

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber
Universitätsklinik für Neurologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
stefanie.schreiber@med.ovgu.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der neuromuskuläre Ultraschall hat sich in den letzten Jahren zu einem festen Bestandteil in der neurologischen Diagnostik entwickelt. Dazu tragen auch die fortwährende technische Weiterentwicklung der Methode und ihr unkomplizierter und nebenwirkungsfreier Einsatz direkt am Patienten bei. Im klinischen Alltag wird der Ultraschall in der Diagnostik und Differentialdiagnostik sowie in der Verlaufskontrolle traumatischer Nervenläsionen, sekundärer und dynamischer nervaler Kompressionssyndrome, hereditärer und akuter sowie chronisch autoimmuner Polyneuropathien, Motoneuron- und Muskelerkrankungen verwendet. Dabei spielt die Ultraschalldiagnostik auch zunehmend eine Rolle für Therapieentscheidungen, v.a. im Hinblick auf die operative Versorgung und den Einsatz oder die Fortführung immunmodulatorischer Medikamente. In den nächsten Jahren ist eine weitere interdisziplinäre Verbreitung und fortwährend zunehmende Standardisierung der Methode zu erwarten.

ABSTRACT

Since the last decade, neuromuscular ultrasound has become part of the diagnostic and differential diagnostic processes of neuromuscular disorders in clinical practice. Ultrasound is an easily applicable bed-side method and is subject to constant technical development. In the clinic, neuromuscular ultrasound reveals changes in traumatic nerve injury, nerve compression, hereditary and acute or chronic autoimmune polyneuropathies, as well as motor neuron and primary muscle diseases. Sonography thereby also plays a role in guiding therapeutic decisions, especially regarding surgical intervention and immunomodulatory treatment. In the future, neuromuscular ultrasound can be expected to become more standardized, which will increase its importance across different medical disciplines.

Einführung

Der Ultraschall hat sich in der Neurologie in den letzten Jahrzehnten zu einem Standardverfahren in der Diagnostik und Beurteilung neuromuskulärer Erkrankungen entwickelt. Seine Rolle bei der Beurteilung traumatischer Nervenverletzungen, Mononeuropathien

und entzündlicher Nervenerkrankungen, aber auch Muskelerkrankungen ist zunehmend wichtig. Dies spiegelt auch die 2020 für den niedergelassenen Facharzt neu eingeführte Abrechnungsziffer „33100“ nach EBM wider. Allerdings ist die Nerven- und Muskelsonographie, wie auch für die Abrechnung vorausgesetzt, nicht als

Primärdiagnostik sondern als Zusatzuntersuchung bei klinisch und elektrophysiologisch unklaren und atypischen Befunden empfohlen.

In diesem Manuskript wird ein Überblick über den modernen Ultraschall in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen gegeben.

Technische Voraussetzungen

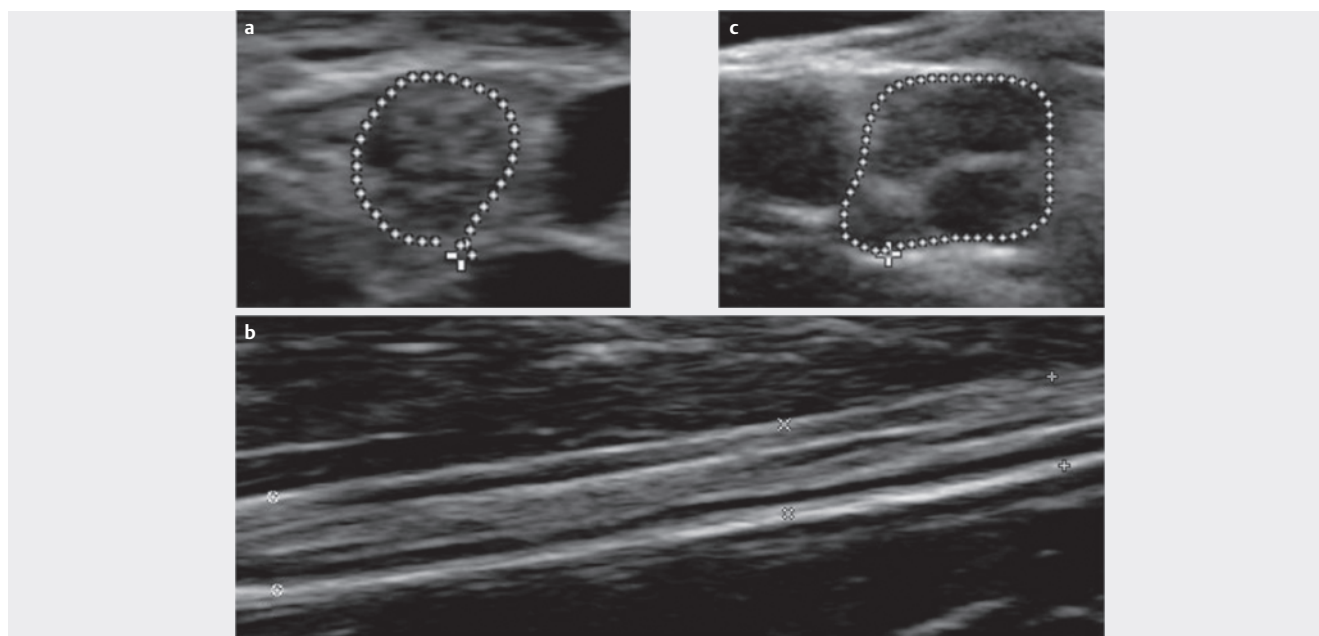
Der neuromuskuläre Ultraschall wird im B-Bild-Modus („Brightness“-Modus, zweidimensionales Bild mit Graustufen) unter Nutzung des Compound Imaging des jeweiligen Sonographiegerätes durchgeführt. Compound Imaging ermöglicht durch eine elektronische Steuerung der piezoelektrischen Elemente in der Schallsonde die Anschallung der Zielstruktur aus unterschiedlichen Winkeln [1]. Die Ultraschallwellen werden aufgrund des histologischen Feinbaus der peripheren Nerven und Muskeln in mehrere Richtungen reflektiert. Durch die Anschallung aus unterschiedlichen Winkeln gelangt ein größerer Teil der ansonsten verlorenen Reflexionen zur Schallsonde zurück und kann für die Bildgenerierung genutzt werden. Beim neuromuskulären Ultraschall wird eine hochauflösende Schallsonde verwendet, mindestens eine 10-MHz-Lineararray-Sonde, besser z. B. eine 18-MHz-Lineararray-Sonde und für tiefer liegende Strukturen zusätzlich eine 12-MHz-Lineararray-Sonde (z. B. zur Darstellung von N. tibialis und N. fibularis in der Fossa poplitea oder tiefer gelegenen Muskelanteilen) [2]. Zu beachten ist, dass bei Nutzung einer 10-MHz-Sonde nur grobe Aussagen über die Nervenmorphologie sowie die umgebenden Strukturen, nicht die feine Binnenstruktur, getroffen werden können. Zur Unterscheidung von Nerven und Gefäßen ist ergänzend die Darstellung von Flussgeschwindigkeit und Richtung mittels gepulster Doppler- und farbcodierter Duplex-Sonographie notwendig. Hierbei muss entweder die Puls-Repetitions-Frequenz an die zu erwarteten niedrigen Strö-

mungsgeschwindigkeiten in den zumeist venösen Blutgefäßen der Extremitäten angepasst oder der Power-Doppler zur Farbcodierung gewählt werden. Durch Verwendung eines Presets für neuromuskuläre Bildgebung können die optimalen Einstellungen konstant gehalten werden. Während der Untersuchung müssen die Bild-Tiefe und die Fokus-Position auf die zu untersuchende Struktur eingestellt und stets an die Lage der Nerven und Muskeln angepasst werden. Die B-Bild-Verstärkung und die tiefenabhängige Verstärkung können zur Bildoptimierung mit gleichmäßiger Helligkeit angepasst werden, dies verhindert jedoch die Beurteilung der Echogenität.

Nerven und Muskeln reflektieren die Ultraschallwellen aus verschiedenen Einschallwinkeln unterschiedlich, so dass das sonographische Bild in der Echogenität variiert (Anisotropie). Die beste Darstellung gelingt aus einem orthograden Einschallwinkel, da die Ultraschallwellen hierbei am stärksten reflektiert werden. Um eine artifizielle Anisotropie oder Deformitäten zu vermeiden, muss die Sonde daher während der Untersuchung in einer neutralen Position ohne Ausübung von zusätzlichem Druck senkrecht zu den untersuchten Strukturen gehalten werden [2].

Sonomorphologie gesunder und kranker Nerven und Muskeln

Im gesunden Nerven lassen sich echoarme einzelne Faszikelbündel und das echoreichere Peri- und Epineurium sonographisch darstellen. Im Querschnitt ähnelt der Nerv einer Honigwaben-artigen, rundlich-ovalen Struktur mit mehreren kleinen rundlichen echoarmen Faszikelbündel (► **Abb. 1a**). Im Längsschnitt erscheint er ähnlich wie eine kabelartige Struktur (► **Abb. 1b**). Die Zahl der Faszikelbündel nimmt von proximal nach distal zu [3]. Im Querschnitt des B-Bildes wird die Messung der Nervenquerschnittsfläche (Cross



► **Abb. 1** Nervenultraschall-Bilder. **a** – Gesunder Nerv im B-Bild-Querschnitt als Honigwaben-artige, rundlich-ovale Struktur mit mehreren kleinen rundlichen echoarmen Faszikelbündeln begrenzt vom hyperechogenen Epineurium. **b** – Gesunder Nerv im B-Bild-Längsschnitt mit kabelartiger Struktur. **c** – Vergrößerter Nervenabschnitt des N. medianus am Oberarm bei CIDP mit einzelnen vergrößerten Faszikelbündeln innerhalb des Nerven.

Sectional Area, CSA) vorgenommen, für die inzwischen vielfach standardisierte Messpunkte und Referenzwerte publiziert wurden [4]. Die CSA wird durch Umfahren des Nervens innerhalb des hyperechogenen Epineuriums gemessen [2]. In den letzten Jahren hat auch die Betrachtung der Nervenechogenität an Bedeutung gewonnen. Allgemein treten vergrößerte und hypoechogen veränderte Nerven bei De- und Remyelinisierung sowie bei Inflammation und Ödem auf, während eher kleine und hyperechogene Nerven für fibrösen Umbau sprechen. Neben der Betrachtung von CSA und Echogenität ist die dynamische Untersuchung z. B. des N. ulnaris beim Sulcus ulnaris Syndrom in verschiedenen Flexions- und Extensionsstellungen des Ellenbogens sinnvoll. Weitere Parameter wie Vaskularisierung und Elastizität (Elastographie) können analysiert werden, die klinische Bedeutung dieser Parameter ist bislang jedoch unklar [2].

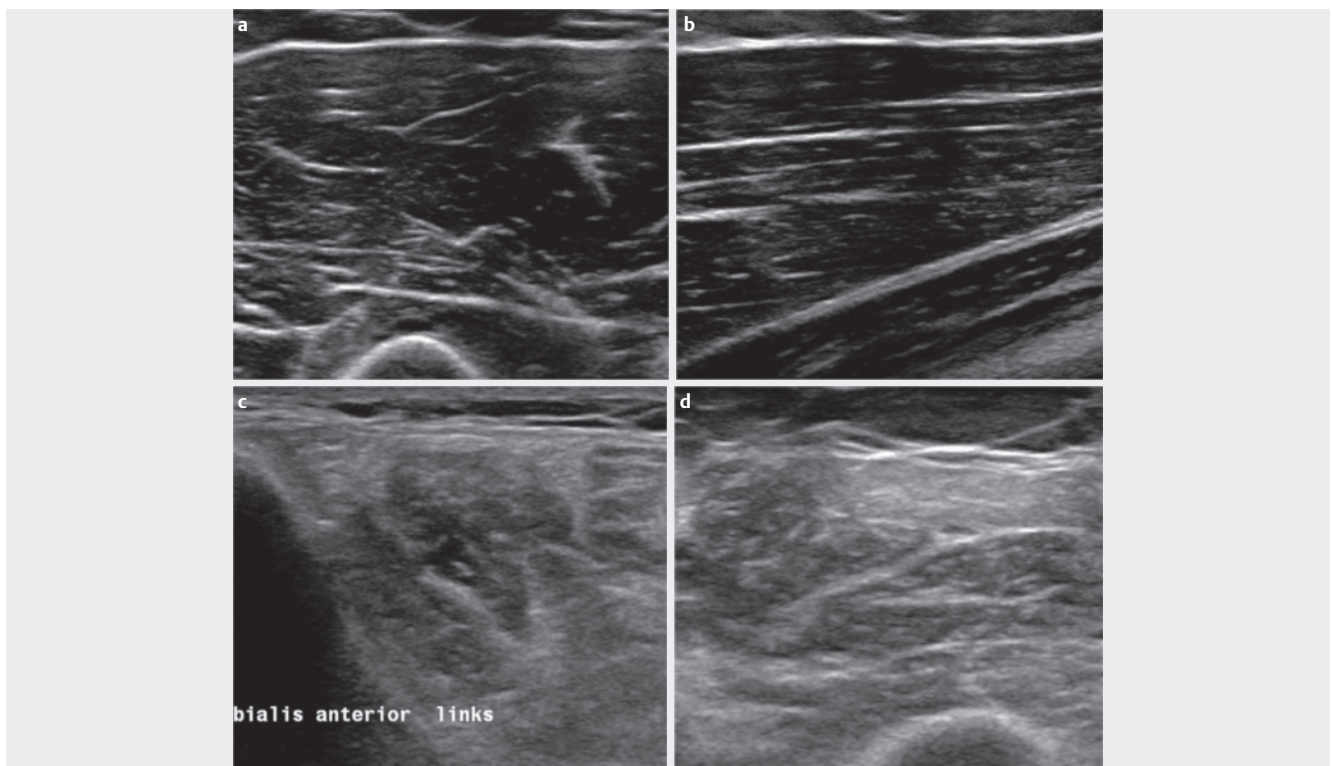
Im gesunden Muskel sind analog die Muskelfasern echoarm und das peri- und epimysiale Bindegewebe echoreich, wodurch im Querschnitt eine typische „sternenhimmelartige“ Erscheinung (► **Abb. 2a**) entsteht. Im Längsschnitt ergibt sich eine Darstellung je nach individuellem Aufbau der Muskeln, z. B. ein Fischgrätenmuster beim M. triceps brachii (► **Abb. 2b**). Muskelgewebe ist stark anisotrop, sodass sich das Aussehen durch Neigung des Schallkopfs stark verändert. Dieser Effekt ist noch stärker ausgeprägt als bei Nervengewebe. Ähnlich wie beim Nervenultraschall sind die wesentlichen Parameter zur Beurteilung die Muskeldicke (z. B. gemessen als Diameter oder CSA), die Echogenität (z. B. qualitativ anhand

des Heckmatt Score [5] von 1 (normal) bis 4 (stark hyperechogen mit aufgehobenem Knochenecho) sowie in der dynamischen Untersuchung spontane Muskelbewegungen wie Faszikulationen. Bei neurogenen oder myogenen Schädigungen verändert sich die Echogenität durch fettigen oder bindegewebigen Umbau der echoarmen Muskelfasern zu einem echoreicheren Gewebe, wobei hier unterschiedliche Schädigungsmuster je nach Erkrankung auftreten.

Zur reliablen Anwendung des neuromuskulären Ultraschalls ist eine gute Standardisierung anhand von Untersuchungsprotokollen sowie eine Sicherstellung einer guten Intra- und Interraterreliabilität in jedem Ultraschalllabor notwendig, welche durch eine entsprechende Ausbildung erreicht werden kann [2].

Kompressionssyndrome

Chronische Irritationen und Druckschädigungen der Nerven, die innerhalb anatomischer Engpässe und fibroosärer Kanäle auftreten, werden als nervale Kompressionssyndrome bezeichnet. Am häufigsten sind in der Klinik das Karpal- und Kubitaltunnelsyndrom (KTS, CuTS) zu finden. Seltener treten dagegen Syndrome auf, denen eine Kompression des N. profundus des N. radialis (Supinatorlogensyndrom, Frohse-Syndrom) oder des N. superficialis des N. radialis (Cheiralgie, Wartenberg-Syndrom) zugrunde liegt; weitere seltene Kompressionssyndrome sind das Loge-de-Gyon-Syndrom (distaler N. ulnaris), die Meralgia parästhetica (N. cutaneus femoris lateralis), die N.-peroneus-Kompression am Fibulaköpf-



► **Abb. 2** Muskelultraschall-Bilder. **a** – Gesunder Muskel im B-Bild-Querschnitt mit echoarmen Muskelfasern und echoreichem Peri- und Epimysium, typische „sternenhimmelartige“ Erscheinung. **b** – Gesunder M. triceps brachii im B-Bild-Längsschnitt mit einer Struktur wie ein Fischgrätenmuster. **c** – Inhomogen „mottenfraßartig“ veränderte Muskelstruktur nach langjähriger CIDP, typisch sind normale hypoechogene Muskelfasern neben Gewebe mit erhöhter Echogenität infolge chronischer Denervation und Fibrose. **d** – Poly-Myositis mit hyperechogene verwaschener Muskelstruktur, trotz erhöhter Echogenität erscheinen die tief liegenden knöchernen Strukturen erhalten („see through Echogenität“).

chen sowie das Tarsaltunnelsyndrom (N. tibialis) [6]. Mittels Nervenultraschall ist die Untersuchung aller genannten Kompressionssyndrome möglich.

Das Kiloh-Nevin-Syndrom, als dessen Hauptursache lange eine lokale muskuläre, vaskuläre oder durch Osteophyten bedingte Kompression des N. interosseus anterior des N. medianus am Unterarm angenommen wurde, ist gemäß neuerer Bildgebungsstudien häufig mit einer weiter proximal gelegenen partiellen bzw. faszikulären N.-medianus-Läsion am Oberarm assoziiert [7, 8]. Diese proximale Läsion ist meist entzündlich, z. B. im Rahmen einer neuralgischen Schulteramyotrophie [9]. Klinisch lässt sich die nervale Kompression durch einen langsamen Verlauf von einer Entzündung häufig anhand deren spontan-akutem Eintreten mit Schmerzen und raschen Paresen differenzieren. Bei proximaler Nervenläsion können sich Konstriktionen mit Schwellungen/Kalibersprüngen und z.T. auch Torsionen der dem N. interosseus anterior zuzuordnenden Medianus-Faszikel am Oberarm finden. In diesen Fällen muss eine operative Versorgung, z. B. in Form einer Endoneurolyse, in Betracht gezogen werden [9]. Folglich sollte die nervenultraschallische Untersuchung - insbesondere im Fall einer klinischen Läsion des N. interosseus anterior - den N. medianus immer in seiner gesamten Länge erfassen.

Sonographisch ist die chronische Kompression an der Kompressionsstelle selbst mit einer Verringerung der CSA und proximal sowie distal der Kompressionsstelle mit einer vergrößerten CSA (fokales Nervenödem) assoziiert (► **Abb. 3a+b**). Es zeigt sich ein Verlust der Faszikelstruktur und ein echoarmer Nerv.

Für das KTS und CuTS sind bereits feste Grenzwerte für die CSA sowie für den Quotienten aus CSA an der Kompressionsstelle zur CSA proximal der Kompressionsstelle etabliert [10, 11]. Zusätzlich wird die dynamische Ultraschalluntersuchung eingesetzt, um eine typische verminderte nervale Mobilität und Deformierbarkeit bei Kompression sowie die Verlagerung des N. ulnaris über den Epicondylus medialis bei Flexion im Ellenbogengelenk ((Sub)Luxation) als sekundäre Ursache einer Ulnarisneuropathie am Ellenbogen zu detektieren. Proximal der Nervenkompression liegt zudem ein erhöhter mikrovaskulärer Blutfluss intranervaler und peri-/epineuraler Gefäße vor [12].

Der erfahrene Untersucher ist in der Regel relativ problemlos in der Lage sonographisch ein nervales Kompressionssyndrom zu diagnostizieren.

Gegenüber der Elektrophysiologie hat die Nervenultraschalluntersuchung den Vorteil, dass sie anatomische Varianten der Kompressionsneuropathien erkennen und zur genauen Aufklärung der zugrundeliegenden Ursachen beitragen kann (z. B. eine hohe nervale Teilung oder eine persistierende A. mediana bei N.-medianus-Kompression) [13, 14]. Ebenso können Ganglienzysten, andere Raumfor-

derungen, Knochen oder Neoplasien direkte sekundäre Kompressionsursachen darstellen (► **Abb. 3c**), deren Funde gegen eine konservativ-abwartende Versorgung des Kompressionssyndroms sprechen und eine direkte Operationsindikation darstellen würden.

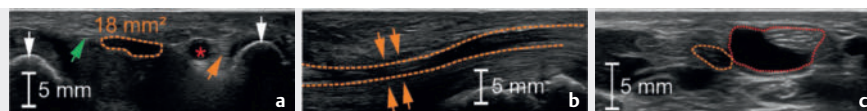
Eine der wichtigsten Indikationen der Nervenultraschalluntersuchung liegt in der bildgebenden Ergebniskontrolle nach operativer oder interventioneller Versorgung der Nervenkompression. Nach erfolgreicher Operation kommt es zu einer Rückbildung, wenn auch nicht vollständigen Normalisierung, der CSA-Vergrößerung [15]. Ein häufiger postoperativer Fund bei klinisch nicht gebesserter Symptomatik nach KTS-Operation ist eine zu weit proximale Spaltung des Retinaculum flexorum oder eine zusätzliche distale Kompression des N. medianus („Zweit-Stenose“).

Polyneuropathien

Polyneuropathien sind die häufigsten Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Sie treten in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 5–8 %, bei über 55-jährigen Personen mit einer Prävalenz von bis zu 13 % auf [16]. Nach klinischer und elektrophysiologischer Diagnosestellung einer Polyneuropathie kann der neuromuskuläre Ultraschall über die Erkennung von typischen sonographischen Mustern bei bestimmten Polyneuropathien dazu beitragen, die Genese der Polyneuropathie zu identifizieren, wenn die laborchemische und liquorchemische Abklärung keine eindeutige Ursache erkennen lassen. Außerdem kann der neuromuskuläre Ultraschall bei einigen Polyneuropathien als Verlaufsuntersuchung eingesetzt werden.

Autoimmune Neuropathien

Die häufigste chronisch autoimmune Polyneuropathie ist die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP). Bei dieser bilden sich die Nerven im Ultraschall ebenfalls durch Schwellung, veränderte Echogenität und veränderte Faszikelstruktur ab. Der Nutzen des Ultraschalls zur Abgrenzung der CIDP von anderen Polyneuropathien wurde in den letzten Jahren durch einige Veröffentlichungen belegt und hat dazu geführt, dass in den 2021 revidierten Diagnosekriterien der CIDP der Nervenultraschall als ergänzende Untersuchungsmethode für eine mögliche CIDP aufgenommen wurde [17]. Die EFNS/PNS Kriterien führen Vergrößerungen von mindestens zwei Stellen des proximalen N. medianus und/oder des Plexus brachialis als typisch für die CIDP auf, wobei diese Beschreibung nur von einer Arbeitsgruppe vorgestellt wurde [17]. Die Vergrößerungen finden sich jedoch typischerweise auch in anderen Nerven und Nervenabschnitten, wie von mehreren Gruppen beschrieben [18, 19]. Kennzeichnend für die CIDP ist, dass die Nervenvergrößerungen nicht wie bei den hereditären



► **Abb. 3** Nervale Kompressionssyndrome. Dargestellt ist die Kompression des N. medianus innerhalb des Karpaltunnels (**a** Querschnitt; **b** Längsschnitt; in **b** ist die nervale Kompression mittels orangener Pfeile markiert) mit nervalem Ödem distal und proximal der Kompressionsstelle. Das nervale Ödem lässt sich anhand einer vergrößerten Nervenquerschnittsfläche erfassen (dargestellt mittels orange gestrichelter Linie in **a**, hier 18 mm²). Nervenquerschnittsfläche in **c** orange gestrichelt umrandet, direkt angrenzende Ganglienzyste rot gepunktet. Symbole in **a**: weiße Pfeile: links Os pisiforme, rechts Os trapezium; orangener Pfeil: N. ulnaris; roter Stern: A. ulnaris; grüner Pfeil: Retinaculum flexorum.

Polyneuropathien generalisiert und homogen auftreten, sondern dass einzelne Nervensegmente außerhalb von Kompressionsstellen vergrößert erscheinen, während weitere Segmente unauffällig erscheinen. Hierbei können nicht nur ganze Nervensegmente, sondern auch einzelne Faszikelbündel innerhalb eines Nervenabschnitts neben morphologisch normalen Faszikelbündeln vorkommen (► **Abb. 1c**). Diese Inhomogenitäten können über Homogenitätsscores oder die ‚intranerve CSA variability‘ abgebildet werden [20, 21]. Im Krankheitsverlauf können sich Nervenvergrößerungen und Inhomogenitäten in der Nervenlänge bei erfolgreicher Behandlung zurückbilden [22]. Als Ausdruck eines entzündlichen Ödems stellen sich die vergrößerten Nerven und Faszikel oft hypoechogen dar. Bei Patienten mit progredienter Erkrankung und schwerem sekundärem axonalem Schaden findet man hingegen gelegentlich eher kleine hyperechogene Nerven, die als Ausdruck eines narbig-fibrösen Umbaus angesehen werden [3].

Bei einigen Patienten mit CIDP finden sich extreme Nervenvergrößerungen, sogenannte ‚giant nerves‘ [23], welche über Jahre persistieren. Die klinische Bedeutung dieser bleibt bislang jedoch unklar und könnte am ehesten Ausdruck der entzündlichen Demyelinisierung/Remyelinisierung sein.

Bei der CIDP-Variante der Multifokalen erworbenen demyelinisierenden sensorischen und motorischen Neuropathie (MADSAM, auch Lewis Sumner Syndrom) zeigen sich im Nervenultraschall prinzipiell ähnliche Veränderungen wie bei der CIDP, jedoch erscheinen die Nerven- und Faszikelschwellungen noch stärker fokal. Dennoch finden sich morphologische Veränderungen bei der MADSAM nicht nur in den klinisch und elektrophysiologisch betroffenen Nerven, z. B. an Stellen mit Leitungsblöcken, sondern auch in klinisch asymptomatischen Nerven oder Extremitäten [24]. Die Erkennung unterschiedlicher sonographischer Muster (z. B. generalisierte CSA-Vergrößerungen bei der CIDP vs. multifokale Vergrößerungen bei der MADSAM) kann wahrscheinlich zur Zuordnung verschiedener CIDP-Varianten genutzt werden [21].

Bei weiteren Unterformen autoimmunologischer Polyneuropathien wie den Paranodopathien oder auch dem POEMS Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Hautveränderungen) sind in Fallberichten und Fallserien teilweise leicht vergrößerte Nervenabschnitte aber auch vergrößerte Nerven an typischen Kompressionspunkten beschrieben. Insgesamt sind die Studien bei diesen Erkrankungen nicht ausreichend, um eine diagnostische Empfehlung abzugeben.

Bei der häufigsten akuten autoimmunen Polyneuropathie, dem Guillain Barré Syndrom (GBS) zeigen sich häufig Schwellungen der zervikalen Nervenwurzeln und der proximalen Nervenabschnitte, während distale Segmente und z. B. der N. suralis im Gegensatz zur CIDP nicht morphologisch auffällig sind [25]. Bei vegetativer klinischer Beteiligung kann die Untersuchung des N. vagus pathologisch sein [26].

Hereditäre Neuropathien

Die Sonographie kann bei hereditären Polyneuropathien in einigen Fragestellungen, z. B. zur Abgrenzung einer autoimmun-entzündlichen Genese, als Ergänzung zur Elektrophysiologie sinnvoll sein, auch wenn die Diagnose einer hereditären Polyneuropathie primär klinisch und elektrophysiologisch eingegrenzt und durch genetische Diagnostik bestätigt wird.

Bei der demyelinisierenden Form der hereditären motorisch-sensiblen Neuropathie (HMSN), Morbus Charcot-Marie-Tooth (CMT) Typ Ia, zeigt sich in allen Nervenabschnitten eine generalisierte und homogen vergrößerte CSA, was einer gleichmäßigen chronischen De- und Remyelinisierung des gesamten Nervs entspricht. Im Krankheitsverlauf über 5 Jahre erscheinen diese CSA Vergrößerungen bei der CMT I im Wesentlichen konstant [27]. Veränderungen der Echogenität in Richtung hypoechogener Nerven wurden bei der CMT I beschrieben [27]. Bei den anderen Subtypen der CMT sind die Nerven in etwas geringerer Ausprägung als bei der CMT Ia vergrößert [28]. Bei der hereditären motorischen Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP) entstehen im Gegensatz zu den übrigen hereditären Neuropathien die Nervenvergrößerungen nicht generalisiert, sondern an typischen mechanischen Kompressions- und Reibungsstellen, wie am Karpaltunnel, Sulcus ulnaris und Fibulaköpfchen [28].

Andere Polyneuropathien

Die Kenntnisse über die morphologischen Veränderungen bei anderen Neuropathien wie axonalen Formen (z. B. toxischer oder idiopathischer Genese) und auch der diabetischen Neuropathie sind bislang begrenzt. Bei axonalen Polyneuropathien treten normale bis leicht vergrößerte Nervenkaliber auf, wobei Vergrößerungen insbesondere an Kompressionsstellen beobachtet werden [29]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Nervenultraschall bei axonalen Polyneuropathien potenziell erhöhte Anfälligkeit für Druckschäden detektieren kann.

Weiterhin gibt es Literatur, die den Einsatz des Nervenultraschalls bei der Beurteilung anderer generalisierter oder multifokaler Neuropathien einschließlich Lepra, vaskulitischer Neuropathie und Sarkoidose beschreibt [30–32].

Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Polyneuropathien müssen Untersuchungsprotokolle bei Polyneuropathie-Patienten die Messung der CSA in möglichst vielen proximalen und distalen Abschnitten der peripheren Nerven beinhalten. Hierzu wurden verschiedene Untersuchungsprotokolle und Scores für die vereinfachte Auswertung von mehreren Arbeitsgruppen entwickelt, um die Ergebnisse zusammenzufassen [33].

Muskelultraschall bei Polyneuropathien

Neurogene Störungen hinterlassen ein Erscheinungsbild im Muskelultraschall, das von der Schwere des axonalen Schadens, der Dauer und dem Fortschreiten der Störung sowie der Reinnervation abhängt [34]. Nach leichten axonalen Schäden mit vollständiger Erholung finden sich unauffällige Muskeln. Bei langjähriger, chronischer und progressiver Neuropathie kommt es zu einer „mottenfraßartig“ veränderten Struktur, welche aus hypoechogenen Bereichen mit verbliebenen oft vergrößerten motorischen Einheiten, neben Gewebe mit erhöhter Echogenität infolge chronischer Denervation und Fibrose besteht (► **Abb. 2c**). Dies tritt z. B. bei Motoneuronenerkrankungen und schweren chronischen Radikulopathien auf, kann aber auch bei Immunneuropathien wie der CIDP infolge eines sekundären axonalen Schadens erscheinen [35]. Das Muster der Muskelbeteiligung im Ultraschall kann verwendet werden, um die zugrundeliegende neurogene Schädigung z. B. einer Mononeuropathie oder Radikulopathie zu beurteilen.

In der dynamischen Untersuchung können neurogene Faszikulationen bei Polyneuropathien im Ultraschall beobachtet werden, deren Bedeutung klinisch noch nicht geklärt ist. Diese könnten jedoch in longitudinalen Beobachtungen einen prognostischen Krankheitswert haben [35].

Multifokal Motorische Neuropathie vs. Amyotrophe Lateralsklerose

Insbesondere in frühen Krankheitsstadien oder bei atypischen Verläufen ist die Diagnose und Differentialdiagnose der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) eine große Herausforderung [36, 37], mit z.T. initialen Fehldiagnosen, die eine inadäquate oder verspätete Behandlung therapierbarer Differentialdiagnosen, z. B. der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN), nach sich ziehen können [38, 39].

In den letzten Jahren haben zahlreiche Studien die Wertigkeit der Nervensonographie als diagnostischen Marker für die ALS untersucht (zur Übersicht siehe [40]). Die Mehrheit dieser Arbeiten zeigt dabei eine Atrophie der CSA bei ALS im Vergleich zu gesunden Kontrollen, v. a. der Nerven und Nervenwurzeln der oberen Extremität (► **Abb. 4a+b**). Es werden keine konsistenten Korrelationen zum klinischen Phänotyp und dem Krankheitsverlauf gefunden. Die Wertigkeit der Ergebnisse wird durch die hohe Varianz der Nervenquerschnitte bei ALS mit deutlichen Überlappungen in den Normbereich geschmälert, die aktuell keine Diagnosestellung anhand von Einzelfällen mittels Nervenultraschall zulässt.

Ein neuer interessanter Ansatz ist die Untersuchung nervaler Texturstörungen bei ALS, die in ersten Arbeiten einen Kontrastverlust, insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf, bei den Patienten zeigen [41].

Einen echten klinischen Mehrwert mit Relevanz für den diagnostischen Alltag zeigen die Studien, die sonographisch die CSA bei ALS-Patienten im Vergleich zu autoimmunen Polyneuropathien, insbesondere der MMN oder der CIDP, untersucht haben. Alle Arbeiten demonstrieren dabei einheitlich, dass MMN- oder CIDP- im Vergleich zu ALS-Patienten multifokal signifikant größere Nerven und Nervenwurzeln aufweisen, auch in Segmenten ohne Leitungsblöcke (zur Übersicht siehe [40]) (► **Abb. 4c**).

Einige Arbeitsgruppen schlagen bereits standardisierte sonographische Protokolle mit definierten Messorten und Punktesystemen für die Differentialdiagnose zwischen ALS und MMN vor [42, 43]. Einheitliche Ansätze und multizentrische Validierungen hierfür sind allerdings noch ausstehend.

Erwähnenswert ist die Beschreibung von einzelnen ALS-Patienten mit leicht oberhalb der Norm vergrößerten CSA-Werten. Als Ursache hierfür wird eine periphere (Begleit)Inflammation disku-

tiert, ein Aspekt, der prospektiv und multizentrisch tiefgreifender untersucht werden muss [44].

Muskelerkrankungen

Muskeldystrophien

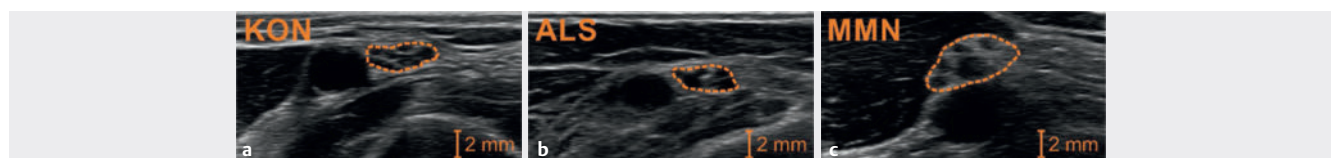
Bei den Muskeldystrophien wie der Muskeldystrophie Duchenne und Becker sowie Gliedergürtelmuskeldystrophien entsteht durch den ubiquitären fettig-fibrösen Umbau eine homogen feinkörnig und milchglasartig gesteigerte Echogenität [45]. Hierdurch sind einzelne Muskeln sowie tiefer liegende Knochenstrukturen teilweise gar nicht mehr abgrenzbar. Ähnliche Veränderungen wurden auch bei Patienten mit myotoner Dystrophie Typ I und II berichtet [46, 47]. Diese Echogenitätsveränderungen können bei Muskeldystrophien als Verlaufsparameter verwendet werden, da gezeigt wurde, dass sie mit dem klinischen Verlauf korrelieren [48].

Inflammatorische Myopathien

Das am häufigsten beschriebene und klinische genutzte bildmorphologische Verfahren bei Myositiden ist das Muskel-MRT, welches entzündliches Ödem, fettigen Umbau, deren Ausprägung und Verteilungsmuster sowie Verlauf darstellen kann. Der neuromuskuläre Ultraschall bietet hierzu eine beliebig oft durch den Neurologen selbst wiederholbare Untersuchung mit ähnlichen Möglichkeiten.

Bei akuten Myositiden findet sich sonographisch aufgrund der Entzündung eine hyperechogene Muskulatur mit verwaschener Muskelstruktur mit normaler oder bei Ödem leicht vergrößerter Muskeldicke [45, 49]. Trotz erhöhter Echogenität erscheinen die tief liegenden knöchernen Strukturen erhalten („see through Echogenität“, ► **Abb. 2d**), im Gegensatz zu den oben beschriebenen Dystrophien oder bei fortgeschrittenen Stadien der Myositis mit bereits eingetretener Gewebeerstörung und Fibrose, bei denen die knöchernen Strukturen verwaschen oder nicht mehr abgrenzbar sind [50]. Zudem erscheint in der Akutphase das subkutane Fettgewebe echoreich. Diese akuten Veränderungen sind bei adäquater Behandlung reversibel.

Anhand des Befallsmusters kann zwischen verschiedenen Myositiden unterschieden werden. So zeigt sich bei der Einschlusskörpermyositis der M. flexor digitorum profundus hyperechogen bei gleichzeitig fehlenden Veränderungen des M. carpi ulnaris, während bei Dermatomyositis und Polymyositis die Muskeln typischerweise gleichmäßig betroffen sind [51]. Bei der Dermatomyositis können subkutane und intramuskuläre Verkalkungen auftreten, welche als stark echogene Strukturen mit einem Schallschatten sichtbar sind [45].



► **Abb. 4** Hochauflösende Ultraschalldarstellung der peripheren Nerven bei Kontrollen, ALS und MMN. Darstellung des N. medianus im Oberarm bei Kontrollen (KON), amyotropher Lateralsklerose (ALS) und multifokaler motorischer Neuropathie (MMN). Bemerkenswert ist die kleinere Nervenquerschnittsfläche bei ALS (7 mm²) im Vergleich zu KON (11 mm²) und MMN (17 mm²).

Andere Myopathien

Beim Morbus Pompe im Erwachsenenalter zeigt sich ein Muster mit erhöhter Echogenität des M. vastus intermedius und des M. biceps brachii unter Aussparung des M. rectus femoris und M. triceps brachii [52]. Bei mitochondrialen Myopathien kann ein gänzlich unauffälliger Muskelultraschallbefund auftreten [45]. Weitere Berichte finden sich über die erhöhte Muskelechogenität und Muskelatrophie bei Patienten mit Critical-illness-Myopathie [53].

FAZIT

Der neuromuskuläre Ultraschall ist inzwischen fester Bestandteil in der neurologischen Diagnostik und Differentialdiagnostik. Zunehmende Standardisierungen der Technik fördern deren inzwischen weit verbreiteten Einsatz. Im klinischen Alltag wird der Ultraschall in der Diagnostik und Differentialdiagnostik sowie Verlaufskontrolle traumatischer Nervenläsionen, sekundärer und dynamischer nervaler Kompressions syndrome, hereditärer und akuter sowie chronisch autoimmuner Polyneuropathien, Motoneuron- und Muskelerkrankungen verwendet. Kompressions syndrome zeigen im Nervenultraschall ein homogenes Muster mit einem nervalen Ödem distal und proximal des Nervenengpasses. Der Ultraschall ist hier besonders wertvoll im Hinblick auf die Detektion sekundärer und dynamischer Kompressionsursachen und liefert in dem Sinne wichtige Informationen für die Notwendigkeit einer operativen Versorgung. Der nerval Ultraschall spielt des Weiteren eine Rolle in der oftmals initial schwierigen Differentialdiagnose akuter und chronischer autoimmunvermittelter Polyneuropathien. Er kann letztere von Unterformen der hereditären Neuropathien anhand der Art und des segmentalen bzw. homogenen Musters der nervalen Querschnittsvergrößerungen unterscheiden helfen. Auch die Abgrenzung von Motoneuronerkrankungen gegenüber Polyneuropathien gelingt anhand der nervalen Querschnitte, die bei Letzteren im Vergleich segmental vergrößert sind. Der Muskelultraschall hilft additiv bei der Polyneuropathie- und Motoneuronrondiagnostik sowie bei der von primären Muskelerkrankungen. Hierbei spielen unterschiedliche Maße wie Echogenität, Bewegung und Dicke die entscheidende Rolle. In den nächsten Jahren ist eine weitere Zunahme des Einsatzes des neuromuskulären Ultraschalls im klinischen Alltag sowie dessen fortwährende zunehmende interdisziplinäre Verbreitung zu erwarten.

Interessenkonflikt

Stefanie Schreiber erklärt, dass für sie keine Interessenskonflikte bestehen. Kalliopi Pitarokoili received travel grants and speakers' honoraria from Biogen Idec and Bayer Schering, Novartis and Grifols, all not related to this manuscript. Participation in Celgene advisory boards. Anna Lena Fisse owns shares of Fresenius SE & Co., Gilead Sciences, Medtronic PLC and Novartis, all not related to this manuscript.

Literatur

- [1] Entekin RR, Porter BA, Sillesen HH et al. Real-time spatial compound imaging: Application to breast, vascular, and musculoskeletal ultrasound. *Semin Ultrasound CT MRI* 2001; 22: 50–64. doi:10.1016/s0887-2171(01)90018-6
- [2] Carroll AS, Simon NG. Current and future applications of ultrasound imaging in peripheral nerve disorders. *World J Radiology* 2020; 12: 101–129. doi:10.4329/wjr.v12.i6.101
- [3] Gamber D, Motte J, Kerasnoudis A et al. High-Resolution Nerve Ultrasound to Assess Nerve Echogenicity, Fascicular Count, and Cross-Sectional Area Using Semiautomated Analysis. *J Neuroimaging* 2020; 30: 493–502. doi:10.1111/jon.12717
- [4] Fisse AL, Katsanos AH, Gold R et al. Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: a systematic review and meta-analysis – Part I: Upper extremity nerves. *Eur J Neurol* 2021; 28: 1684–1691. doi:10.1111/ene.14759
- [5] Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Muscle Disease. *J Pediatr* 1982; 101: 656–660. doi:10.1016/s0022-3476(82)80286-2
- [6] Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C. Carpal and Cubital Tunnel and Other, Rarer Nerve Compression Syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 14–26. doi:10.3238/arztebl.2015.0014
- [7] Pham M, Bäumer P, Meinck H-M et al. Anterior interosseous nerve syndrome Fascicular motor lesions of median nerve trunk. *Neurology* 2014; 82: 598–606. doi:10.1212/wnl.0000000000000128
- [8] Poetschke J, Schwarz D, Kremer T et al. [Lesions of the anterior interosseous nerve: differentiating between compression neuropathy and neuritis]. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chir Organ Der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Fur Handchirurgie Organ Der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Fur Mikrochirurgie Der Peripher Nerven Und Gefasse Organ Der V* 2021; 53: 31–39. doi:10.1055/a-1349-4989
- [9] Arányi Z, Csillik A, Dévay K et al. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: Enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve* 2015; 52: 503–511. doi:10.1002/mus.24615
- [10] Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC et al. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1353–1357. doi:10.1016/j.clinph.2008.01.101
- [11] Gruber H, Glodny B, Peer S. The Validity of Ultrasonographic Assessment in Cubital Tunnel Syndrome: The Value of a Cubital-to-Humeral Nerve Area Ratio (CHR) Combined with Morphologic Features. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 376–382. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2009.09.008
- [12] Karahan AY, Arslan S, Ordahan B et al. Superb Microvascular Imaging of the Median Nerve in Carpal Tunnel Syndrome: An Electrodiagnostic and Ultrasonographic Study. *J Ultras Med* 2018; 37: 2855–2861. doi:10.1002/jum.14645
- [13] Presazzi A, Bortolotto C, Zacchino M et al. Carpal tunnel: Normal anatomy, anatomical variants and ultrasound technique. *J Ultrasound* 2011; 14: 40–46. doi:10.1016/j.jus.2011.01.006
- [14] Schelle T. Methodik und was kann die Nervenultraschall. *Klin Neurophysiol* 2015; 46: 79–89. doi:10.1055/s-0035-1549945
- [15] Ng AWH, Griffith JF, Tsoi C et al. Ultrasonography Findings of the Carpal Tunnel after Endoscopic Carpal Tunnel Release for Carpal Tunnel Syndrome. *Korean J Radiol* 2021; 22: 1132–1141. doi:10.3348/kjr.2020.1039
- [16] Hanewinkel R, Drenthen J, Oijen van M et al. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016; 87: 1892–1898. doi:10.1212/wnl.0000000000003293

- [17] Bergh den PYKV, Doorn PA, Hadden RDM et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021; 1–27. doi:10.1111/jns.12455
- [18] Grimm A, Oertl H, Auffenberg E et al. Differentiation Between Guillain-Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy – a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. *Neurotherapeutics* 2019; 10: 435–10. doi:10.1007/s13311-019-00716-5
- [19] Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V et al. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 635–641. doi:10.1016/j.clinph.2013.08.014
- [20] Padua L, Martinoli C, Pazzaglia C et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: New ultrasound measures. *Muscle Nerve* 2012; 45: 730–733. doi:10.1002/mus.23252
- [21] Grimm A, Vittore D, Schubert V et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2618–2624. doi:10.1016/j.clinph.2016.04.009
- [22] Fisse AL, Pitarokoili K, Trampe N et al. Clinical, Sonographic, and Electrophysiologic Longitudinal Features of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neuroimaging* 2018; 29: 223–232. doi:10.1111/jon.12579
- [23] Grimm A, Schubert V, Axer H et al. Giant nerves in chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2016; 55: 285–289. doi:10.1002/mus.25272
- [24] Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V et al. Multifocal motor neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19: 165–174. doi:10.1111/jns5.12037
- [25] Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Gold R et al. Bochum ultrasound score allows distinction of chronic inflammatory from multifocal acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci* 2015; 348: 211–215. doi:10.1016/j.jns.2014.12.010
- [26] Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19: 234–241. doi:10.1111/jns.12091
- [27] Kojima Y, Noto Y, Tsuji Y et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: Longitudinal change in nerve ultrasound parameters. *Muscle Nerve* 2020; 62: 722–727. doi:10.1002/mus.27068
- [28] Schreiber S, Oldag A, Kornblum C et al. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve* 2013; 47: 385–395. doi:10.1002/mus.23681
- [29] Pitarokoili K, Kerasnoudis A, Behrendt V et al. Facing the diagnostic challenge: Nerve ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. *Muscle Nerve* 2016; 54: 18–24. doi:10.1002/mus.24981
- [30] Chen X, Zhang L, Huang M et al. Coexistence of Nerve Enlargement and Neuratrophy Detected by Ultrasonography in Leprosy Patients. *Clin Rep* 2018; 8: 7812. doi:10.1038/s41598-018-26085-1
- [31] Kitaoji T, Tsuji Y, Noto Y et al. Sonographic Nerve Enlargement in a Patient with Sarcoidosis. *Intern Med* 2021; 60: 1469–1473. doi:10.2169/internalmedicine.5921-20
- [32] Grimm A, Décard BF, Bischof A et al. Ultrasound of the peripheral nerves in systemic vasculitic neuropathies. *J Neurol Sci* 2014; 347: 44–49. doi:10.1016/j.jns.2014.09.017
- [33] Grimm A, Rattay TW, Winter N et al. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol* 2016; 264: 1–11. doi:10.1007/s00415-016-8305-y
- [34] Wijntjes J, Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle Nerve* 2021; 63: 455–466. doi:10.1002/mus.27081
- [35] Fisse AL, Fiegert S, Stoykova Z et al. Increased muscle echointensity correlates with clinical disability and muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2021. doi:10.1111/ene.14716
- [36] Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 53–57. doi:10.1080/17482960802521126
- [37] Johnsen B, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A et al. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: A multicentre study of inter-rater variation and sensitivity. *Clin Neurophysiol* 2019; 130: 307–314. doi:10.1016/j.clinph.2018.11.021
- [38] Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: III1–III5. doi:10.1007/bf03161081
- [39] Garg N, Park SB, Vucic S et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 474. doi:10.1136/jnnp-2016-313526
- [40] Schreiber S, Vielhaber S, Schreiber F et al. Peripheral Nerve Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 2315–2326. doi:10.1016/j.clinph.2020.03.026
- [41] Schreiber F, Garz C, Heinze H et al. Textural markers of ultrasonographic nerve alterations in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2020; 62: 601–610. doi:10.1002/mus.27043
- [42] Grimm A, Décard BF, Athanasopoulou I et al. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2015; 262: 870–880. doi:10.1007/s00415-015-7648-0
- [43] Loewenbrück KF, Werner R, Günther R et al. One nerve suffices: A clinically guided nerve ultrasound protocol for the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol* 2021; 268: 1495–1507. doi:10.1007/s00415-020-10323-6
- [44] Schreiber S, Schreiber F, Garz C et al. Toward in vivo determination of peripheral nervous system immune activity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2019; 59: 567–576. doi:10.1002/mus.26444
- [45] Pillen S, Boon A, Alfen van N. Muscle ultrasound. *Handb Clin Neurol* 2016; 136: 843–853. doi:10.1016/b978-0-444-53486-6.00042-9
- [46] Tieleman AA, Vinke A, Alfen van N et al. Skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2. A comparative muscle ultrasound study. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 492–499. doi:10.1016/j.nmd.2012.01.006
- [47] Takamatsu N, Sogawa K, Nodera H et al. Preferential changes of skeletal muscle echogenicity in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2017; 24: 366–373. doi:10.1111/ene.13212
- [48] Zaidman CM, Wu JS, Kapur K et al. Quantitative muscle ultrasound detects disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2017; 81: 633–640. doi:10.1002/ana.24904
- [49] Neves JS, Faria DS, Cerqueira M et al. Relevance of ultrasonography in assessing disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Int J Rheum Dis* 2018; 21: 233–239. doi:10.1111/1756-185x.13150
- [50] Zaidman CM, Alfen van N. Ultrasound in the Assessment of Myopathic Disorders. *J Clin Neurophysiol* 2016; 33: 103–111. doi:10.1097/wnp.0000000000000245
- [51] Noto Y, Shiga K, Tsuji Y et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus–flexor carpi ulnaris: A diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2014; 49: 745–748. doi:10.1002/mus.24056
- [52] Vill K, Schessl J, Teusch V et al. Muscle ultrasound in classic infantile and adult Pompe disease: A useful screening tool in adults but not in infants. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 120–126. doi:10.1016/j.nmd.2014.09.016
- [53] Grimm A, Teschner U, Porzelius C et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: 1–1. doi:10.1186/cc13050

Update Distale Myopathien

Distal Myopathies: An Update

Autoren

Torsten Kraya^{1,3}, Alexander Mensch¹, Stephan Zierz¹, Dietrich Stoevesandt², Steffen Nügel¹

Institute

- 1 Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)
- 2 Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)
- 3 Klinik für Neurologie, Klinikum St. Georg Leipzig gGmbH

Schlüsselwörter

distale Myopathie, Klassifikation, Diagnostik, Vorgehen

Key words

distal myopathy, classification, diagnosis, clinical approach

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 23–28

DOI 10.1055/a-1737-8273

ISSN 1434-0275

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Torsten Kraya, MSc
Klinik für Neurologie
Klinikum St. Georg Leipzig
Delitzscher Str. 141
04129 Leipzig
torsten.kraya@sanktgeorg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Distalen Myopathien umfassen eine Gruppe von genetisch determinierten Muskelerkrankungen bei denen Paresen und eine fortschreitende Atrophie der distalen Muskelgruppen im Vordergrund stehen. Der klinische Phänotyp, der Erkrankungsbeginn, der Vererbungsmodus sowie histologische Veränderungen helfen die einzelnen Formen zu differenzieren. Das klinische und genetische Spektrum ist allerdings heterogen. In den letzten Jahren hat durch die erweiterte genetische Diagnostik die Anzahl der nachgewiesenen Mutationen exponentiell zugenommen. Im folgenden Beitrag werden die Klassifikation, die klinischen Besonderheiten und die relevanten genetischen Aspekte dargestellt.

ABSTRACT

Distal myopathies comprise a group of genetically determined muscle diseases with paresis and progressive atrophy of distal muscles. The clinical phenotype, onset of disease, mode of inheritance, and histologic features help differentiate between the individual forms. The clinical and genetic spectrum is heterogeneous. In recent years, the number of detected mutations has increased exponentially thanks to advanced genetic diagnostics. This article describes the classification, clinical features and relevant genetic aspects of this group of disorders.

Einführung

Historisch wird die erste Beschreibung einer distalen Myopathie William Richard Gowers aus dem Jahre 1902 zugeschrieben [1]. Durch Lisa Welander erfolgte in ihrer Dissertation aus dem Jahre 1951 die Charakterisierung einer der größten Patientengruppen mit insgesamt 249 schwedischen Patienten aus 72 Familien [2]. Diese Entität wurde folglich nach ihr als “Distale Myopathie Typ Welander” benannt. Auch in der Folge wurden weitere Formen der distalen Myopathie nach den Erstbeschreibern bezeichnet. Der erste zugrundeliegende Gendefekt dieser Gruppe wurde 1998 für die Distale Myopathie Typ Miyoshi im Dysferlin-Gen (DYSF-Gen) nachgewiesen. Es folgten dann bis 2013 die Identifizierung von patholo-

gischen Varianten in den Genen von Desmin (DES), Titin (TTN), GNE, MYH7, ZASP (LDB3), Anoctamin5 (ANO5) und TIA1 als zugrundeliegende Defekte der klassischen Formen [3].

Bei der Gruppe der distalen Myopathien handelt es sich um insgesamt seltene Muskelerkrankungen. Sie sind durch eine Muskelschwäche sowie Atrophie der distalen Muskelgruppen im Bereich der Hände und Unterarme sowie Füße und Unterschenkel gekennzeichnet. Das klinische Bild sowie die Ausprägung der Muskelschwäche und Atrophie sind hinsichtlich der einzelnen Formen sehr variabel. Zudem können bereits zu Beginn der Erkrankung auch andere Muskelgruppen betroffen sein. Beispielhaft zu nennen sind hier

milder betroffene proximale Muskelgruppen, Herzmuskulatur oder Atemmuskulatur. Im Verlauf kommt es bei den meisten Formen sekundär zu einer Ausbreitung der Muskelschwäche sowie Atrophie auf proximale Muskelgruppen. Hinsichtlich der Diagnosestellung ist auch das Manifestationsalter relevant, da sich die distalen Myopathien sowohl im Kindes- und Jugendalter, im Erwachsenenalter sowie im fortgeschrittenen Lebensalter (Late onset) manifestieren können.

Zur Zusatzdiagnostik ist neben der Elektromyographie, der Höhe der Kreatinkinase, der Histologie auch die Bildgebung mittels MRT hilfreich. Insgesamt können drei Gruppen unterschieden werden: Distal Myopathien mit gesicherten Genotyp, distale Myopathien ohne bekannten Genotyp, sowie ein distaler Phänotyp bei anderen neuromuskulären Erkrankungen.

Klassifikation

Die Klassifikation wurde anfangs anhand von Eponymen vorgenommen. Als Kriterien für die Einordnung fungierten die Angabe des Erkrankungsbeginns, der dominant betroffenen distalen Muskulatur, der Kreatinkinase, des Vererbungsmodus und ggf. eines bekannten Gendefektes oder Locus. Nachdem im Verlauf die zugrundeliegenden Gendefekte nachgewiesen wurden und die Anzahl an weiteren Phänotypen und Genotypen aufgrund der neuen molekulargenetischen Möglichkeiten zunahm, war es notwendig eine neue Klassifikation zu erstellen. Diese wurde 2012 von Bjarne Udd aus Finnland formuliert und orientierte sich am Erkrankungsbeginn und dem Vererbungsmodus [4] und ist in Box 1 zusammengefasst.

BOX 1

Klassifikation der Distalen Myopathien nach Udd 2012 [4]

1. Late adult onset autosomal dominant forms
2. Adult onset autosomal dominant forms
3. Early onset autosomal dominant forms
4. Early onset autosomal recessive forms
5. Early adult onset autosomal recessive forms
6. Adult onset autosomal recessive forms

Diese von Udd vorgeschlagene Klassifikation hat durch den zunehmenden Nachweis neuer Mutationen den Nachteil unübersichtlich zu sein, zudem sind die Phänotypen innerhalb der einzelnen Gruppen sehr heterogen. Die ► **Tab. 1** dokumentiert eine für klinische Aspekte optimierte Version und damit eindrücklich den aktuellen Stand der Vielzahl der möglichen Formen distaler Myopathien. Die Box 2 gibt einen Überblick anderer Erkrankungen mit distaler myopathischer Beteiligung.

Häufige Formen

Im Folgenden werden die aus Sicht der Autoren relevanten Formen Distaler Myopathien dargestellt, die Auswahl orientiert sich an den Prävalenzen in der Sprechstunde für Distale Myopathien im Muskelzentrum in Halle/Saale).

► **Tab. 1** Übersicht über Formen der Distalen Myopathien basierend auf Daten aus Udd 2020 [4].

Klinische Entität	Gen(e)	Vererbung
Distale Myopathien mit Beginn im späten Erwachsenenalter		
▪ Distale Myopathie Welander	<i>TIA1</i>	AD
▪ Digenische SQSTM1- und TIA1-vermittelte distale Myopathie	<i>SQSTM1 + TIA1</i>	DG
▪ Tibiale Muskeldystrophie (Udd-Myopathie)	<i>TTN</i>	AD
▪ Distale Myopathie bei Matr3-Mutation	<i>MATR3</i>	AD
▪ Distale Aktinopathie	<i>ACTN2</i>	AD
▪ Distale Myopathie mit sarkoplasmatischen Körpern	<i>MB</i>	AD
▪ Distale okulo-pharyngeale Myopathie	<i>NOTCH2NLC, LRP12 und GIPC1</i>	AD
▪ PLIN4-mutierte distale Myopathie	<i>PLIN4</i>	AD
▪ Distale VCP-Myopathie	<i>VCP</i>	AD
Myofibrilläre Myopathien		
▪ Distale Myopathie mit Myotilin-Defekt	<i>MYOT</i>	AD
▪ Spät einsetzende distale Myopathie (Markesbery-Griggs, Zaspopathie)	<i>LDB3</i>	AD
▪ Desminopathie	<i>DES</i>	AD > AR
▪ Alpha-B-Kristallin distale Myopathie	<i>CRYAB</i>	AD
Distale Myopathie mit frühem Beginn		
▪ Miyoshi-Myopathie	<i>DYSF</i>	AR
▪ Rezessive distale Titinopathie	<i>TTN</i>	AR
▪ Distale Myopathie mit gerändeten Vakuolen (Nonaka- und GNE-Myopathie)	<i>GNE</i>	AR
▪ Distale ABD-Filaminopathie	<i>FLNC</i>	AD
▪ DNAJB6 distale Myopathie	<i>DNAJB6</i>	AD
▪ Rimmed-Vakuolare Neuromyopathie	<i>HSPB8</i>	AD
▪ ANO5-distale Muskeldystrophie	<i>ANO5</i>	AR
Distale Myopathien mit Beginn in der Kindheit		
▪ RYR1-mutierte Kälber mit vorherrschender distaler Myopathie	<i>RYR1</i>	AD/AR
▪ Früh einsetzende distale Myopathie (Laing)	<i>MYH7</i>	AD > AR
▪ Früh einsetzende distale Myopathien mit Nebulin-Defekt	<i>NEB</i>	AR > AD
▪ Früh einsetzende distale ADSSL-Myopathie	<i>ADSSL</i>	AR
▪ Früh einsetzende distale Myopathie mit KLHL9-Mutationen	<i>KLHL9</i>	AD
Andere Myopathien mit distaler Manifestation		
▪ Distale Myopathie mit Caveolin-Defekt	<i>CAV3</i>	AD
▪ DNM2-bedingte distale Myopathie	<i>DNM2</i>	AD

AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessiv; DG: digenisch.

Distale Myopathie bei Matr3-Mutation

Die Erstbeschreibung dieser in Deutschland seltenen Form erfolgte als Distal myopathy with vocal cord and pharyngeal weakness (VCPDM) bei einer amerikanischen und später dann auch bei einer bulgarischen Familie [5, 6]. Eine große Gruppe von Patienten mit mehreren Familien mit Matr3-assoziiierter Myopathie konnte folgend auch in der Region Halle/Leipzig identifiziert werden [7]. Der typische Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr mit einer Schwäche der Unterschenkelmuskulatur (insb. Fußhebung). Im Verlauf zeigt sich dann eine Beteiligung der distalen oberen Extremitäten (Handmuskulatur, Fingerextensoren). Weiterhin ist eine Beteiligung proximaler und axialer Muskelgruppen möglich. Allerdings sind der Erkrankungsbeginn, die Muskelbeteiligung sowie die Progression innerhalb der einzelnen Familien sehr variabel. Besonders ist die Beteiligung der Atemmuskulatur mit einer restriktiven Ventilationsstörung, die bei einem Teil der Patienten im Krankheitsverlauf eine nicht-invasive Beatmung notwendig macht [8]. Eine Dysphonie/Dysphagie, die ursprünglich namensgebend war, scheint ebenfalls nur bei einem Teil der Patienten zu bestehen (in unserem Kollektiv z. B. < 50 %). In der Diagnostik zeigt sich eine normale oder gering erhöhte CK, im EMG sind myopathische Veränderungen zu erwarten und die Histologie zeigt ein dystrophisches Bild mit geränderten Vakuolen (Rimmed Vacuoles) [7]. Im Ganzkörper-MRT ist maßgeblich eine Affektion der distalen Muskulatur der unteren Extremitäten auffällig. Besonders betroffen sind der M. gastrocnemius, M. soleus, M. semimembranosus sowie der M. Bizeps femoris. Weiterhin zeigt sich eine Affektion des M. gluteus minimus, der axialen Muskulatur (insb. thorakale Segmente) [9]. Die Affektion ist größtenteils symmetrisch. Als Ursache der Myopathie konnte eine Mutation im MATR3-Gen nachgewiesen werden. Matr3 ist in der nukleären Matrix lokalisiert und reguliert die Genexpression, RNA-Splicing und den Export nukleären Proteine. Pathophysiologisch scheint auch eine Störung der zellulären Stressantwort vorzuliegen [10]. Interessanterweise wurden andere Varianten der MATR3-Mutation auch bei Patienten mit Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und Frontotemporaler Demenz (FTD) nachgewiesen [11].

Distale Myopathie bei LDB3-Mutation (ZASP)

Bei der Myopathie durch Mutation im LDB3-Gen handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das LDB3-Gen kodiert für das Z-band alternatively spliced PDZ motif-containing protein (ZASP), welches mit anderen Proteinen an der Z-Bande interagiert [12]. Typischerweise manifestiert sich diese Myopathie nach dem 40. Lebensjahr, im Vordergrund steht eine beidseitige Schwäche der Fußhebung [13]. Im weiteren Verlauf können dann die Handmuskeln betroffen sein (Fingerextensoren), ebenso proximale Muskelgruppen. In seltenen Fällen besteht im fortgeschrittenen Stadium eine Kardiomyopathie. Die CK ist normal bis leicht erhöht, im EMG lassen sich myopathische Veränderungen erheben. In der Histologie bietet sich ein dystrophes Bild mit Rimmed vacuoles sowie myofibrillären Veränderungen, sodass diese Myopathie den Myofibrillären Myopathien zugeordnet wird [14]. Hypertrophische und dilatative Kardiomyopathien mit Veränderungen in ZASP sind allelische Erkrankungen, d. h. Erkrankungen welche jeweils durch unterschiedliche Mutationen im selben Gen verursacht werden [15].

Distale Myopathie bei Desmin-Mutation

Die Desmin-assoziierte distale Myopathie gehört ebenfalls zur Gruppe der myofibrillären Myopathien, da sich auch hier in der Histologie Ablagerungen mit Rimmed vacuoles sowie Desmin-positiven Aggregaten nachweisen lassen [16]. Bei Desmin handelt es sich um ein Protein, welches ebenfalls im Bereich der Z-Bande lokalisiert ist und mit dem Sarkolemm und dem Nucleus verbunden ist. Neben der Distalen Myopathie sind auch Fälle mit einer generalisierten Myopathie, einer proximalen Manifestation sowie einem scapulooperonealen Manifestationstyp beschrieben. Klinisch zeigt sich ein Beginn zwischen dem 20. bis 30. Lebensjahr mit Beteiligung der distalen unteren und oberen Extremität, wobei sehr häufig initial eine Fußheberschwäche besteht. Im Verlauf breitet sich die Myopathie auf die proximale Muskulatur aus. Relevant sind eine mit der Erkrankung assoziierte Kardiomyopathie sowie maligne Reizleitungsstörungen. Zudem wurde bei einem Viertel der Patienten eine respiratorische Störung beschrieben. Die CK ist normal oder allenfalls mild erhöht, im EMG finden sich myopathische Veränderungen [17, 18]. Das MRT der Extremitäten zeigt eine Frühbeteiligung der peronealen Muskulatur sowie im weiteren Verlauf des M. tibialis anterior, M. gastrocnemius sowie M. soleus. Bei Progress der Erkrankung sind dann auch proximale Muskelgruppen betroffen (Mm. gluteus maximus, semitendinosus, sartorius, gracilis) [19].

Distale Myopathie bei Dysferlin-Mutation

Die distale Myopathie bei Dysferlin-Mutation manifestiert sich typischerweise zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr mit sehr hohen CK-Werten (10–100fach erhöht) [20, 21]. Dysferlin ist ein ubiquitäres Transmembranprotein, welches an der Membranreparatur sowie Muskelregeneration beteiligt ist. Klinisch besteht eine Schwäche und Atrophie der Unterschenkelmuskulatur, wobei häufig die Plantarflexion betroffen ist. Im weiteren Verlauf breitet sich die Myopathie auf proximale Muskelgruppen aus, sodass im Endstadium der Erkrankung keine Differenzierung zur allelischen LGMD R2 (vormals LGMD2B) mehr möglich ist. In der Diagnostik zeigt sich die deutlich erhöhte CK, im EMG ein myopathisches Muster mit Spontanaktivität. In der Myohistologie stellt sich ein dystrophisches Muster mit Nekrosen sowie entzündlichen Veränderungen dar. Der fehlende Nachweis des Dysferlins gelingt immunhistochemisch im Muskelpräparat oder im Western Blot. Im MRT zeigt sich eine symmetrische Beteiligung des posterioren Kompartiments am Unterschenkel sowie im Verlauf auch der Oberschenkelmuskulatur [22].

Distale Myopathie bei Anoctamin5-Mutation

Die distale Myopathie bei Anoctamin5-Mutation ist ebenfalls durch sehr hohe CK-Werte (10-fach erhöht) gekennzeichnet. Häufiger ist die allelische Form mit proximaler Manifestation bei Anoctamin5-Mutation als LGMD R12 (vormals LGMD2L), eine der häufigsten in Deutschland. Der distale Phänotyp manifestiert sich mit einer hohen Schwankungsbreite zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr. Klinisch besteht eine asymmetrische Beteiligung der posterioren Wadenmuskeln mit Einschränkungen der Plantarflexion und damit Schwierigkeiten beim Zehenstand und Zehengang. Die am Anfang bestehende Hypertrophie der Wadenmuskulatur entwickelte sich im Verlauf zu einer Atrophie. Im späteren Krankheitsstadium ist auch die proximale Muskulatur betroffen. Darüber hinaus sind Patientinnen mit Mutationen im ANO5-Gen beschrieben, die mit einer HyperCK-

ämie, Myalgien oder einer Hypertrophie der Wade ohne relevante weitere klinische Symptomatik einhergehen. In der Diagnostik zeigt sich eine deutlich erhöhte CK (10-fach erhöht), ein myopathisches Muster im EMG sowie in der Histologie ein myopathisches Gewebssyndrom mit nekrotischen Fasern [23–25]. Das MRT zeigt eine Beteiligung beider M. gastrocnemius (lateralis und medialis), des M. soleus, der Hüftadduktoren sowie der Quadrizepsgruppe [26].

Differentialdiagnosen Distaler Myopathien

BOX 2

Differentialdiagnosen Distaler Myopathien nach [27]

- Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
- Myotone Dystrophie Typ 1
- HMERF-Titinopathie (z. B. p.C31712R-Mutation)
- Skapuloperoneale Syndrome (FHL-1, TRIM32,...)
- Andere Nemaline-Rod und Central-core Myopathien (TPM2, ACTA1,...)
- Einschlusskörper-Myositis (IBM)
- Telethoninopathie
- Glykogenosen: Defekte der Brancher- und Debrancher-Enzyme
- Lipidose bei PNPLA2-mutierter Erkrankung
- Mitochondriale distale Myopathie (POLG1)
- Nephropathische Zystinose
- Amyloid-Myopathie (Myelom-induziert)
- CMT

Auswahl neuer Formen

SQSTM1 und TIA1

Kürzlich wurde eine neue Distale Myopathien bei heterozygoter kombinierter SQSTM1-Mutation und einer seltenen TIA1-Variante (TIA1-N357S) beschrieben. Die SQSTM1-assoziierte Erkrankung gehört zu den Multisystemischen Proteinopathien (MSP), einer Gruppe von Erkrankungen, bei denen eine Mutation zu verschiedenen Phänotypen (Paget-Erkrankung, ALS-FTD) führen kann. Auch Mutationen in TIA1 können Ursache unterschiedlicher Phänotypen (ALS-FTD, Welander-Myopathie) sein. Die Patienten mit der kombinierten Mutation waren zwischen 47 und 74 Jahren alt, der Erkrankungsbeginn lag um das 40. Lebensjahr, bei einem Teil der Patienten bestand eine positive Familienanamnese. Klinisch bestand eine Schwäche der Dorsalflexion, Fingerextension sowie zum Teil auch eine Scapula alata. Bei einer Patientin bestand zudem eine prominente Fazialisschwäche. Das EMG ergab ein myopathisches Muster, die CK war gering erhöht, in der Histologie zeigten sich Rimmed vacuoles sowie myofibrilläre Veränderungen. Das MRT ergab vor allem eine Beteiligung des M. tibialis anterior, gastrocnemius medialis und lateralis sowie des M. soleus [28].

Distal Myopathie bei Actinin2-Mutation

ACTN2 kodiert für alpha-actinin2, welches im Bereich der Z-Bande mit Titin interagiert [29]. Die Distale Myopathie bei Actinin2-Mu-

tation (ACTN2) ist durch einen autosomal dominanten Erbgang sowie einen Beginn im Erwachsenenalter zwischen dem 34. und 63. Lebensjahr gekennzeichnet. Klinisch besteht am Anfang eine Fußheberschwäche, diese kann auch asymmetrisch vorliegen. Im Verlauf kommt es zu einer Progression nach proximal. Einige Patienten beschreiben Myalgien. Die CK ist nur gering erhöht. Im EMG zeigt sich ein myopathisches Muster. In der Histologie zeigt sich ein myopathisches Bild mit Rimmed vacuoles, Ultrastrukturell können myofibrilläre Veränderungen nachweisbar sein. Das MRT der Extremitäten zeigt eine Beteiligung des M. tibialis anterior sowie des M. extensor digitorum longus, M. soleus sowie des M. gastrocnemius medialis mit einer asymmetrischen Verteilung. Im Verlauf können auch die Mm. glutei betroffen sein.

Distale Myopathie bei Mutationen im Small muscle protein X-linked (SMPX)

Diese erst kürzlich beschriebene distale Myopathie manifestiert sich typischerweise zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr. Sie wurde bei 10 Patienten aus 9 verschiedenen europäischen Familien beschrieben und zeigt eine langsame Progression, wobei bei den dokumentierten Patienten eine distale Schwäche vor allem in den Füßen sowie Unterschenkeln sowie der oberen Extremität berichtet wurde. Bei einigen Patienten wurde auch eine proximale Schwäche mit einer Skapula alata berichtet. Die CK war gering erhöht, das EMG ergab myopathische Veränderungen. In der Histologie zeigten sich myopathische Veränderungen mit Rimmed vacuoles sowie zum Teil mit myofibrilläre Veränderungen. Im MRT der unteren Extremitäten fand sich eine Beteiligung im anterioren Kompartiment sowie im medialen M. gastrocnemius und M. soleus. SMPX ist ein Protein, welches prädominant im Skelettmuskel sowie Herz vorkommt und seine höchste Expression in langsamen Muskelfasern zeigt. Funktionelle Untersuchungen konnten zeigen, dass die pathogenen Missens-Mutationen bei den Patienten mit distaler Myopathie zu auffälligen sarkoplasmatischen Proteineinschlüssen in den Muskelfasern führen [30].

Distale Myopathie bei Deletion im HNRNPA1-Gen

Bereits 2003 wurde eine große Familie aus Finnland mit einer autosomal-dominant vererbten distalen Myopathie mit späterer Manifestation beschrieben. Der Erkrankungsbeginn lag zwischen dem 32. und 45. Lebensjahr und manifestierte sich bei Männern früher. Die ersten klinischen Symptome waren eine Schwäche der Handmuskulatur (intrinsischen Muskulatur, Thenar, Hypothenar) sowie vermehrtes Stolpern. Im Verlauf zeigte sich eine Atrophie der kleinen Handmuskeln sowie im Bereich des anterioren und posterioren Kompartiments im Unterschenkel. Im Verlauf waren dann die Unterarme sowie die proximalen Muskelgruppen betroffen. Das MRT zeigte eine fettige Degeneration der affektiven Muskulatur. Die Muskelbiopsie ergab gerahmte Vakuolen (Rimmed vacuoles) sowie zytoplasmatische, eosinophile Einschlüsse neben generalisierten dystrophischen Veränderungen [31]. Eine Verlaufsuntersuchung 15–20 Jahre später zeigte eine insgesamt geringe Progression der Erkrankung. Im MRT der unteren Extremitäten zeigte sich eine fettige Degeneration des M. tibialis anterior sowie des M. extensor longus sowie geringe Veränderungen im M. soleus sowie M. rectus femoris. Die Genomsquenzierung von drei betroffenen Familienmitgliedern konnten eine Deletion am Exon 10 im HNRNPA1-

BOX 3

Differentialdiagnose Distale Myopathie (Mutationen) und Polyneuropathie

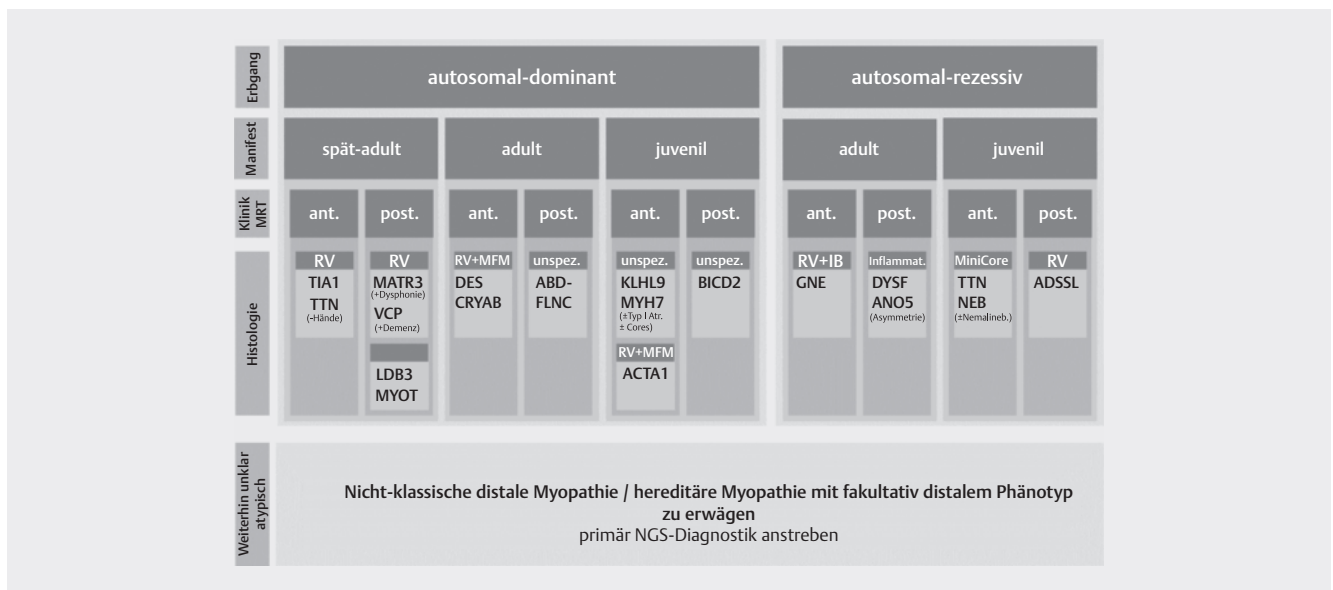
- Myofibrilläre Myopathien: DES, CRYAB, MYOT, LDB3, FLNC, BAG3, KY, PYROXD1, SELENON, TRIM54, TRIM63.
- Multisystemische Proteinopathien: HSPB1, HSPB8 und VCP
- Andere seltene Mutationen: KLHL9, GNE.

Gen als Ursache für diese seltene distale Myopathie nachweisen [32].

Klinisches Vorgehen

Voraussetzung für eine Diagnosestellung ist die strukturierte Anamnese, wobei insbesondere nach Beginn der Symptome, Progression im Verlauf, Veränderungen im Tagesverlauf sowie Beeinträchtigung im Alltag (Treppensteigen, Haushaltstätigkeiten) gefragt werden sollte. Weiterhin sollte eine umfangreiche Familienanamnese erhoben und gegebenenfalls in einem Stammbaum erfasst werden. Zusätzlich sollte nach Begleitsymptomen wie Atemstörung oder kardialer Begleiterkrankung gefragt werden. Im Anschluss sollte dann eine umfangreiche neurologische Untersuchung erfolgen, diese beinhaltet sowohl die Inspektion als auch die Untersuchung der einzelnen Muskelgruppen und deren Dokumenta-

tion nach der BMRC-Skala. Bereits hier sollte eine erste syndromale Zuordnung hinsichtlich distalem, proximalem, okulär-pharyngealem oder anderem Verteilungsmuster erfolgen. Anschließend ist eine gezielte elektrophysiologische Diagnostik mittels EMG sowie ENG notwendig, dies sollte insbesondere vor dem Hintergrund der Differenzierung einer Myopathie von einer Neuropathie erfolgen. Erschwerend ist hier, dass bei der Manifestation im höheren Lebensalter sehr häufig parallel zur Myopathie auch eine Polyneuropathie besteht. Einige Formen Distaler Myopathien können sich auch mit einer Polyneuropathie (meist sensibel) manifestieren, eine Übersicht gibt Box 3. Hinsichtlich der Labordiagnostik sollte die Kreatinkinase bestimmt werden, diese zeigt bei einigen Formen (Mutationen im Dysferlin-Gen sowie im Anoctamin5-Gen) eine pathognomonische Erhöhung. Besonders hilfreich ist schließlich die bildgebende Diagnostik mittels MRT. Hier sollte mindestens ein MRT der unteren Extremitäten erfolgen, um ein Verteilungsmuster der Atrophie oder fettigen Degeneration erheben zu können. Hilfreich ist das MRT zudem, um einen optimalen Ort für die Muskelbiopsie zu finden. In einigen Zentren werden auch Ganzkörper-MRT-Untersuchungen der Muskulatur durchgeführt, diese erlauben eine noch genauere Einordnung der einzelnen Formen. Ist dann die Entscheidung zur Muskelbiopsie gefallen, sollte dieser an einem nur geringgradig betroffenen Muskel erfolgen. In der Histologie können dann spezifische Strukturauffälligkeiten für die Diagnosestellung hilfreich sein (Rimmed vacuoles, myofibrilläre Veränderung). Abschließend ist ein strukturiertes Vorgehen anhand eines Flowchart möglich, dies ist in der ► **Abb. 1** dargestellt.



► **Abb. 1** – Diagnostischer Handlungspfad bei Verdacht auf hereditäre distale Myopathie nach [33]. Ausgehend vom Erbgang und dem Manifestationsalter (Manifest.) erfolgt die weitere Einordnung aufgrund des klinischen und MR-tomografischen Befundes (Klinik/MRT), wobei zwischen einer prädominanten Affektion des anterioren (ant.) oder posterioren (post.) Kompartiments der Unterschenkel unterschieden wird. Durch Identifikation histologischer Auffälligkeiten wie Rimmed vacuoles (RV), Myofibrilläre Störungen (MFM), (Mini-)Cores, Einschlusskörpern (IB), Nemalinekörpern (Nemalineb.) oder Inflammation (Inflammat.) gelingt eine weitere Unterscheidung. Bei weiterhin unklarem oder atypischem Phänotyp sollte ein Next-Generation Sequencing (NGS) angestrebt werden. Die einzelnen Krankheitsentitäten sind der Übersicht halber mit dem entsprechenden Genotyp (bzw. dem mutierten Gen) bezeichnet, diesbezüglich wird auch auf ► **Tab. 1** verwiesen.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Bei den distalen Myopathien handelt es sich um eine Gruppe von seltenen Muskelerkrankungen. In den letzten Jahren hat die Anzahl der möglichen Formen durch die erweiterte molekulargenetische Diagnostik deutlich zugenommen. Hinsichtlich des Vorgehens bei Patienten mit distalen Myopathien ist neben der strukturierten Anamnese, der ausführlichen klinischen Inspektion und neurologischen Untersuchung zwingend auch eine elektrophysiologische Diagnostik mit EMG und EMG, die Bestimmung der Kreatinkinase sowie ein MRT der Extremitäten notwendig. Lassen sich dann ausreichend Hinweise für eine zugrundeliegende Myopathie finden, sollte unbedingt eine Muskelbiopsie erfolgen. Anschließend kann dann eine Panel-Diagnostik durchgeführt werden. Ist mit diesen Methoden der zugrunde liegende Gendefekt nicht nachweisbar, sollten diese Patienten an spezialisierte Muskelzentren überwiesen werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Gowers WR. A Lecture on Myopathy and a Distal Form: Delivered at the National Hospital for the Paralyzed and Epileptic. *Br Med J* 1902; 2: 89–92
- [2] Welander L. Myopathia distalis tarda hereditaria; 249 examined cases in 72 pedigrees. *Acta Med Scand Suppl* 1951; 265: 1–124
- [3] Kraya T, Zierz S. Distal myopathies: from clinical classification to molecular understanding. *J Neural Transm* 2013; 120: S3–S7
- [4] Udd B. Distal myopathies – New genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 5–12
- [5] Senderek J, Garvey SM, Krieger M et al. Autosomal-dominant distal myopathy associated with a recurrent missense mutation in the gene encoding the nuclear matrix protein, matrin 3. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 511–518
- [6] Feit H, Silbergleit A, Schneider LB et al. Vocal cord and pharyngeal weakness with autosomal dominant distal myopathy: clinical description and gene localization to 5q31. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1732–1742
- [7] Müller TJ, Kraya T, Stoltenburg-Didinger G et al. Phenotype of matrin-3-related distal myopathy in 16 German patients. *Ann Neurol* 2014; 76: 669–680
- [8] Kraya T, Schmidt B, MÜLLER T et al. Impairment of respiratory function in late-onset distal myopathy due to MATR3 Mutation. *Muscle Nerve* [Internet] 2015 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.24603>
- [9] Mensch A, Kraya T, Koester F et al. Whole-body muscle MRI of patients with MATR3-associated distal myopathy reveals a distinct pattern of muscular involvement and highlights the value of whole-body examination. *J Neurol* [Internet] 2020 Available from. doi:10.1007/s00415-020-09862-9
- [10] Mensch A, Meinhardt B, Bley N et al. The p.S85C-mutation in MATR3 impairs stress granule formation in Matrin-3 myopathy. *Exp Neurol* 2018; 306: 222–231
- [11] Ward C, Pandey UB. Matrin-3 dysfunction in myopathy and motor neuron degeneration. *Neural Regeneration Res* 2022; 17: 575–576
- [12] Selcen D, Engel AG. Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans. *Ann Neurol* 2005; 57: 269–276
- [13] Kraya T, Kress W, Stoevesant D et al. Myofibrilläre Myopathie bei ZASP-Mutation Ala147Thr: Zwei Fälle mit rein distalem Phänotyp der Beine (Originalien). *Nervenarzt* [Internet]. 2013; Available from https://scholar.google.ca/scholar?cluster=15454164834271393054&hl=en&as_sdt=0,5&sciodt=0,5
- [14] Strach K, Reimann J, Thomas D et al. ZASPopathy with childhood-onset distal myopathy. *J Neurol* 2012; 259: 1494–1496
- [15] Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2014–2027
- [16] Selcen D, Ohno K, Engel AG. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain*. 2004; 127: 439–451
- [17] Shelly S, Talha N, Pereira NL et al. Expanding Spectrum of Desmin-Related Myopathy, Long-term Follow-up, and Cardiac Transplantation. *Neurology*. 2021; 97: e1150–e1158
- [18] van Spaendonck-Zwarts KY, van Hessem L, Jongbloed JDH et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet* 2011; 80: 354–366
- [19] Fischer D, Kley RA, Strach K et al. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies. *Neurology*. 2008; 71: 758–765
- [20] Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M et al. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. *Brain* 1986; 109: 31–54
- [21] Liu J, Aoki M, Illa I et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 20: 31–36
- [22] Moore U, Gordish H, Diaz-Manera J et al. Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy R2 are the same disease. *Neuromuscul Disord* 2021; 31: 265–280
- [23] Vázquez J, Lefeuvre C, Escobar RE et al. Phenotypic Spectrum of Myopathies with Recessive Anoctamin-5 Mutations. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7: 443–451
- [24] Deschauer M, Joshi PR, Gläser D et al. Muskeldystrophie infolge Anoctamin-5-Mutationen. *Nervenarzt*. 2011; 82: 1596–1603
- [25] Sarkozy A, Hicks D, Hudson J et al. ANO5 gene analysis in a large cohort of patients with anoctaminopathy: confirmation of male prevalence and high occurrence of the common exon 5 gene mutation. *Hum Mutat* 2013; 34: 1111–1118
- [26] Mahjneh I, Bashir R, Kiuru-Enari S et al. Selective pattern of muscle involvement seen in distal muscular dystrophy associated with anoctamin 5 mutations: a follow-up muscle MRI study. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: S130–S136
- [27] Savarese M, Sarparanta J, Vihola A et al. Panorama of the distal myopathies. *Acta Myol* 2020; 39: 245–265
- [28] Lee Y, Jonson PH, Sarparanta J et al. TIA1 variant drives myodegeneration in multisystem proteinopathy with SQSTM1 mutations. *J Clin Invest* 2018; 128: 1164–1177
- [29] Savarese M, Palmio J, Poza JJ et al. Actininopathy: A new muscular dystrophy caused by ACTN2 dominant mutations. *Ann Neurol* 2019; 85: 899–906
- [30] Johari M, Sarparanta J, Vihola A et al. Missense mutations in small muscle protein X-linked (SMPX) cause distal myopathy with protein inclusions. *Acta Neuropathol* 2021; 142: 375–393
- [31] Mahjneh I, Haravuori H, Paetau A et al. A distinct phenotype of distal myopathy in a large Finnish family. *Neurology*. 2003; 61: 87–92
- [32] Hackman P, Rusanen SM, Johari M et al. Dominant Distal Myopathy 3 (MPD3) Caused by a Deletion in the HNRNPA1 Gene. *Neurol Genet* 2021; 7: e632
- [33] Mensch A, Zierz S, Kraya T. Distale Myopathien. *Nervenheilkunde* 2019; 38: 381–388

Toxische Myopathie

Toxic Myopathies

Autoren

Ilka Schneider^{1,2}, Thomas Kendzierski², Stephan Zierz²

Institute

- 1 Neurologische Klinik, Klinikum St. Georg, Leipzig
- 2 Universitätsklinikum Halle, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale)

Schlüsselwörter

erworbene Myopathie, Statinmyopathie, alcohol myopathy, toxic myopathy, muskuläre Medikamentennebenwirkung

Key words

acquired myopathy, statin myopathy, Alkoholmyopathie, toxische Myopathie, muscular side effect of drugs

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 29–35

DOI 10.1055/a-1707-2938

ISSN 1434-0275

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ilka Schneider
Neurologische Klinik
Klinikum St. Georg
Delitzscher Straße 141
04129 Leipzig
Deutschland
Ilka.Schneider@sanktgeorg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Viele Medikamente können Myopathien auslösen. Statine sind dabei die häufigste Ursache, aber auch Amiodaron, Chloroquin,

antiretrovirale Medikamente, Kortikosteroide und Checkpoint-Inhibitoren sind potentiell myotoxisch. Häufigster nicht-medikamentöser Auslöser ist Alkoholismus. Pathogenetisch spielen unterschiedliche, meist nicht völlig verstandene Mechanismen eine Rolle. Symptome reichen von milden Myalgien und Krämpfen bis hin zu hochgradigen Paresen, Myoglobinurien und lebensbedrohlicher Rhabdomyolyse. Diagnostisch sind die Anamnese einer Exposition gegenüber Noxen sowie von Risikofaktoren, die klinische Untersuchung, die CK-Wert-Bestimmung und Elektromyographie wegweisend. Eine Muskelbiopsie ist oft für die Diagnosesicherung nötig. Das frühzeitige Erkennen von toxischen Myopathien ist relevant, da eine Beendigung des Auslösers meist zur prompten Symptombesserung führt. Selten wird eine immunvermittelte Muskelschädigung angestoßen, die eine spezifische Immuntherapie erfordert.

ABSTRACT

For many drugs myopathy can occur as sideeffect, with statins being the most frequent cause. However, other substances, e. g. amiodarone, chloroquin, antiretrovirals, corticosteroids, and checkpoint-inhibitors are also potentially myotoxic. Alcoholism is the most common trigger in toxic myopathy of other origin. Pathogenetic mechanisms are diverse and often poorly understood. Symptoms vary from mild myalgia and cramps to severe muscular weakness, myoglobinuria and life threatening rhabdomyolysis. Diagnosis is based on the exposure to noxious agents and individual risk factors, clinical examination, determination of CK value and eletromyography. A muscle biopsy is often required to confirm the diagnosis. Early detection of toxic myopathies ist relevant, since termination of the trigger leads to prompt improvement of symptoms in most cases. Immune-mediated muscle damage is a rare complication that requires a specific immunotherapy.

Einleitung

Muskelbeschwerden können eine unerwünschte Nebenwirkung zahlreicher Medikamente und Noxen sein, wobei die klinische und histologische Präsentation vielfältig ist (► **Tab. 1**). Die Alkoholmyopathie ist die häufigste toxische Myopathie. Von besonderer Bedeutung sind zudem medikamentös induzierte Muskelbeschwerden, die an erster Stelle durch Statine, jedoch u. a. auch durch antiretrovirale Medikamente und Kortikosteroide verursacht werden.

Die Differenzialdiagnose von Muskelbeschwerden unter dieser Medikation ist besonders relevant, da sie zu unterschiedlichen Therapieoptionen führt. Checkpoint-Inhibitoren sind eine relativ neue Medikamentengruppe, für die muskuläre Nebenwirkungen beschrieben wurden. Dieser Übersichtsartikel soll einen Einblick in das Spektrum der möglicher Auslöser toxischer Myopathien geben und die in der klinischen Praxis relevantesten Formen näher darstellen.

▶ **Tab. 1** Pathophysiologische Mechanismen der Myotoxizität verschiedener Agenzien.

Nekrotisierende Myopathie und Rhabdomyolyse	Metabolische Störung der Muskelfaser Alkohol, Statine, Nikotinsäurederivate, Clofibrat Kokain, Heroin, Extasy, Barbiturate Cyclosporin, Organophosphate, Aminocaprinsäure
	Affektion der Muskelfasermembran und Rezeptoren Schlangengifte, Suxamethonium
	Exzessiver Energiebedarf Neuroleptika, Amphetamin, Theophyllin
	Verminderte Sauerstoffzufuhr/Ischämie Vasopressin, Kokain
Inflammatorische Myopathie	Immun-Checkpoint-Inhibitoren, D-Penicillamin, Phenytoin, Interferon alfa, Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren, Imatinib, Cimetidin, Hydroxyurea
Myopathien mit Strukturveränderungen	Vakuoläre Myopathie mit membranbegrenzten Einschlüssen (Myeloid-Bodies) Chloroquin, Vincristin, Kolchizin
	Abnorme lysosomale Speicherung (Amphiphile Myopathie) Amiodaron, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Imipramin, Clomipramin
	Typ II-Faser-Atrophie Alkohol, Steroide Myopathie mit Verlust dicker Filamente
	Muskelrelaxanzien, Critical illness Myopathie
Mitochondriale Myopathie	Zidovudin Telbivudin und andere antiretrovirale Medikamente
Antimikrotubulär	Colchicin, Vincristin
Hypokaliämie	Alkohol, Laxantien, Diuretika, Kortikosteroide, Amphotericin B, Lithium, Toluol-Missbrauch
Unbekannter Mechanismus	Levetiracetam, Omeprazol, Febuxostat, Finasterid, Emetin, Isoretinoin

Statinmyopathie

Statine gehören zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Medikamenten. Die Cholesterinsenkung sowie andere pleiotrophe Effekte dieser Medikamente erfolgt über die Hemmung der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR), einem Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. Muskelbeschwerden gehören zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Statine und tragen dazu bei, dass 24–43 % der Patienten die Medikation innerhalb von 2 Therapiejahren wieder beenden [1].

Pathogenese der Myotoxizität von Statinen

Die Toxizität der Statine beruht auf verschiedene Mechanismen, zu denen eine Mitochondriendysfunktion, die Verminderung von Coenzym Q10 und Cholesterol im Muskel, eine verminderte Proteinprenylierung im Mevalonatstoffwechsel als auch eine gestörte Calcium-Signalübertragung zählen (Review in [2]). Der genaue Pathomechanismus ist bislang jedoch unklar.

Zudem wird die Toxizität durch zahlreiche Faktoren erhöht: Entscheidend ist einerseits eine erhöhte Statinexposition der Muskulatur, die durch die Dosis und die pharmakologischen Eigenschaften der unterschiedlichen Präparate und sowie die Komedikation beeinflusst wird. Da die meisten Statine über das Cytochrom-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert werden, ist systemische Statinmenge durch gleichzeitigen Einsatz potenter Hemmstoffe von CYP3A4 deutlich erhöht. Liphophile Statine (wie Simvastatin und Atorvastatin) akkumulieren zudem stärker in der Muskelzelle als hydrophile Substanzen (wie Pravastatin und Rosuvastatin) und steigern so das Myopathierisiko.

Demgegenüber führen auf Patientenseite ein höheres Lebensalter sowie Komorbiditäten, z. B. eine Niereninsuffizienz oder auch eine

vorbestehende Muskelerkrankung, zu vermehrter Statinunverträglichkeit. Eine genetische Prädisposition entsteht zudem durch Mutationen in Genen, die für die Statinstoffwechsel von Bedeutung sind. Der Polymorphismus im SLCO1B1 –Gen, das für den Organo-Anion-Transporter (OATP1B1) codiert, führt dabei zu einer bis zu 17-fach erhöhten Myopathierate, da er die Simvastatinaufnahme in die Hepatozyten vermindert und somit die Serumkonzentration erhöht [3]. Einen Überblick über die Prädispositionsfaktoren gibt ▶ **Tab. 2**.

Klassifikation und Epidemiologie von Statinassoziierten muskulären Symptomen (SAMS)

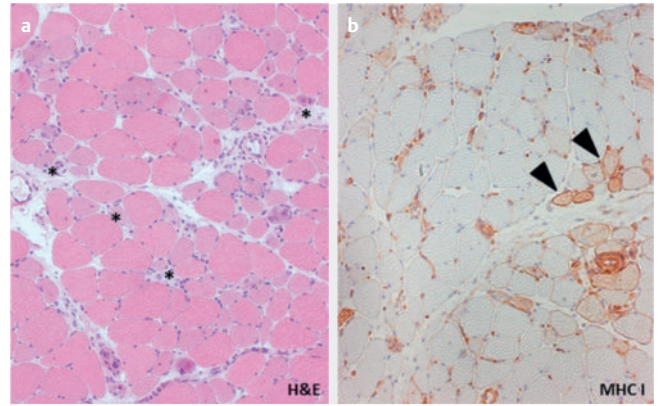
Statinassoziierte muskuläre Symptome (SAMS) werden entsprechend dem Ausmaß der Beschwerden und nach Höhe der CK-Werte klassifiziert (▶ **Abb. 1**). Die Angaben zur Prävalenz variieren stark: während in Beobachtungsstudien 10–60 % der Patienten Muskelbeschwerden berichten, lag die Häufigkeit in randomisierten, placebokontrollierten Studien deutlich geringer bei ca. 3,5 % [4]. Diese Diskrepanz wird dem „Nocebo“-Effekt zugeschrieben, also der negativen Erwartungshaltung der Patienten, die durch die Lektüre des Beipackzettels oder durch Medienberichte ausgelöst wird. Die asymptomatische Hyper-CK-ämie und Myalgien sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen von Statinen. Eine schwerwiegende Muskeltoxizität ist deutlich seltener.

Klinik und Diagnostik von SAMS

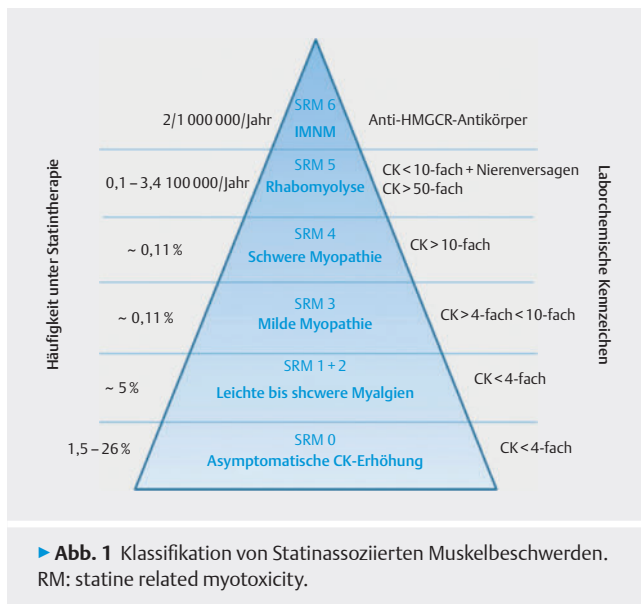
Ein wichtiges Kriterium für Diagnosestellung von SAMS ist der zeitliche Bezug von Muskelbeschwerden zur Statinmedikation. Entsprechend der NLA Task Force on Statin Safety werden SAMS angenommen, wenn Symptome typischerweise innerhalb von 3 Mona-

► **Tab. 2** Risikofaktoren für Statinassoziierte Muskelbeschwerden (SAMS).

Patientencharakteristika	Alter > 80 Jahre
	Weibliches Geschlecht
	Niedriger Body-Mass-Index, Kachexie
	Asiatische Ethnie
Komorbiditäten	Hypothyreose
	Niereninsuffizienz (CKD 3,4,5)
	Leberinsuffizienz
	Cholestase (Gallengangverschluss)
	Diabetes mellitus
	Vitamin-D-Mangel
	HIV Infektion
	Alkoholismus
	Akute Infektion
Genetische Prädisposition	Schweres Trauma
	Perioperativer Status
	Polymorphismus am SLC1B1 Gen
	Hereditäre Myopathien, z. B.:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mc Ardle-Glykogenose ▪ Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel (CPT II) ▪ Myoadenylat-Desaminase-Mangel (MAD-Defizienz)



► **Abb. 2** Histologisches Bild einer Nekrotisierenden Myopathie mit zahlreichen frischen Muskelfasernekrosen (*) und Abräumreaktion durch Makrophagen (2a, Hämatoxylin&Eosin, 10-fach). Die Immunaktivierung als Kennzeichen der Immunmedierten Nekrotisierenden Myopathie (INMN) stellt sich durch die Hochregulation von MHC-I-Antigenen (Pfeil) auf den Muskelfasern dar (2b, Immunhistochemie MHC-I, 10-fach).



ten auftreten und nach dem Absetzen der Medikation innerhalb von 2 Wochen wieder verschwinden. Eine Ausnahme ist die immunmedierte nekrotisierende Myopathie (INMN), bei der die Symptome auch nach Absetzen der Medikation persistieren [5].

Myalgien umfassen typischerweise muskeltäterähnliche Schmerzen oder grippeähnliche Symptome, wie Schweregefühl, Steifheit, Krämpfe. Statinpatienten berichten vor allem Myalgien in den Beinen, d. h. Gesäß, Hüftflexoren, Quadrizepsmuskulatur und/oder Waden. In

Abgrenzung dazu wurden Muskelbeschwerden in der Placebogruppe eher als generelle Fatigue oder Leistungsschmerz beschrieben [6].

Bei der Myopathie finden sich eine erhöhte Serum-CK und myopathische EMG-Veränderungen. Ein normales EMG schließt eine Statinmyopathie jedoch nicht aus, da vorwiegend Typ-II-Muskelfasern betroffen sind. In der Muskelbiopsie kommen sowohl unspezifische Veränderungen wie ragged-red-Fasern oder vermehrte Lipidspeicherung vor, typisch ist eine Nekrotisierende Myopathie, die sich durch Muskelfasernekrosen und Myophagozytosen kennzeichnet (► **Abb. 2a**).

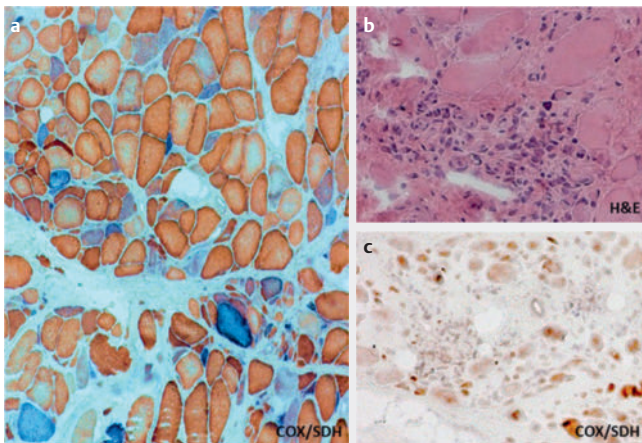
Eine Rhabdomyolyse ist definiert durch eine stark erhöhte CK (< 10-fach der Norm), verbunden mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Das Risiko für diese Komplikation liegt bei 1-2/10 000 Patientenjahren, je nach Vorliegen der o.g. Risikofaktoren ist das Risiko weiter erhöht. Eine Rhabdomyolyse tritt üblicherweise relativ früh, innerhalb von 1,3 Monaten, nach Beginn der Medikation auf.

Die immunmedierte nekrotisierende Myopathie (INMN) ist deutlich mit einer Statineinnahme assoziiert. Es handelt sich um eine Autoimmun-Myopathie, die mit dem Nachweis von HMG-CoA-Reduktase (HMGCR)-Antikörpern verbunden ist. Die Antikörperbildung gegen HMGCR kann jedoch auch ohne Anamnese einer vorherigen Statinmedikation auftreten, wobei pathophysiologisch eine Statinexposition aus anderen Quellen (z. B. Statinreste im Trinkwasser oder Verzehr statinhaltiger Nahrungsmittel) angenommen wird [4].

Klinisch präsentiert sich die INMN als rasch progrediente Gliedergürtelschwäche und mit deutlich erhöhten Serum-CK-Werten zwischen 1 000 und 50 000 U/l. Im EMG sind myopathische Veränderungen sowie auch myotone Phänomene der proximalen Muskeln zu finden, die jedoch nicht spezifisch sind [7]. Das histologische Bild kennzeichnet sich ebenfalls durch Muskelfasernekrosen, der immunologische Prozess wird durch Hochregulierung von MHC-Klasse-I-Antigenen an den Muskelfasern deutlich (► **Abb. 2b**) [8].

Management von SAMS

Beim Vorliegen von reproduzierbaren SAMS sollte eine Statinpause stattfinden. Bei geringen Beschwerden (SRM 0–3) ist ein neuerlicher



► **Abb. 3** Toxische Mitochondriopathie und HIV-Myopathie: Kennzeichen einer Mitochondrialen Myopathie mit Auftreten von zahlreichen blau gefärbten Cytochrom-C-Oxidase (COX) negativen Fasern (3 A, COX/SDH-Färbung, 10-fach). Dagegen findet sich bei einem Patienten mit HIV-Myositis ein polymyositisches Rundzellinfiltrat (3 B, Hematoxylin&Eosin, 20-fach) sowie eine regelrechte Reaktion in der COX/SDH-Doppelfärbung (3 C, COX/SDH-Färbung, 20-fach).

Beginn mit Dosisreduktion oder ein Statinwechsel möglich. Bei schweren SAMS mit objektivierbarer Myopathie oder Rhabdomyolyse (SRM 4–6) ist ein sofortiges Absetzen der Statine nötig. Die CK-Werte normalisieren sich üblicherweise rasch innerhalb von 1 Woche bis zu 2 Monaten. Myalgien und Paresen bilden sich im Durchschnitt in 2,3 Monaten nach Statinende zurück. Hingegen führt ein Absetzen der Statinmedikation bei der INMN nicht zu einem Stillstand des Krankheitsprozesses. Hier werden therapeutisch immunmodulatorische Therapien mit Prednisolon, Methotrexat oder bei schweren Formen auch IVIG und Rituximab eingesetzt [4].

PRAXISTIPP

Management SAMS [4]

- Vor Beginn einer Statinmedikation: Komedikation und Komorbiditäten beachten.
- Information: Patienten sollen realistisch über das SAMS-Risiko und die Präsentation aufgeklärt werden.
- Bei Verdacht auf SAMS sollte ein CK-Monitoring erfolgen: Bei signifikanter Erhöhung (> 4-fach der Norm) wird eine Statinpause empfohlen, um die Kausalität mit der Medikation zu überprüfen.
- Bei milden Beschwerden kann eine Re-Exposition nach 2–4 Wochen mit reduzierter Dosis oder mit anderem Statin versucht werden.
- Bei schweren Symptomen oder Wiederauftreten von Muskelbeschwerden und/oder CK-Erhöhung sollten Statinalternativen gewählt werden.
- Sehr hohe CK-Werte können auf eine INMN hindeuten; dann sollten HMCCR-Antikörper untersucht werden.
- Initiale Bestimmung der CK-Serumaktivität vor Beginn der Statinmedikation ist nur sinnvoll bei Patienten mit erhöhtem Risiko.

Myotoxizität anderer Lipidsenker

Auch andere Lipidsenker können Muskelbeschwerden auslösen, deren Symptomatik den SAMS gleicht. Fibrate (Clofibrinsäurederivate) limitieren die Verfügbarkeit von freien Fettsäuren für die Triglycerinsynthese in der Leber. Die Myotoxizität resultiert wahrscheinlich von einer lipophilen Membrandestabilisation. Für Gemfibrozil sind höhere Raten an Rhabdomyolysen berichtet als für Fenofibrat, wobei dies am ehesten auf eine gleichzeitige Statinmedikation zurückzuführen war. Auch unter Nicotinsäure und Cholesterolresorptionshemmern (Ezetimib) sind toxische Myopathien beschrieben, meist jedoch ebenfalls bei gleichzeitiger Statineinnahme. Einzig unter den neuen PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab waren Muskelbeschwerden in einer randomisierten Studie nicht signifikant erhöht [9].

Alkoholmyopathie

Pathomechanismus ethanolinduzierter Myopathien

Eine direkte toxische Wirkung des Alkohols führt zu einer akuten Nekrotisierenden Myopathie (alkoholtoxische Rhabdomyolyse). Sie tritt oft nach Alkoholexzess mit Blutalkoholspiegeln über 0.08 g/dL auf. Eine chronische Myopathie ist assoziiert mit einem Langzeit-Alkoholkonsum, insbesondere ab einer kumulativen Dosis > 10 kg reinem Alkohol/kg Körpergewicht. Verantwortlich gemacht werden kombinierte Effekte von toxischen und malnutritiven Faktoren. Zu den angenommenen Pathomechanismen gehören eine gestörte Proteinsynthese und verminderte Muskelregeneration, proinflammatorische Prozesse, oxidativer Stress und eine mitochondriale Dysfunktion [10]. Daneben können alkoholinduzierte akute oder subakute Myopathien auch sekundär durch eine Hypokaliämie ausgelöst werden, z. B. bei Erbrechen oder verminderter gastrointestinaler Resorption.

Einteilung und Epidemiologie

Die akute Alkoholmyopathie tritt bei 0,5 bis 2,0% der Alkoholiker mit einer geschätzten Prävalenz von 20 Fällen/100 000 in den Industriestaaten auf. Die chronische Form tritt typischerweise zwischen dem 40. bis 60. Lebensjahr auf und betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. Es wird angenommen, dass die chronische Alkoholmyopathie bei bis zu 1/3 der Alkoholiker auftritt und zu den häufigsten Myopathien gehört [11]. Die Prävalenz liegt bei 2000 Fällen/100 000 [12].

Klinik und Diagnostik

Bei der akuten Alkoholmyopathie kommt es nach Alkoholexzess zu starker Muskelschwellung und Myalgien, zudem sind auch attackenartige Muskelkrämpfe typisch. Muskelschwellung und Paresen betreffen vor allem die Oberschenkel- oder Wadenmuskulatur. Die CK ist stark erhöht. Ausgeprägte Rhabdomyolysen können zu einer Myoglobinurie mit der Gefahr des Nierenversagens führen. Das EMG zeigt häufig Fibrillationen und schmale, kleine motorische Aktionspotentiale. Die Muskelbiopsie zeigt eine Nekrotisierende Myopathie (siehe oben).

Die chronische Alkoholmyopathie kennzeichnen chronisch progrediente, schmerzlose, proximale Paresen und Atrophien mit Beinbetonung. Typischerweise finden sich auch andere Stigmata des

langjährigen Alkoholabusus, wie Polyneuropathie, Leberzirrhose mit Gerinnungsstörungen und Aszites, sowie eine Kardiomyopathie. Eine CK-Erhöhung ist nur gering ausgeprägt und kann fehlen. Das EMG zeigt myopathische Veränderungen ohne pathologische Spontanaktivität in 10–50% [13]. Bildmorphologisch lassen sich in der Kernspintomographie Muskelatrophien finden, deren histopathologisches Korrelat eine Atrophie der Typ-II-Fasern ist. Unter Alkoholabstinenz sind die Symptome rückläufig innerhalb von 2–12 Monaten [14].

Bei der Alkoholmyopathie im Rahmen einer Hypokaliämie treten ebenfalls schmerzlose, proximal betonte Paresen auf, die sich subakut entwickeln. Das Serum-Kalium liegt meist unter 2 mmol/l. Es lassen sich stark erhöhte Muskel- und Leberenzyme finden. In der Muskelbiopsie sind Einzelfasernekrosen und Vakuolen nachweisbar [13].

Management der Alkoholmyopathie

Die kausale Therapie liegt in der Alkoholkarenz. Nach Ende der Exposition normalisieren sich die CK-Werte rasch innerhalb weniger Tage und auch die Paresen bilden sich zumeist innerhalb weniger Wochen zurück, selten bleiben Residuen zurück [14]. In der Akuttherapie müssen zudem Komplikationen wie ein akutes Nierenversagen (ausreichende Hydratation) oder ein Kompartmentsyndrom (chirurgische Entlastung) therapiert werden. Möglicherweise hat der Einsatz hochdosierter Glukokortikoide ein Benefit [15]. Für die chronische Form können zudem Physiotherapie und ausgewogene Ernährung hilfreich sein [10]. Der Ausgleich einer begleitenden, schweren Hypokaliämie erfolgt langsam und unter EKG-Monitoring.

Myopathie durch antiretrovirale Medikamente

Pathogenese der Mitopathie durch Nukleosidanaloga

Nukleotidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren wie Zidovudin oder Lamivudin werden in der Behandlung des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt. Sie hemmen die reverse Transkriptase des HIV durch Substratkompetition. Aufgrund von Strukturähnlichkeiten wird jedoch gleichzeitig die mitochondriale DNA-Polymerase gamma (POLG) und damit die Replikation der mitochondrialen DNA gehemmt. So kommt es zu Störungen der Mitochondrienproliferation und reduzierten Enzymaktivitäten der Atmungskette. Unter einer Zidovudin-Monotherapie ist das Risiko einer Myopathie am höchsten und lag bei 17% der länger als 9 Monate behandelten HIV-Patienten [16]. Heutzutage wird Zidovudin nur noch im Rahmen einer Kombinationstherapie (hochaktive antiretrovirale Therapie, HAART) in geringerer Dosis eingesetzt, so dass die Inzidenz einer Myopathie deutlich geringer ist.

Klinik und Diagnostik

Klinisch zeigt sich eine proximal betonte Myopathie mit Paresen und Myalgien. Die CK kann leicht erhöht sein und im EMG lassen sich häufig myopathische Muster darstellen. Differenzialdiagnostisch ist klinisch eine durch die Virusinfektion selbst verursachte Myopathie (HIV-Myopathie) nicht zu unterscheiden. Hier kann nur eine Muskelbiopsie Aufschluss geben: Bei der medikamentös-in-

duzierten Myopathie sind typische mitochondriale Störungen nachweisbar, mit dem Auftreten von ragged-red-Fasern (RRF) und Muskelfasern mit fehlender Cytochrom-C-Oxidase (COX-negative Fasern). Diese Veränderungen fehlen typischerweise bei der HIV-Myopathie. Hier kommt es unspezifisch myopathischen oder entzündlichen histologischen Bild (► **Abb. 3**).

PRAXISTIPP

Vorgehen bei Muskelbeschwerden unter Zidovudin/ anderer HIV-Medikation (nach [17])

- Absetzen der Medikation und Beobachtung über 4–8 Wochen
- Bei ausbleibender Besserung Muskelbiopsie durchführen
 - Muskelbiopsie mit Mitochondrialer Myopathie → Umstellung der HIV-Therapie
 - Muskelbiopsie mit inflammatorischer (HIV)-Myopathie → Immunsuppressive Therapie analog Polymyositis
 - an opportunistische Infektionen denken

Myopathie durch andere antiretrovirale Medikamente

Eine Myopathie kann auch durch andere Medikamente der HIV-Therapie ausgelöst werden. Hier wurden vor allem Rhabdomyolysen gefunden, die unter Proteaseinhibitoren (wie Ritonavir und Indanavir) sowie Integrinaseinhibitoren (Raltegravir) aber auch Nukleosidanaloga (Lamivudin) auftraten. Da die Proteinaseinhibitoren Hemmer des Cytochrom-P450-Systems sind, steigt das Risiko einer Myopathie hier vor allem bei gleichzeitiger Statineinnahme.

Myopathie bei Checkpoint-Inhibitoren

Klinik und Diagnostik

Checkpoint-Inhibitoren modifizieren die immunologische Eigen-toleranz und finden zunehmend Einsatz in der medikamentösen Tumorthherapie. Myositiden wurden dabei unter Therapie mit Antikörpern gegen CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4), PD-1 (programmed cell death protein 1) und PD-L1 (PD-L1) gefunden und gehen mit deutlicher CK-Wert-Erhöhung (> 10 000 U/l) einher. Die Myositis entwickelt sich dabei typischerweise früh (innerhalb eines Monats) nach Therapieinitiierung. Klinisch kommt es zu Paresen und Myalgien, die axiale und proximale Muskeln betreffen kann. Aber auch eine Beteiligung der Atemmuskulatur und eine bulbäre und okkuläre Myopathie sind berichtet [18]. Differenzialdiagnostisch kann das Bild eine myasthene Symptomatik imitieren, die allein oder auch als „double trouble“ im Rahmen dieser Medikamente auftreten kann [19]. Diagnostisch ist für die Differenzierung ein pathologisches Dekrement für die Myasthenie sprechend. Für die Myopathie finden sich im EMG Fibrillationen und positive scharfe Wellen als pathologische Spontanaktivität sowie myopathische Muskelpotentiale. In der Muskelbiopsie sind endomyotische entzündliche Infiltrate zu finden, die sich aus CD68+ Zellen mit Expression von PD-L1 und CD8+ Lymphozyten mit Expression von PD1 zusammensetzen [20].

Management und Prognose

Die Guidelines der American Society of Clinical Oncology empfiehlt eine Beendigung der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren beim Auftreten von Myositis oder Myasthenie, was zur Rückbildung bei milden Formen ausreicht. Meist ist jedoch eine Immunmodulation mit Kortikosteroiden, IVIG oder Plasmapherese (bei Myasthenie) nötig. Darunter kommt es innerhalb von einigen Wochen zur Restitution der Muskelsymptome und der CK [20]. Bei initial milden Muskelbeschwerden kann ein neuerlicher Therapieversuch mit Checkpoint-Inhibitoren erwogen werden [21].

Steroidmyopathie

Ätiologie und Pathogenese

Kortikosteroide können im Rahmen der einer endokrinen Störung (M. Cushing) oder iatrogen infolge einer Steroidtherapie zu einer Steroidmyopathie führen. Die myotoxische Wirkung der katabol wirksamen Steroide erfolgt über diverse Prozesse, zu denen eine verminderte Proteinsynthese, eine gesteigerte Proteindegradation, mitochondriale Störungen und eine reduziert sarkolemmale Erregbarkeit zählen [22]. Typ II-Muskelfasern sind hiervon besonders betroffen. Das Risiko einer Steroidmyopathie steigt mit der Höhe und der Dauer der Exposition und ist höher bei fluoridierten Glukokortikoiden (z. B. Triamcinolon, Betamethason, Dexamethason) sein.

Klinik und Diagnostik

Klinisches Kennzeichen einer Steroidmyopathie sind proximale, beinbetonte Paresen mit Hüftgürtelschwäche, meist in Kombination mit Stigmata eines Hyperkortisolismus, wie das typische „Vollmondgesicht“, Stammfettsucht und Hautatrophie [23]. Die CK ist zumeist normal. Das EMG ist myopathisch verändert, ohne pathologische Spontanaktivität. Muskelbiopsisch können sich eine Typ-2-Muskelfaseratrophie oder Glykogenakkumulationen als unspezifische Befunde präsentieren, die z. B. auch nach längerer Inaktivität beobachtet werden.

Management

Bei Auftreten einer Steroidmyopathie unter einem fluoridierten Steroid sollte auf ein nicht fluoridiertes Präparat umgestellt werden. Zudem können eine alternierende Gabe sowie körperliches Training zur Prävention einer Myopathie eingesetzt werden.

Insbesondere ist bei einer Steroid-Langzeittherapie von neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Myositis, Myasthenie) die Differenzierung der Steroidmyopathie von einer Krankheitsexacerbation eine Herausforderung: Dabei sprechen für eine Myositisexacerbation deutliche CK-Elevationen, pathologische Spontanaktivität im EMG und entzündliche Veränderungen im Muskel-MRT und in der Muskelbiopsie, die bei der Steroidmyopathie fehlen. Entwickelt sich bei einem Myastheniepatienten eine zunehmende Hüftgürtelschwäche bei gleichzeitig rückläufigen okulären und oropharyngealen Myasthenie-Symptomen spricht dies für eine Steroidmyopathie.

Ein Ausschleichen der Steroidmedikation kann ebenfalls zur Differenzierung beitragen, da sich hierunter die Symptome der Steroidmyopathie verbessern, während andernfalls eine weitere Verschlechterung der Grunderkrankung auftritt [13].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Muskelerkrankungen infolge von Medikamenten oder anderen Noxen sind selten, sollten aber bei der Differenzialdiagnostik von Muskelbeschwerden immer bedacht werden
- Toxische Myopathien durch Alkoholismus oder Statinmedikation sind die häufigsten Formen, sie präsentieren sich aber sehr variabel
- Vor Beginn einer potentiell toxischen Medikation sollte das Patientenrisiko beurteilt werden und der Patient über Symptome aufgeklärt werden
- Für die Bestätigung einer toxischen Myopathie ist ein zeitlicher Zusammenhang mit der Exposition anamnestisch entscheidend; Klinik, CK-Wert, EMG und Muskelbiopsie unterstützen die Diagnose
- Die Prognose einer Restitution ist nach Expositionsende meist sehr gut
- Statine und Checkpoint-Inhibitoren können selten eine Immunmyopathie auslösen, die eine Immunsuppression erfordert

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Wei MY, Ito MK, Cohen JD et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 472–483. doi:10.1016/j.jacl.2013.03.001
- [2] Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med* 2019; 9. doi:10.3390/jcm9010022
- [3] Link E, Parish S, Armitage J et al. SLC10B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–799. doi:10.1056/NEJMoa0801936
- [4] Schneider I, Zierz S. Statinassoziierte Muskelsymptome und Statinmyopathie. *Neurologie up2date* 2019; 2: 1–16. doi:10.1055/a-0794-9660
- [5] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58–S71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004
- [6] Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581–585. doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009
- [7] Meriggioli MN, Barboi AC, Rowin J et al. HMG-CoA Reductase Inhibitor Myopathy: Clinical, Electrophysiological, and Pathologic Data in Five Patients. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001; 2: 129–134
- [8] Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O et al. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 87–99. doi:10.1016/j.nmd.2017.09.016

- [9] Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1580–1590. doi:10.1001/jama.2016.3608
- [10] Simon L, Jolley SE, Molina PE. Alcoholic Myopathy: Pathophysiologic Mechanisms and Clinical Implications. *Alcohol Res* 2017; 38: 207–217
- [11] Urbano-Marquez A, Fernandez-Sola J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve* 2004; 30: 689–707. doi:10.1002/mus.20168
- [12] Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24: 55–63. doi:10.1023/a:1024842817060
- [13] Doughty CT, Amato AA. Toxic Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25: 1712–1731. doi:10.1212/CON.0000000000000806
- [14] Kuhm C, Klopstock T. Toxische Myopathien. *Arzneimitteltherapie* 2014; 87–92
- [15] Antoon JW, Chakraborti C. Corticosteroids in the treatment of alcohol-induced rhabdomyolysis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1005–1007. doi:10.4065/mcp.2011.0102
- [16] Peters BS, Winer J, Landon DN et al. Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS. *Q J Med* 1993; 86: 5–15
- [17] Pascuzzi RM. Drugs and toxins associated with myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 511–520. doi:10.1097/00002281-199811000-00003
- [18] Haddox CL, Shenoy N, Shah KK et al. Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm. *Ann Oncol* 2017; 28: 673–675. doi:10.1093/annonc/mdw655
- [19] Guidon AC. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, Botulism, and Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myasthenia Gravis. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25: 1785–1806. doi:10.1212/CON.0000000000000807
- [20] Touat M, Maisonobe T, Knauss S et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018; 91: e985–e994. doi:10.1212/WNL.0000000000006124
- [21] Delyon J, Brunet-Possenti F, Leonard-Louis S et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients with immune-related myositis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: e129. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214336
- [22] Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 155–166. doi:10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.x
- [23] Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine* 2018; 60: 219–223. doi:10.1007/s12020-017-1472-5

Bildgebung der Muskulatur bei Neuromuskulären Erkrankungen – von der Initialdiagnostik bis zur Verlaufsbeurteilung

Muscular Imaging in Neuromuscular Diseases – from Initial Diagnostics to Follow-Up Assessment

Autoren

Alexander Mensch¹, Steffen Nägel¹, Stephan Zierz¹, Torsten Kraya^{1,2}, Dietrich Stoevesandt³

Institute

- 1 Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)
- 2 Klinik für Neurologie, Klinikum St. Georg, Leipzig
- 3 Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)

Schlüsselwörter

Neuromuskuläre Bildgebung, Muskel-MRT, Ganzkörper-MRT, quantitative MRT, Myosonografie

Key words

Neuromuscular imaging, muscle MRI, whole body MRI, quantitative MRI, myosonography

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 36–47

DOI 10.1055/a-1738-5356

ISSN 1434-0275

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Alexander Mensch
Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Halle
Ernst-Grube-Straße 40
06097 Halle/Saale
Deutschland
alexander.mensch@uk-halle.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die bildgebende Diagnostik hat sich zu einem integralen Element der Betreuung von PatientInnen mit neuromuskulären Erkrankungen entwickelt. Als wesentliches Diagnostikum ist hierbei die Magnetresonanztomografie als breit verfügbares und vergleichsweise standardisiertes Untersuchungsverfahren etabliert, wobei die Sonografie der Muskulatur bei hinreichend erfahrenem Untersucher ebenfalls geeignet ist, wertvolle diagnostische Informationen zu liefern. Das CT hingegen spielt eine untergeordnete Rolle und sollte nur bei Kontraindikationen für eine MRT in Erwägung gezogen werden. Zunächst wurde die Bildgebung bei Muskelerkrankungen primär in der Initialdiagnostik unter vielfältigen Fragestellungen eingesetzt. Das Aufkommen innovativer Therapiekonzepte bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen machen neben einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung insbesondere auch eine multimodale Verlaufsbeurteilung zur Evaluation des Therapieansprechens notwendig. Auch hier wird die Bildgebung der Muskulatur als objektiver Parameter des Therapieerfolges intensiv diskutiert und in Forschung wie Praxis zunehmend verwendet.

ABSTRACT

Muscle imaging is an integral element in care and surveillance of patients with neuromuscular disorders. In this regard, magnetic resonance imaging (MRI) is widely available and is the standard procedure. Muscle sonography, however, offers valuable diagnostic information when carried out by highly experienced examiners. CT imaging only appears appropriate when other methods are not applicable (i. e., contraindications). While muscle imaging was primarily used in the context of initial diagnostics, recent developments in innovative therapeutic concepts necessitate not only the earliest possible diagnosis, but also a multimodal follow-up assessment to evaluate response to therapy. Thus, imaging of the musculature as an objective parameter of therapeutic success is intensively discussed and increasingly used in research and practice.

Angesichts der neuartigen, kausalen Therapieoptionen bei PatientInnen mit neuromuskulären Erkrankungen kommt der möglichst frühzeitigen und zielgerichteten Diagnostik und korrekten Diagnosestellung eine wesentliche, therapeutisch relevante Bedeutung zu. Beispielhaft sei die Einführung gleich mehrerer Medikamente (Nusinersen, Risdiplam und Onasemnogene Apeparvovec – AVXS-101) zur Behandlung der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie genannt [1]. Für andere neuromuskuläre Erkrankungen befinden sich entsprechende Therapeutika aktuell in der klinischen Prüfung [2].

Trotz der erheblichen Innovationen im Bereich der genetischen Diagnostik mit breiter Verfügbarkeit von genetischen Hochdurchsatzverfahren (Next-Generation Sequencing) ist im individuellen Fall häufig eine multimodale Diagnostik sinnvoll. Diese sollte den vorliegenden klinischen Phänotyp inklusive der betroffenen Muskelgruppen möglichst detailliert erfassen, um die Einordnung der genetischen Informationen, unter anderem in Hinblick auf unklare Sequenzvarianten (Varianten unklarer Signifikanz), sicherzustellen [3]. Darüber hinaus ist eine suffiziente klinische und paraklinische Verlaufsbeurteilung zwingend angezeigt, um das Therapieansprechen beurteilen zu können. Neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung unter Anwendung etablierter klinischer Scores zur Verlaufskontrolle sowie der Muskelbiopsie zur Erfassung von Strukturauffälligkeiten kommt den bildgebenden Verfahren als nicht-invasive, vergleichsweise standardisierte und ubiquitär verfügbare diagnostische Instrumente eine zunehmende Bedeutung zu.

In dieser Übersichtsarbeit soll daher ausgehend von den zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren insbesondere die Magnetresonanztomografie als zentrale Untersuchungsmethode bei Muskelerkrankungen dezidiert dargestellt und aktuelle Anwendungsmöglichkeiten in Klinik wie Forschung diskutiert werden.

Bildgebende Verfahren bei (neuro-) muskulären Erkrankungen

Magnetresonanztomografie (MRT)

Erste Untersuchungen zur MRT-Bildgebung bei neuromuskulären Erkrankungen wurden bereits Ende der 1980er Jahre durchgeführt. Trotz der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Einschränkungen – unter anderem deutlich reduzierter Bildqualität und langen Untersuchungszeiten – offenbarten diese bereits frühzeitig das Potential dieses Verfahrens im Kontext der Diagnostik von Myopathien [4, 5]. Mit zunehmendem technischem Fortschritt, der Einführung neuer Untersuchungssequenzen und der deutlichen Verkürzung der Untersuchungsdauer hat sich die MRT als wesentliches Element in der Diagnostik und Therapiebeurteilung von neuromuskulären Erkrankungen etabliert [6]. Die Vorteile dieses Verfahrens entsprechen dabei im Wesentlichen den allgemeinen Vorzügen der MRT – es handelt sich um ein breit verfügbares, objektives Untersuchungsverfahren, das eine geringe Untersucherabhängigkeit aufweist. Durch Auswahl geeigneter Untersuchungsprogramme sind die im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen auftretenden häufigen Fragestellungen mit einer im Vergleich zur CT-Diagnostik höheren Sensitivität zu beantworten. Ein weiterer Vorteil besteht in der fehlenden Strahlenbelastung [7]. Die Nachteile der Methode sind geringer als die Vorteile, es muss jedoch beachtet werden, dass

diese u. a. bei kleineren Kindern oder PatientInnen mit Klaustrophobie häufig nur mit erheblichem Aufwand (Sedierung, ggf. auch Intubationsnarkose) möglich ist und für PatientInnen mit relevanten Kontraindikationen (z. B. Herzschrittmacher/ICD etc.) nicht in Frage kommt.

Computertomografie (CT)

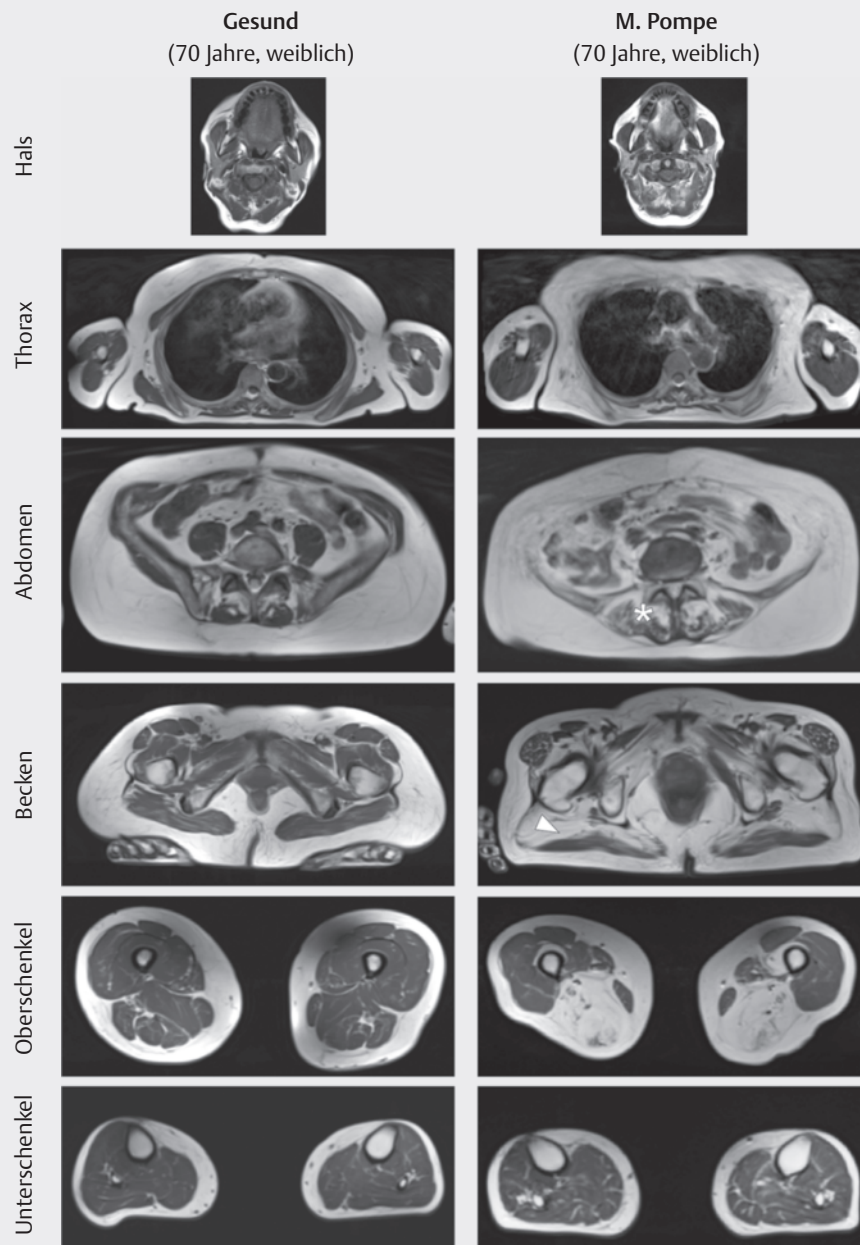
Aufgrund der im Vergleich zur MRT deutlich geringeren diagnostischen Aussagekraft und der mit der Untersuchung verbundenen Strahlenbelastung hat die Computertomografie in der Diagnostik von Muskelerkrankungen deutlich an Stellenwert verloren [7]. Die CT sollte aktuell lediglich in Einzelfällen erwogen werden, wenn relevante Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung bestehen und wesentliche diagnostische oder therapeutische Erwägungen aus der bildgebenden Diagnostik abzuleiten sind.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET spielt in der Diagnostik von Muskelerkrankungen bisher eine untergeordnete Rolle. Spezifische Radiopharmaka zur Beurteilung des Funktionszustandes der Muskulatur sind bisher nicht in der klinischen Praxis etabliert, wobei Aussagen sowohl zur muskulären Perfusion als auch zu einzelnen Stoffwechselwegen (Glucose-, Fettstoffwechselaktivität) prinzipiell möglich sind [8]. So ist die Fluordesoxyglucose-PET (FDG-PET) in der Lage, einen deutlich erhöhten Muskelmetabolismus nachzuweisen, wie er unter anderem im Rahmen Inflammatorischer Myopathien besteht. In diesem Zusammenhang ist die PET sowohl zur Differenzierung zwischen einzelnen Subgruppen der Inflammatorischen Myopathien als auch in der Verlaufsuntersuchung untersucht worden [9, 10]. Darüber hinaus können parallel zugrundeliegende Malignome (als Ursache einer Paraneoplasie) detektiert werden [11]. Daher ist der Stellenwert der PET gegenwärtig vor allem in der Umfelddiagnostik inflammatorischer Myopathien zu sehen.

Sonografie

Im Vergleich zur MRT weist die Nerven- und Muskelsonografie in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen einige offensichtliche Vorteile auf. Das bettseitig verfügbare Verfahren ist vergleichsweise schnell und kostengünstig durchzuführen (ausführliche Übersichtsarbeit unter [12]). Eine Reihe von Untersuchungen belegen eine gute Sensitivität des Muskelultraschalls in der Diagnostik von neuromuskulären Erkrankungen bei pädiatrischen PatientInnen, einem Patientenkollektiv, bei dem die Durchführung einer MRT-Untersuchung häufig nicht oder nur mit erhöhtem Risiko und Aufwand möglich ist [13–15]. Auch für einzelne Krankheitsentitäten adulter Patienten, unter anderem der Fazio-Scapulo-Humeralen Muskeldystrophie, der Amyotrophen Lateralsklerose und der Idiopathischen Inflammatorischen Myopathien, liegen erste Befunde aus kleineren Fallserien vor [16–20]. Zudem erlaubt die Sonografie mittels Quantifizierung auch eine Verlaufsbeurteilung der muskulären Veränderungen [21]. Als weiterer Vorteil sind dynamische Untersuchungen ohne großen Aufwand möglich, die zur Beantwortung einer Reihe von im MRT schlecht oder nur aufwändig adressierbarer Fragestellungen geeignet sind. Beispielhaft sei in diesem Zusammenhang auf die muskuläre Durchblutung, die Bestimmung der Gewebeelastizität oder der Nachweis von Faszikulationen und Fibrillationen als Ergänzung zur Elektromyografie

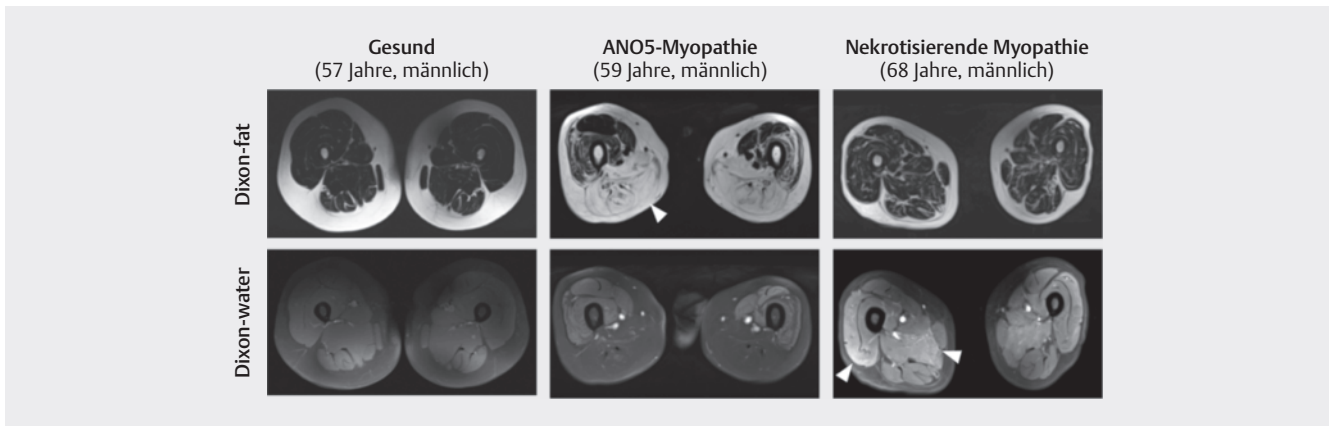


► **Abb. 1 Ganzkörper-Muskel-MRT.** Exemplarische Befunde des Ganzkörper-MRTs bei einer gesunden Probandin und einer Patientin mit Glykogenspeicher-Krankheit Typ II (Morbus Pompe). Bei der Patientin finden sich im Vergleich zur gesunden Probandin unter anderem deutliche paraspinale (Stern) und gluteale (Pfeilspitze) fettig-bindegewebige Veränderungen, welche bei alleiniger Darstellung der unteren Extremität nicht nachgewiesen worden wären.

verwiesen [22–24]. Neben diesen unbestrittenen Vorteilen der Sonografie, die dazu geführt haben, dass dieses Untersuchungsverfahren zunehmend Anwendung insbesondere in den neuromuskulären Zentren findet, weist die Ultraschalldiagnostik aber eine Reihe von Nachteilen auf. Diese haben zur Folge, dass sich die Sonografie bisher nicht flächendeckend etabliert hat und die MRT weiterhin als Standard in der bildgebenden Diagnostik gilt. Als nachteilig ist insbesondere die deutlich nachlassende Ortsauflösung in tieferen Gewebeschichten anzusehen, sodass faktisch nur oberflächliche Muskelgruppen uneingeschränkt untersuchbar sind und

sich tiefer liegende Muskeln der dezidierten Einschätzung entziehen [25]. Zudem besteht bei der Sonografie der Muskulatur im Vergleich zur MRT eine deutlich stärkere Untersucherabhängigkeit. Eine valide Myosonografie setzt eine profunde Kenntnis ebenso wie eine erhebliche Erfahrung in der Untersuchung von PatientInnen mit neuromuskulären Erkrankungen voraus [26].

Zusammenfassend hat sich aufgrund der vorgenannten Limitationen von CT, PET und Sonografie die MRT als bevorzugtes bildgebendes Untersuchungsverfahren im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen etabliert und wird dementsprechend auch in den ak-



► **Abb. 2 Dixon-Methode bei unterschiedlichen Krankheitsentitäten.** Fett- (Dixon-fat) und Wasser-gewichtete (Dixon-water) Darstellungen des Oberschenkels bei einem gesunden Probanden, einem Patienten mit Anoctaminopathie (ANO5-Myopathie, LGMD R12) und einem Patienten mit Nekrotisierender Myopathie. Währenden sich beim Patienten mit Anoctaminopathie entsprechend des hereditären Charakters fortgeschrittene fettig-bindegewebige Umbauten im hinteren Kompartiment des Oberschenkels (Pfeilspitzen) nachweisen lassen, finden sich allenfalls diskrete Veränderungen beim Patienten mit Nekrotisierender Myopathie. Demgegenüber zeigt die Wasser-gewichtete Sequenz bei der Nekrotisierenden Myopathie erhebliche Ödeme u. a. im M. quadriceps femoris (Schwerpunkt M. vastus lateralis) und M. adductor magnus.

► **Tab. 1** Semiquantitative Scores zur Erfassung fettig-bindegewebiger Veränderungen.

Mercuri – Klassifikation [7]	
1	normaler Muskel
2	fettiger Umbau des Muskels visuell < 30 %
3	fettiger Umbau des Muskels visuell zwischen 30 % und 60 %
4	fettiger Umbau des Muskels visuell > 60 %
Fischer-Klassifikation [43]	
0	normaler Muskel
1	leichtgradiger fettiger Umbau, nicht konfluierend
2	beginnend konfluierender fettiger Umbau in < 50 % des Muskels
3	konfluierender fettiger Umbau in > 50 % des Muskels
4	fettig-bindegewebiger Ersatz des gesamten Muskels

tuellen Leitlinien „Diagnostik von Myopathien“ als primäres Diagnostikum empfohlen [27].

Untersuchungstechnische Aspekte der Muskel-MRT

Die im Folgenden dargestellten Aspekte zur Untersuchungstechnik beruhen wesentlich auf den 2019 veröffentlichten Empfehlungen der MYO-MRI Working Group, einer internationalen Expertengruppe, die mit dem Ziel gegründet wurde, die muskuläre MRT-Bildge-

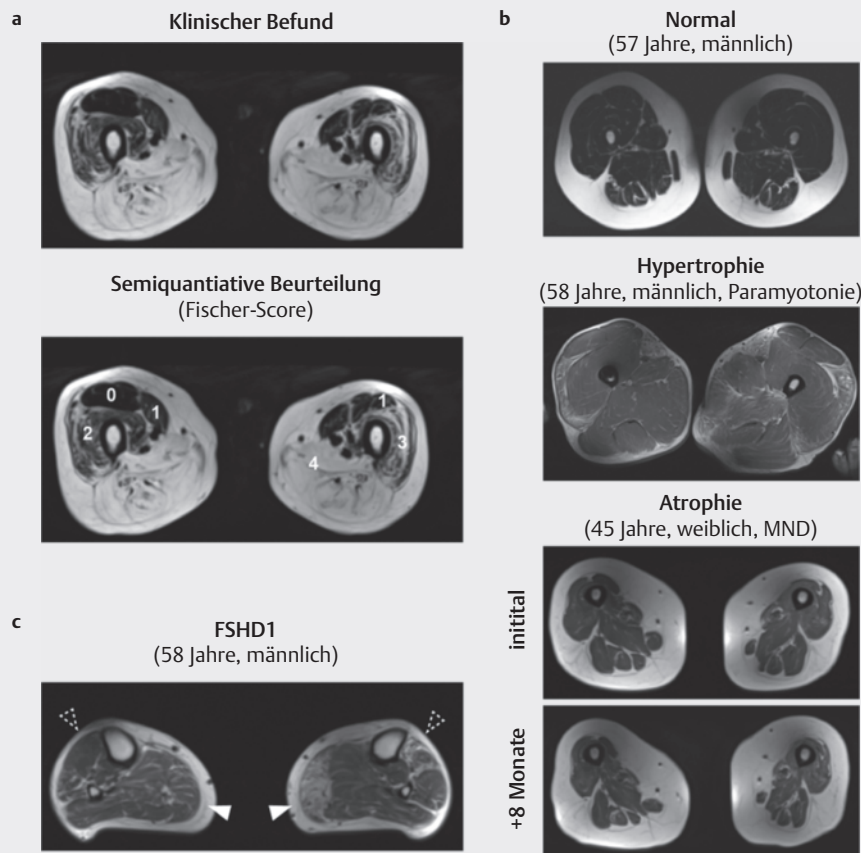
bung zu harmonisieren, weiterzuentwickeln und kooperativer zu gestalten [25].

Segmentale versus Ganzkörper-Untersuchung

Initiale Untersuchungen fokussierten sich primär auf die bildgebende Darstellung der unteren Extremitäten. Durch die sukzessive technische Verbesserung der MRT-Geräte und der Verkürzung der Untersuchungszeit sind nunmehr Ganzkörper-Untersuchungen der Muskulatur mit vertretbarer Untersuchungsdauer (ca. 45 Minuten) möglich. Das Ganzkörper-MRT ermöglicht die Beurteilung einer deutlich größeren Zahl individueller Muskeln, wodurch eine Schärfung krankheitsspezifischer Befallsmuster/Pattern (siehe unten) erreicht und die diagnostische Aussagekraft erhöht wird [28–30]. Zum anderen werden durch die Ganzkörper-Untersuchung im Vergleich zur alleinigen Untersuchung der unteren Extremitäten deutlich umfassendere Informationen (zum Beispiel zum natürlichen Krankheitsverlauf und zum Therapieansprechen) erfasst [31, 32]. Dementsprechend ist die Ganzkörper-Untersuchung als Goldstandard in der MRT-Bildgebung neuromuskulärer Erkrankungen anzusehen. ► **Abb. 1** zeigt exemplarische Befunde der Ganzkörper-MRT bei einer gesunden Probandin und einer Patientin mit Morbus Pompe.

Sequenzen

Empfohlen wird eine axiale Schichtführung. Üblicherweise erfolgt eine T1-gewichtete Sequenz zur Evaluation einer fettig-bindegewebigen Degeneration sowie des generellen Muskelvolumens (Nachweis einer Hypertrophie oder Atrophie). Diese wird ergänzt durch eine fettunterdrückende STIR-Sequenz (Short-Tau Inversion Recovery), welche den muskulären Wassergehalt (zum Nachweis eines etwaigen intramuskulären Ödems) darstellt. Alternativ zu vorgenannten Sequenzen hat sich die chemical-shift-basierte modifizierte Dixon-Sequenz zunehmend etabliert. Mit dieser Methode lassen sich Fett- und Flüssigkeits-Darstellungen aus lediglich einer durchgeführten Sequenz rekonstruieren und die Untersu-



► **Abb. 3** Typische Befunde in der Beurteilung der Muskel-MRT. **a**) Semiquantitative Beurteilung der fettig-bindegewebigen Veränderungen anhand der Fischer-Skala bei einem Patienten mit Anoctaminopathie. Für die einzelnen Schweregrade sind Beispielmuskeln bezeichnet. Vgl. auch ► **Tab. 1**. **b**) Beurteilung des Muskelvolumens. Deutliche Hypertrophie bei einem Patienten mit Paramyotonia congenita. Die Atrophie ist bei fehlenden Normwerten initial meist nur eingeschränkt beurteilbar und zeigt sich gegebenenfalls erst in der Verlaufsbeurteilung, hier exemplarisch bei einer Patientin mit Motoneuronenerkrankung (MND). **c**) Asymmetrie der Affektion des M. gastrocnemius caput mediale (weiße Pfeilspitzen) und des M. tibialis anterior (gestrichelte Pfeilspitzen) bei einem Patienten mit Fazio-Scapulo-Humeraler Muskeldystrophie (FSHD1) als typisches Charakteristikum der Erkrankung.

chungszeit wird hierdurch deutlich verkürzt [33]. Zudem ist über dieses Verfahren eine Quantifizierung des (muskulären) Fettgehaltes möglich [34]. ► **Abb. 2** zeigt beispielhafte Befunde der Dixon-Sequenz bei gesunden Probanden, Patienten mit hereditärer Myopathie und Patienten mit Idiopathischer Inflammatorischer Myopathie. Experimentelle, in der klinischen Anwendung bisher nicht etablierte Ansätze umfassen unter anderem MR-Spektroskopie, T2-Mapping-Verfahren und Ultrashort TE (UTE)- oder Diffusion tensor imaging (DTI)-Sequenzen [35–38].

Kontrastmittel

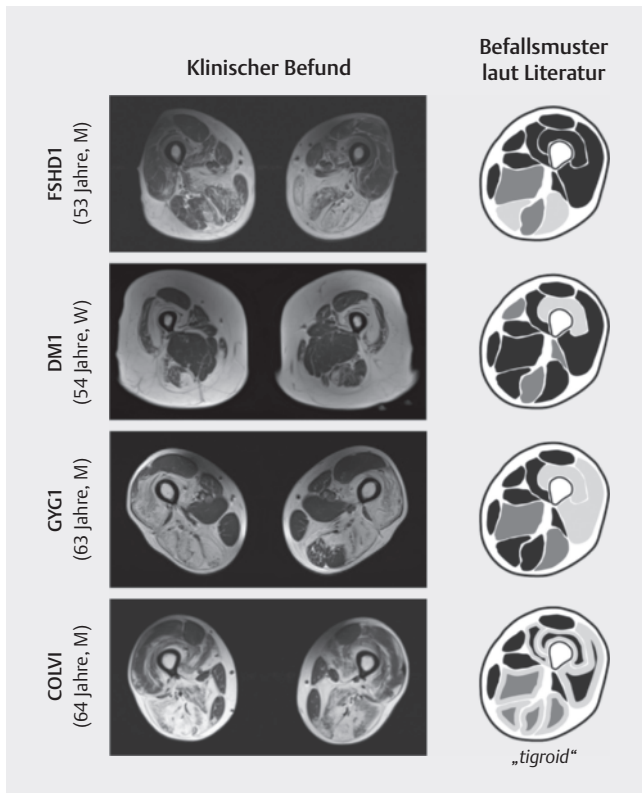
Unter Verwendung von Kontrastmittel in Kombination mit einer T1-gewichteten Sequenz gelingt die Darstellung einer muskulären Inflammation, zum Beispiel im Rahmen einer Idiopathischen Inflammatorischen Myopathie. Diese Fragestellung kann mit mindestens gleicher Sensitivität auch durch die Verwendung einer (nicht Kontrastmittel-unterstützten) STIR-Sequenz erreicht werden [39, 40]. Demgegenüber stehen mögliche Folgeerscheinungen einer (wiederholten) Kontrastmittelgabe. Entsprechend wird die gene-

relle Durchführung von Kontrastmittel-unterstützten Sequenzen in der Bildgebung von neuromuskulären Erkrankungen nicht empfohlen und bleibt ausgewählten Fragestellungen im Einzelfall vorbehalten [41].

Beurteilung der Muskel-MRT

Fettig-bindegewebige Veränderungen

Im degenerativ veränderten Muskel werden unabhängig von der Ätiologie (z. B. hereditäre Myopathie oder Neuropathie, Motoneuronenerkrankung, Inflammatorische Erkrankung) die zugrunde gehenden Muskelfasern in einer gemeinsamen Endstrecke durch Fett und Bindegewebe ersetzt [42]. Da sich sowohl Fett als auch Bindegewebe in der T1-Wichtung im Vergleich zum Muskel hyperintens darstellen, kann das Ausmaß der muskulären Veränderungen über diese Sequenz gut erfasst werden. Üblicherweise wird der Schweregrad der fettig-bindegewebigen Umbauten entsprechend der subjektiven Einschätzung des Befunders semiquantitativ graduiert.



► **Abb. 4 Die Muskel-MRT in der Initialdiagnostik.** Beispiele Krankheits-spezifischer Befallsmuster bei unterschiedlichen Krankheitsentitäten („Pattern“ der muskulären Affektion) und Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Mustern (nach [55, 63, 64]). Über die Pattern-Analyse wird eine Zuordnung zu einzelnen Krankheitsentitäten und die Einordnung unklarer genetischer Varianten erleichtert, obgleich nicht immer eine vollständige Kongruenz von klinischem Bildbefund und literaturbasiertem Pattern zu beobachten ist. Bei den Kollagen-VI Muskeldystrophien (COLVI, Ullrich- oder Bethlem-Myopathie) findet sich als pathognomonische Besonderheit eine fortgeschrittene Degeneration in den Randbereichen des Muskels, wohingegen der „Muskelkern“ erhalten erscheint. Dies wird als getigeter (tigroider) Aspekt bzw. alternativ als Sandwich-Zeichen bezeichnet und gilt als vergleichsweise spezifisch für die Kollagen-VI-assoziierten Erkrankungen [65, 66].

Hierbei haben sich insbesondere die Einteilung nach Mercuri bzw. Fischer etabliert, welche in ► **Tab. 1** und ► **Abb. 3a** dargestellt sind [7, 43]. Obgleich die semiquantitative Bewertung gut mit dem klinischen Schweregrad korreliert [42, 44–46], ist sie nicht hinreichend sensitiv, um kurzfristige Prozesse (z. B. Krankheitsprogression und Therapieansprechen) erfassen zu können [25]. Für diesen Zweck deutlich sensitiver und besser geeignet ist die quantitative Bestimmung des individuellen muskulären Fettgehaltes (muscular fat fraction, mFF) unter Verwendung geeigneter Sequenzen (Dixon-Methode, siehe oben) [47], wodurch eine präzisere und objektivere Einschätzung der fettig-bindegewebigen Veränderungen ermöglicht wird. Da dieses Verfahren im Vergleich zu den semiquantitativen Analysen in der Auswertung deutlich zeitintensiver ist, hat es sich bisher in der klinischen Routine nur unzureichend etabliert.

Muskelvolumen

Neben der Erfassung fettig-bindegewebiger Umbauten ist auch die Beurteilung des Muskelvolumens bildgebend möglich, um eine etwaige Hypertrophie oder Atrophie der gesamten Muskulatur oder spezifischer Muskelgruppen nachzuweisen. Einschränkend muss hier festgehalten werden, dass das Muskelvolumen in der klinischen Routine häufig nicht bestimmt wird, da standardisierte Protokolle zur reproduzierbaren Bestimmung fehlen. Zudem wird interindividuell eine erhebliche Bandbreite des Muskelvolumens beobachtet, wobei eine Reihe von Faktoren (Trainingszustand, Immobilisierung, Alter etc.) einen Einfluss haben und damit eine Standardisierung erschweren [48]. Abhilfe könnten hier automatisierte Segmentationsanalysen schaffen, bei denen die Identifizierung einzelner Muskeln computergestützt erfolgt und das entsprechende Muskelvolumen (als möglicher Verlaufsparemeter) ermittelt wird [49, 50]. Diese Verfahren haben sich in der klinischen Praxis jedoch bisher nicht durchgesetzt. Dennoch sind sowohl Hypertrophie als auch Atrophie bei prominenter Ausprägung auch visuell zu identifizieren (► **Abb. 3b**).

Asymmetrie

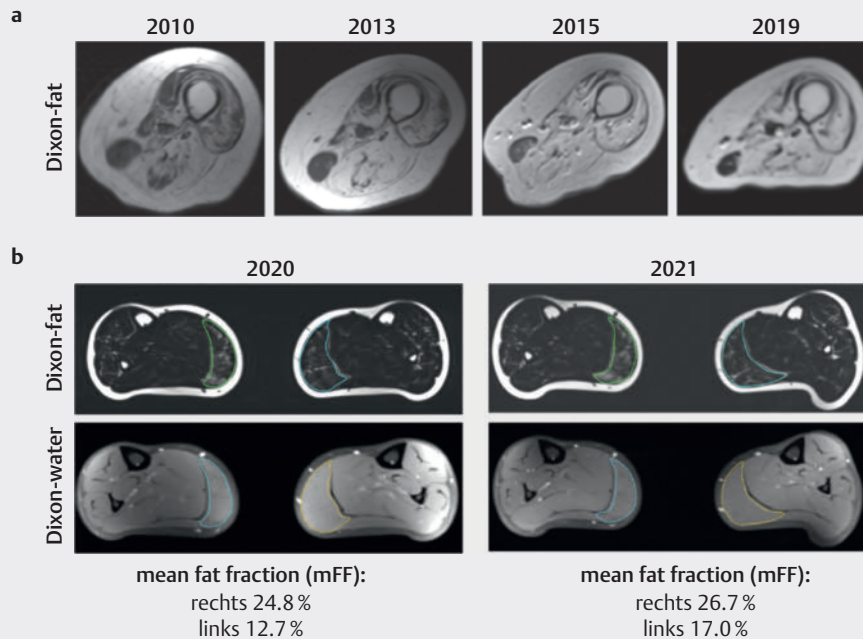
Einige Muskelerkrankungen, unter anderem die Fazio-Scapulo-Humerale Muskeldystrophie und die Anoctaminopathie (LGMD R12) [51, 52], weisen häufig eine deutliche Asymmetrie der muskulären Veränderungen auf, wobei diese bildgebend vor der klinischen Manifestation apparent werden kann. Daher sollte eine etwaige Asymmetrie sorgfältig erfasst werden, da hiervon ausgehend eine erhebliche Eingrenzung des differentialdiagnostischen Spektrums möglich ist (► **Abb. 3c**).

Muskuläres Ödem

Eine Erhöhung des intramuskulären Wassergehaltes im Sinne eines Ödems wird generell als Zeichen einer akuten muskulären Schädigung betrachtet. Neben floriden myositischen Prozessen oder Myonekrosen treten respektive Veränderungen geringer auch im Rahmen akuter Denervierungsprozesse oder in der akuten Schädigungsphase bei hereditären Myopathien auf. Der Nachweis eines intramuskulären Ödems ist somit per se nicht als spezifisch anzusehen und muss immer im Kontext der übrigen bildgebenden und klinischen Befunde eingeordnet werden [53].

Befallene Muskelgruppen

Abhängig und entsprechend der zugrundeliegenden Krankheitsentität zeigen sich teils erhebliche Unterschiede in den Befallsmustern (Pattern) einzelner Muskelgruppen [54]. Aus dem Befallsmuster lassen sich (wiederum ggf. vor der klinischen Manifestation) wertvolle Informationen für die diagnostische Einordnung im Sinne einer Pattern-Analyse (siehe unten) gewinnen. Es ist daher unabhängig von den beobachteten bildgebenden Veränderungen (fettig-bindegewebige Degeneration, Atrophie, intramuskuläres Ödem) von elementarer Bedeutung, die von entsprechenden Auffälligkeiten betroffenen Muskeln oder Muskelgruppen möglichst exakt und vollumfänglich zu erfassen. Dies setzt eine profunde Kenntnis der anatomischen Gegebenheiten und möglicher Normvarianten voraus.



► **Abb. 5** Verlaufsbeurteilung von neuromuskulären Erkrankungen mittels Muskel-MRT. **a)** Bei langem Krankheitsverlauf und hinreichend rasch progredienter Erkrankung ist eine visuelle oder semiquantitative Beurteilung des Krankheitsprogresses (z. B. mittels Fischer-Scoring) durchaus möglich. **b)** Für die kurzfristige Verlaufsbeurteilung sind demgegenüber semiquantitative Verfahren nicht hinreichend sensitiv, hier wird unter anderem mittels quantitativer Ermittlung des muskulären Fettanteils (muscular fat fraction, mFF) eine deutlich höhere Sensitivität erreicht.

Anwendung der Muskel-MRT-Bildgebung bei (neuro-)muskulären Erkrankungen

Initialdiagnostik

Die MRT-Bildgebung kann in der Initialdiagnostik von neuromuskulären Erkrankungen vielfältig eingesetzt werden, wobei insbesondere qualitative Methoden im Sinne einer deskriptiven Beurteilung erfolgen.

Zum einen ist sie hilfreich in der Festlegung eines geeigneten Muskels zu Muskelbiopsie und zur Planung von Re-Biopsien bei PatientInnen, die klinisch ein sicheres myopathisches Syndrom aufweisen, bei denen die initiale Muskelbiopsie aber unauffällige Befunde erbrachte [25]. Um eine möglichst hohe Aussagekraft zu erreichen, sollte weder ein bildgebend nicht oder kaum betroffener noch ein endgradig betroffener Muskel biopsiert werden, da dann häufig unspezifische Befunde auftreten. In diesem Zusammenhang wird von den Autoren ein biotisch gut erreichbarer Muskel mit einem Fischer-Score von 2 (entsprechend einem Mercuri-Score von 2–3) zur Auswahl empfohlen.

Neben der Auswahl des Biopsieortes kommt der Bildgebung in der primären Diagnosestellung eine zunehmende Bedeutung zu. Zugrunde liegt die Beobachtung, dass einzelne hereditäre und erworbene Muskelerkrankungen ein vergleichsweise spezifisches Befallsmuster der muskulären Degeneration aufweisen, wobei einzelne Muskeln frühzeitig und nahezu immer betroffen sind, andere Muskeln wiederum auch im längerfristigen Krankheitsverlauf keine oder kaum Auffälligkeiten aufweisen. ► **Abb. 4** illustriert dies beispielhaft für verschiedene hereditäre Myopathien. Dieses krank-

heitsspezifische Affektionsmuster (sog. Pattern) kann den klinischen Verdacht bereits in Richtung einer bestimmten Krankheitsentität lenken, sodass eine gezielte genetische Untersuchung eingeleitet werden kann. Daneben gewinnt die Evaluation des Befallsmusters eine zunehmende Bedeutung in der Beurteilung unklarer Sequenzvarianten (Varianten unklarer Signifikanz, VUS), wie sie durch die verbesserten genetischen Methoden zunehmend aufkommen. Hier kann die Bildgebung helfen, die Verdachtsdiagnose weiter zu bestätigen bzw. zu verwerfen [25]. Eine gute Darstellung der Befallsmuster (sog. Pattern) einzelner Muskelerkrankungen bietet neben der Übersichtsarbeit von *Leung* [54] insbesondere auch die Website des Neuromuscular Disease Center der Washington University (<https://neuromuscular.wustl.edu/pathol/diagrams/musclmri.htm>, [55]).

Verlaufsbeurteilung

Durch das Aufkommen neuartiger Therapiemöglichkeiten insbesondere auch für hereditäre neuromuskuläre Erkrankungen ergibt sich ein immanenter Bedarf an objektiven Surrogatparametern, die die Wirksamkeit der individuellen Therapieformen sowohl in Therapiestudien als auch in der klinischen Praxis nachzuweisen vermögen. Daneben besteht ein ebensolcher Bedarf auch bei nicht therapierten PatientInnen, um den natürlichen Krankheitsverlauf möglichst dezidiert erfassen zu können. Hierfür kommen vordergründig quantitative MRT-Verfahren zur Anwendung, unter anderem die Bestimmung des individuellen muskulären Fettgehaltes (mFF, siehe oben). ► **Abb. 5** illustriert Anwendungen der quantitativen MRT zur Beurteilung des natürlichen Krankheitsverlaufs. Als objektiver Verlaufparameter sind entsprechende MRT-Verfahren in einer

► **Tab. 2** Studien zur Verwendung quantitativer MRT-Verfahren zur Verlaufsbeurteilung bei ausgewählten neuromuskulären Erkrankungen.

Studie	N	Region	Zeitraum	Therap. Interv.	Ref.
Dystrophinopathie					
van de Velde et al.	24 (BMD)	Untere Extremität	24 Monate	Nein	[67]
Lilien et al.	40 (DMD)	Obere Extremität	24 Monate	Nein	[68]
Bonati et al.	3 (BMD)	Oberschenkel	12 Monate	Nein	[69]
Bonati et al.	20 (DMD)	Oberschenkel	12 Monate	Nein	[70]
Godi et al.	26 (DMD)	Untere Extremität	24–48 Monate	teilw. (Steroide)	[71]
Ricotti et al.	15 (DMD)	Obere Extremität	12 Monate	teilw. (Steroide)	[72]
Nagy et al.	29 (DMD)	Oberschenkel	12 Monate	Nein	[73]
Willcocks et al.	109 (DMD)	Untere Extremität	12 Monate	teilw. (Steroide)	[62]
Hogrel et al.	25 (DMD)	Obere Extremität	12 Monate	Nein	[59]
Wary et al.	24 (DMD)	Obere Extremität	12 Monate	teilw. (Steroide)	[61]
Arpan et al.	15 (DMD)	Untere Extremität	6 Monate	Ja (Steroide)	[74]
Naarding et al.	38 (DMD)	Oberschenkel	6–30 Monate	teilw. (Steroide)	[75]
Rooney et al.	104 (DMD)	Untere Extremität	12–72 Monate	teilw. (Steroide)	[76]
Barnard et al.	160 (DMD)	Untere Extremität	12–48 Monate	teilw. (Steroide)	[77]
Fazio-Scapulo-Humerale Muskeldystrophie (FSHD)					
Andersen et al.	45	Ganzkörper	12–18 Monate	Nein	[56]
Janssen et al.	31	Oberschenkel	3–7 Monate	Ja (AT, VT)	[78]
Monforte et al.	100	Untere Extremität	10–14 Monate	Nein	[79]
Wang et al.	36	Untere Extremität	12 Monate	Nein	[80]
Glykogenspeicherkrankheit Typ II (GSD II, Morbus Pompe)					
Lollert et al.	13	paraspinal lumbal	24–86 Monate	Ja (ERT)	[81]
Khan et al.	19	Ganzkörper	12–24 Monate	Ja (ERT)	[82]
Ravaglia et al.	11	Untere Extremität	18–24 Monate	Ja (ERT)	[83]
van der Ploeg et al.	16	Untere Extremität	6 Monate	Ja (ERT)	[84]
Carlier et al.	23	Untere Extremität	12–36 Monate	teilw. (ERT)	[57]
Figueroa-Bonaparte et al.	32	Becken, Oberschenkel	12 Monate	teilw. (ERT)	[58]
Nuñez-Peralta et al.	36	Becken, Oberschenkel	36 Monate	teilw. (ERT)	[60]
Einschlusskörperchen-Myositis (sIBM)					
Morrow et al.	20	Untere Extremität	12 Monate	Nein	[31]
GNE-Myopathie					
Reyngoudt et al.	10	Untere Extremität	12 Monate	Nein	[85]
Gidaro et al.	10	Untere Extremität	12 Monate	Nein	[86]
LGMD R9 (vormals LGMD2I, FKRP-assoziierte LGMD)					
Leung et al.	19	Ganzkörper	4 Monate	Nein	[87]
Willis et al.	32	Untere Extremität	12 Monate	Nein	[88]
Murphy et al.	23	Untere Extremität	72 Monate	Nein	[89]
Oculopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD)					
Fischmann et al.	8	Untere Extremität	13 Monate	Nein	[90]
Spinale Muskelatrophie (SMA)					
Otto et al.	10	Oberschenkel	12 Monate	Nein	[91]
Bonati et al.	18	Oberschenkel	12 Monate	Nein	[92]
Annoussamy et al.	8	Oberschenkel, Obere Extremität	24 Monate	Nein	[93]
Savini et al.	3	Oberschenkel	21 Monate	Ja (Nusinersen)	[94]
Barp et al.	2	Ganzkörper	24 Monate	Ja (Nusinersen)	[95]

Abkürzungen: AT – Aktivierende Therapie (Physiotherapie); ERT – Enzyersatztherapie (Enzyme replacement therapy); LGMD – Gliedergürteldystrophie (Limb-girdle muscular dystrophy) N -Anzahl TeilnehmerInnen; Ref. – Referenz; teilw. – Teilweise; Therap. Interv. – Therapeutische Intervention; VT – Verhaltenstherapie.

Reihe von Forschungsprojekten unter anderem für die Fazio-Scapulo-Humerale Muskeldystrophie, die Dystrophinopathie und den M. Pompe mit gutem Erfolg untersucht worden [56–62]. Eine aktuelle Übersicht von Studien, bei denen quantitative MRT-Verfahren zur Verlaufsbeurteilung bei ausgewählten neuromuskulären Erkrankungen angewandt wurden, findet sich in ► **Tab. 2**. Obgleich sich entsprechende Verfahren bisher nicht routinemäßig etabliert haben, ist in Anbetracht der hochdynamischen Therapielandschaft eine zunehmende Anwendung zu erwarten.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Der Bildgebung kommt eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen zu
- Bildgebendes Mittel der Wahl ist die (Ganzkörper)-Magnetresonanztomografie der Muskulatur, die Muskel-Sonografie kann bei hinreichender Expertise wertvolle Zusatzinformationen liefern
- Das Muskel-MRT dient sowohl der Initialdiagnostik (u. a. Planung der Muskelbiopsie, Zuordnung zu spezifischen Krankheitsentitäten und Evaluation unklarer genetischer Varianten) als auch die Verlaufsbeurteilung (Surrogatparameter zur Beurteilung von natürlichem Krankheitsverlauf und Therapieansprechen)
- Für die Routine-Bildgebung ist neben einer T1-gewichteten Sequenz eine fettunterdrückende STIR-Sequenz zu empfehlen, alternativ kann die Dixon-Methode angewandt werden, eine Kontrastmittelgabe ist in aller Regel nicht erforderlich
- Von wesentlicher Bedeutung ist die Beurteilung mehrerer Parameter, so sollte neben fettig-bindegewebiger Veränderungen mittels semiquantitativer (Fischer- oder Mercuri-Score) oder quantitativer Verfahren auch ein etwaiges muskuläres Ödem, Veränderungen des Muskelvolumens, die befallenen Muskelgruppen und mögliche Asymmetrien beurteilt werden

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Cartwright MS, Upadhy S. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2021; 64: 404–412. doi:10.1002/mus.27358
- [2] Lehmann Urban D, Schneider I. Genspezifische Therapieansätze bei Muskelerkrankungen. *Der Nervenarzt* 2020; 91: 318–323. doi:10.1007/s00115-020-00870-8
- [3] Krenn M, Tomschik M, Rath J et al. Genotype-guided diagnostic reassessment after exome sequencing in neuromuscular disorders: experiences with a two-step approach. *Eur J Neurol* 2020; 27: 51–61. doi:10.1111/ene.14033
- [4] Lamminen AE. Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: patterns of distribution and severity of involvement. *Br J Radiol* 1990; 63: 946–950. doi:10.1259/0007-1285-63-756-946
- [5] Lamminen AE, Hekali PE, Tiula E et al. Acute rhabdomyolysis: evaluation with magnetic resonance imaging compared with computed tomography and ultrasonography. *Br J Radiol* 1989; 62: 326–330. doi:10.1259/0007-1285-62-736-326
- [6] Mercuri E, Jungbluth H, Muntoni F. Muscle imaging in clinical practice: diagnostic value of muscle magnetic resonance imaging in inherited neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 526–537. doi:10.1097/01.wco.0000183947.01362.fe
- [7] Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 433–440. doi:10.1002/jmri.20804
- [8] Nuutila P, Kalliokoski K. Use of positron emission tomography in the assessment of skeletal muscle and tendon metabolism and perfusion. *Scand J Med Sci Sports* 2000; 10: 346–350. doi:10.1034/j.1600-0838.2000.010006346.x
- [9] Martis N, Viau P, Zenone T et al. Clinical value of a [18F]-FDG PET-CT muscle-to-muscle SUV ratio for the diagnosis of active dermatomyositis. *Eur Radiol* 2019; 29: 6708–6716. doi:10.1007/s00330-019-06302-9
- [10] Matuszak J, Blondet C, Hubele F et al. Muscle fluorodeoxyglucose uptake assessed by positron emission tomography-computed tomography as a biomarker of inflammatory myopathies disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2019. doi:10.1093/rheumatology/kez040 10.1093/rheumatology/kez040
- [11] Walker UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 656–661. doi:10.1097/BOR.0b013e3283118711
- [12] Wijntjes J, van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle Nerve* 2021; 63: 455–466. doi:10.1002/mus.27081
- [13] Boon AJ, Wijntjes J, O'Brien TG et al. Diagnostic accuracy of gray scale muscle ultrasound screening for pediatric neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2021; 64: 50–58. doi:10.1002/mus.27211
- [14] Brockmann K, Becker P, Schreiber G et al. Sensitivity and specificity of qualitative muscle ultrasound in assessment of suspected neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 517–523. doi:10.1016/j.nmd.2007.03.015
- [15] Rahmani N, Mohseni-Bandpei MA, Vameghi R et al. Application of ultrasonography in the assessment of skeletal muscles in children with and without neuromuscular disorders: a systematic review. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 2275–2283. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.027
- [16] Veltsista D, Chroni E. Ultrasound pattern of anterolateral leg muscles in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Acta Neurol Scand* 2021; 144: 216–220. doi:10.1111/ane.13428
- [17] Guimaraes JB, Cavalcante WCP, Cruz IAN et al. Musculoskeletal Ultrasound in Inclusion Body Myositis: A Comparative Study with Magnetic Resonance Imaging. *Ultrasound Med Biol* 2021; 47: 2186–2192. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2021.04.019
- [18] Arts IM, Overeem S, Pillen S et al. Muscle ultrasonography: a diagnostic tool for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 1662–1667. doi:10.1016/j.clinph.2011.11.262
- [19] Tsuji Y, Noto YI, Shiga K et al. A muscle ultrasound score in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1069–1074. doi:10.1016/j.clinph.2017.02.015
- [20] Reimers CD, Fleckenstein JL, Witt TN et al. Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol Sci* 1993; 116: 82–92. doi:10.1016/0022-510x(93)90093-e
- [21] Zaidman CM, Malkus EC, Connolly AM. Muscle ultrasound quantifies disease progression over time in infants and young boys with duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 334–338. doi:10.1002/mus.24609

- [22] Alfuraih AM, O'Connor P, Tan AL et al. Muscle shear wave elastography in idiopathic inflammatory myopathies: a case-control study with MRI correlation. *Skeletal Radiol* 2019; 48: 1209–1219. doi:10.1007/s00256-019-03175-3
- [23] van Alfen N, Gijsbertse K, de Korte CL. How useful is muscle ultrasound in the diagnostic workup of neuromuscular diseases? *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 568–574. doi:10.1097/WCO.0000000000000589
- [24] Weber MA, Krix M, Jappe U et al. Pathologic skeletal muscle perfusion in patients with myositis: detection with quantitative contrast-enhanced US – initial results. *Radiology* 2006; 238: 640–649. doi:10.1148/radiol.2382041822
- [25] Warman Chardon J, Diaz-Manera J, Tasca G et al. MYO-MRI diagnostic protocols in genetic myopathies. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 827–841. doi:10.1016/j.nmd.2019.08.011
- [26] Albayda J, van Alfen N. Diagnostic Value of Muscle Ultrasound for Myopathies and Myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22: 82. doi:10.1007/s11926-020-00947-y
- [27] Deschauer M, Sproß J, Gläser D et al. Diagnostik von Myopathien, S1-Leitlinie. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie* 2021
- [28] Gomez-Andres D, Dabaj I, Mompoin D et al. Pediatric laminopathies: Whole-body magnetic resonance imaging fingerprint and comparison with Sepn1 myopathy. *Muscle Nerve* 2016; 54: 192–202. doi:10.1002/mus.25018
- [29] Jarraya M, Quijano-Roy S, Monnier N et al. Whole-Body muscle MRI in a series of patients with congenital myopathy related to TPM2 gene mutations. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: S137–S147. doi:10.1016/j.nmd.2012.06.347
- [30] Mensch A, Kraya T, Koester F et al. Whole-body muscle MRI of patients with MATR3-associated distal myopathy reveals a distinct pattern of muscular involvement and highlights the value of whole-body examination. *J Neurol* 2020; 267: 2408–2420. doi:10.1007/s00415-020-09862-9
- [31] Morrow JM, Sinclair CD, Fischmann A et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2016; 15: 65–77. doi:10.1016/S1474-4422(15)00242-2
- [32] Quijano-Roy S, Carlier RY. Muscle magnetic resonance imaging: a new diagnostic tool with promising avenues in therapeutic trials. *Neuropediatrics* 2014; 45: 273–274. doi:10.1055/s-0034-1389894
- [33] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; 153: 189–194. doi:10.1148/radiology.153.1.6089263
- [34] Fischer MA, Pfirmann CW, Espinosa N et al. Dixon-based MRI for assessment of muscle-fat content in phantoms, healthy volunteers and patients with achillodynia: comparison to visual assessment of calf muscle quality. *Eur Radiol* 2014; 24: 1366–1375. doi:10.1007/s00330-014-3121-1
- [35] Argentieri EC, Tan ET, Whang JS et al. Quantitative T2 -mapping magnetic resonance imaging for assessment of muscle motor unit recruitment patterns. *Muscle Nerve* 2021; 63: 703–709. doi:10.1002/mus.27186
- [36] Carlier 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. doi:10.3233/JND-160145
- [37] Chianca V, Albano D, Messina C et al. Diffusion tensor imaging in the musculoskeletal and peripheral nerve systems: from experimental to clinical applications. *Eur Radiol Exp* 2017; 1: 12. doi:10.1186/s41747-017-0018-1
- [38] Strijkers GJ, Araujo ECA, Azzabou N et al. Exploration of New Contrasts, Targets, and MR Imaging and Spectroscopy Techniques for Neuromuscular Disease – A Workshop Report of Working Group 3 of the Biomedicine and Molecular Biosciences COST Action BM1304 MYO-MRI. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6: 1–30. doi:10.3233/JND-180333
- [39] Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* 1994; 241: 306–314. doi:10.1007/BF00868438
- [40] Stiglbauer R, Graninger W, Prayer L et al. Polymyositis: MRI-appearance at 1.5 T and correlation to clinical findings. *Clin Radiol* 1993; 48: 244–248. doi:10.1016/s0009-9260(05)80305-8
- [41] Malartre S, Bachasson D, Mercy G et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathol* 2021; 31: e12954. doi:10.1111/bpa.12954
- [42] Nunez-Peralta C, Alonso-Perez J, Diaz-Manera J. The increasing role of muscle MRI to monitor changes over time in untreated and treated muscle diseases. *Curr Opin Neurol* 2020; 33: 611–620. doi:10.1097/WCO.0000000000000851
- [43] Fischer D, Kley RA, Strach K et al. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies. *Neurology* 2008; 71: 758–765. doi:10.1212/01.wnl.0000324927.28817.9b
- [44] Barnard AM, Willcocks RJ, Finanger EL et al. Skeletal muscle magnetic resonance biomarkers correlate with function and sentinel events in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2018; 13: e0194283. doi:10.1371/journal.pone.0194283
- [45] Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J et al. Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease Correlate with Muscle Function. *PLoS One* 2016; 11: e0163493. doi:10.1371/journal.pone.0163493
- [46] Schmidt S, Hafner P, Klein A et al. Timed function tests, motor function measure, and quantitative thigh muscle MRI in ambulant children with Duchenne muscular dystrophy: A cross-sectional analysis. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 16–23. doi:10.1016/j.nmd.2017.10.003
- [47] Burakiewicz J, Sinclair CDJ, Fischer D et al. Quantifying fat replacement of muscle by quantitative MRI in muscular dystrophy. *J Neurol* 2017; 264: 2053–2067. doi:10.1007/s00415-017-8547-3
- [48] Mersmann F, Böhm S, Schroll A et al. Validation of a simplified method for muscle volume assessment. *J Biomech* 2014; 47: 1348–1352. doi:10.1016/j.jbiomech.2014.02.007
- [49] Brunner G, Nambi V, Yang E et al. Automatic quantification of muscle volumes in magnetic resonance imaging scans of the lower extremities. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 1065–1075. doi:10.1016/j.mri.2011.02.033
- [50] Pons C, Borotikar B, Garetier M et al. Quantifying skeletal muscle volume and shape in humans using MRI: A systematic review of validity and reliability. *PLoS One* 2018; 13: e0207847. doi:10.1371/journal.pone.0207847
- [51] Leung DG, Carrino JA, Wagner KR et al. Whole-body magnetic resonance imaging evaluation of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 512–520. doi:10.1002/mus.24569
- [52] Ten Dam L, van der Kooij AJ, Rovekamp F et al. Comparing clinical data and muscle imaging of DYSF and ANO5 related muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 1097–1102. doi:10.1016/j.nmd.2014.07.004
- [53] Diaz-Manera J, Llauger J, Gallardo E et al. Muscle MRI in muscular dystrophies. *Acta Myol* 2015; 34: 95–108
- [54] Leung DG. Magnetic resonance imaging patterns of muscle involvement in genetic muscle diseases: a systematic review. *J Neurol* 2017; 264: 1320–1333. doi:10.1007/s00415-016-8350-6
- [55] Pestronk A. Neuromuscular disease center (section: 'MRI'). Washington University; St. Louis, MO, USA: Im Internet: <https://neuromuscular.wustl.edu/pathol/diagrams/musclmri.htm> Stand: 02.01.2022.
- [56] Andersen G, Dahlqvist JR, Vissing CR et al. MRI as outcome measure in facioscapulohumeral muscular dystrophy: 1-year follow-up of 45 patients. *J Neurol* 2017; 264: 438–447. doi:10.1007/s00415-016-8361-3

- [57] Carlier PG, Azzabou N, de Sousa PL et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 565–572. doi:10.1007/s10545-015-9825-9
- [58] Figueroa-Bonaparte S, Llauger J, Segovia S et al. Quantitative muscle MRI to follow up late onset Pompe patients: a prospective study. *Sci Rep* 2018; 8: 10898. doi:10.1038/s41598-018-29170-7
- [59] Hogrel JY, Wary C, Moraux A et al. Longitudinal functional and NMR assessment of upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016; 86: 1022–1030. doi:10.1212/WNL.0000000000002464
- [60] Nunez-Peralta C, Alonso-Perez J, Llauger J et al. Follow-up of late-onset Pompe disease patients with muscle magnetic resonance imaging reveals increase in fat replacement in skeletal muscles. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 1032–1046. doi:10.1002/jcsm.12555
- [61] Wary C, Azzabou N, Giraudeau C et al. Quantitative NMRI and NMRS identify augmented disease progression after loss of ambulation in forearms of boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2015; 28: 1150–1162. doi:10.1002/nbm.3352
- [62] Willcocks RJ, Rooney WD, Triplett WT et al. Multicenter prospective longitudinal study of magnetic resonance biomarkers in a large duchenne muscular dystrophy cohort. *Ann Neurol* 2016; 79: 535–547. doi:10.1002/ana.24599
- [63] Heskamp L, van Nimwegen M, Ploegmakers MJ et al. Lower extremity muscle pathology in myotonic dystrophy type 1 assessed by quantitative MRI. *Neurology* 2019; 92: e2803–e2814. doi:10.1212/WNL.0000000000007648
- [64] Mercuri E, Lampe A, Allsop J et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 303–310. doi:10.1016/j.nmd.2005.01.004
- [65] Fu J, Zheng YM, Jin SQ et al. “Target” and “Sandwich” Signs in Thigh Muscles have High Diagnostic Values for Collagen VI-related Myopathies. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 1811–1816. doi:10.4103/0366-6999.186638
- [66] Salim R, Dahlqvist JR, Khawajazada T et al. Characteristic muscle signatures assessed by quantitative MRI in patients with Bethlem myopathy. *J Neurol* 2020; 267: 2432–2442. doi:10.1007/s00415-020-09860-x
- [67] van de Velde NM, Hooijmans MT, Sardjoe Mishre ASD et al. Selection Approach to Identify the Optimal Biomarker Using Quantitative Muscle MRI and Functional Assessments in Becker Muscular Dystrophy. *Neurology* 2021; 97: e513–e522. doi:10.1212/WNL.0000000000012233
- [68] Lilien C, Reyngoudt H, Seferian AM et al. Upper limb disease evolution in exon 53 skipping eligible patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2021. doi:10.1002/acn3.51417
- [69] Bonati U, Schmid M, Hafner P et al. Longitudinal 2-point dixon muscle magnetic resonance imaging in becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015; 51: 918–921. doi:10.1002/mus.24629
- [70] Bonati U, Hafner P, Schadelin S et al. Quantitative muscle MRI: A powerful surrogate outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 679–685. doi:10.1016/j.nmd.2015.05.006
- [71] Godi C, Ambrosi A, Nicastro F et al. Longitudinal MRI quantification of muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 607–622. doi:10.1002/acn3.319
- [72] Ricotti V, Evans MR, Sinclair CD et al. Upper Limb Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Fat-Water Quantification by MRI, Muscle Force and Function Define Endpoints for Clinical Trials. *PLoS One* 2016; 11: e0162542. doi:10.1371/journal.pone.0162542
- [73] Nagy S, Schadelin S, Hafner P et al. Longitudinal reliability of outcome measures in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020; 61: 63–68. doi:10.1002/mus.26690
- [74] Arpan I, Willcocks RJ, Forbes SC et al. Examination of effects of corticosteroids on skeletal muscles of boys with DMD using MRI and MRS. *Neurology* 2014; 83: 974–980. doi:10.1212/WNL.0000000000000775
- [75] Naarding KJ, Reyngoudt H, van Zwet EW et al. MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020; 94: e1386–e1394. doi:10.1212/WNL.0000000000008939
- [76] Rooney WD, Berlow YA, Triplett WT et al. Modeling disease trajectory in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020; 94: e1622–e1633. doi:10.1212/WNL.0000000000009244
- [77] Barnard AM, Willcocks RJ, Triplett WT et al. MR biomarkers predict clinical function in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020; 94: e897–e909. doi:10.1212/WNL.0000000000009012
- [78] Janssen B, Voet N, Geurts A et al. Quantitative MRI reveals decelerated fatty infiltration in muscles of active FSHD patients. *Neurology* 2016; 86: 1700–1707. doi:10.1212/WNL.0000000000002640
- [79] Monforte M, Laschena F, Ottaviani P et al. Tracking muscle wasting and disease activity in facioscapulohumeral muscular dystrophy by qualitative longitudinal imaging. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10: 1258–1265. doi:10.1002/jcsm.12473
- [80] Wang LH, Shaw DWW, Faino A et al. Longitudinal study of MRI and functional outcome measures in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22: 262. doi:10.1186/s12891-021-04134-7
- [81] Lollert A, Stihl C, Hotker AM et al. Quantification of intramuscular fat in patients with late-onset Pompe disease by conventional magnetic resonance imaging for the long-term follow-up of enzyme replacement therapy. *PLoS One* 2018; 13: e0190784. doi:10.1371/journal.pone.0190784
- [82] Khan AA, Boggs T, Bowling M et al. Whole-body magnetic resonance imaging in late-onset Pompe disease: Clinical utility and correlation with functional measures. *J Inher Metab Dis* 2020; 43: 549–557. doi:10.1002/jimd.12190
- [83] Ravaglia S, Pichiecchio A, Ponzio M et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 737–745. doi:10.1007/s10545-010-9204-5
- [84] van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier RY et al. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study. *Mol Genet Metab* 2016; 119: 115–123. doi:10.1016/j.ymgme.2016.05.013
- [85] Reyngoudt H, Marty B, Caldas de Almeida Araujo E et al. Relationship between markers of disease activity and progression in skeletal muscle of GNE myopathy patients using quantitative nuclear magnetic resonance imaging and (31)P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Quant Imaging Med Surg* 2020; 10: 1450–1464. doi:10.21037/qims-20-39
- [86] Gidaro T, Reyngoudt H, Le Louer J et al. Quantitative nuclear magnetic resonance imaging detects subclinical changes over 1 year in skeletal muscle of GNE myopathy. *J Neurol* 2020; 267: 228–238. doi:10.1007/s00415-019-09569-6
- [87] Leung DG, Bocchieri AE, Ahlwat S et al. Longitudinal functional and imaging outcome measures in FKRP limb-girdle muscular dystrophy. *BMC Neurol* 2020; 20: 196. doi:10.1186/s12883-020-01774-5
- [88] Willis TA, Hollingsworth KG, Coombs A et al. Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD2I: a multicentre longitudinal study. *PLoS One* 2013; 8: e70993. doi:10.1371/journal.pone.0070993
- [89] Murphy AP, Morrow J, Dahlqvist JR et al. Natural history of limb girdle muscular dystrophy R9 over 6 years: searching for trial endpoints. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 1033–1045. doi:10.1002/acn3.774

- [90] Fischmann A, Hafner P, Fasler S et al. Quantitative MRI can detect subclinical disease progression in muscular dystrophy. *J Neurol* 2012; 259: 1648–1654. doi:10.1007/s00415-011-6393-2
- [91] Otto LAM, Froeling M, van Eijk RPA et al. Quantification of disease progression in spinal muscular atrophy with muscle MRI—a pilot study. *NMR Biomed* 2021; 34: e4473. doi:10.1002/nbm.4473
- [92] Bonati U, Holiga S, Hellbach N et al. Longitudinal characterization of biomarkers for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 4: 292–304. doi:10.1002/acn3.406
- [93] Annonssamy M, Seferian AM, Daron A et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 359–373. doi:10.1002/acn3.51281
- [94] Savini G, Asteggiano C, Paoletti M et al. Pilot Study on Quantitative Cervical Cord and Muscular MRI in Spinal Muscular Atrophy: Promising Biomarkers of Disease Evolution and Treatment? *Front Neurol* 2021; 12: 613834. doi:10.3389/fneur.2021.613834
- [95] Barp A, Carraro E, Albamonte E et al. Muscle MRI in two SMA patients on nusinersen treatment: A two years follow-up. *J Neurol Sci* 2020; 417: 117067. doi:10.1016/j.jns.2020.117067

Moderne Diagnosestellung der Amyotrophen Lateralsklerose – ein Update der Diagnosekriterien

Lars Hendrik Müschen, Susanne Petri, Sonja Kömer



Die Diagnose der Amyotrophen Lateralsklerose ist weiterhin eine Herausforderung. Sowohl die revidierten El-Escorial-Kriterien als auch die Awaji-Kriterien werden zum Teil in der klinischen Praxis genutzt, sind jedoch komplex und wenig sensitiv. Die neu vorgeschlagenen Gold-Coast-Kriterien stellen eine Erleichterung im klinischen Alltag dar. Eine Veranschaulichung der Diagnosefindung nach den verschiedenen Kriterien findet sich in dem Fallbeispiel.

ABKÜRZUNGEN

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ANA	antinukleäre Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CIDP	chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CRP	C-reaktives Protein
EMG	Elektromyografie
ENA	extrahierbare nukleäre Antigene
FTD	frontotemporale Demenz
LMND	lower motor neuron disease
MMN	multifokale motorische Neuropathie
MRT	Magnetresonanztomografie
MSAP	motorische Summenaktionspotenziale
NfL	Neurofilament-Leichtkette
pNfH	phosphorylierte schwere Kette der Neurofilamente
PNP	Polyneuropathie
PLS	primäre Lateralsklerose
PMA	progressive Muskelatrophie
PSA	pathologische Spontanaktivität
SSEP	somatosensibel evozierte Potenziale
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VLCFA	very long chain fatty acid

Einleitung

FALLBEISPIEL

Anamnese und klinischer Befund

Die 51-jährige Patientin leidet seit 2½ Jahren an einer zunehmenden Sprech- und Schluckstörung. Weiterhin berichtet sie über unkontrollierbare, situativ unangepasste Weinanfälle. Lähmungen oder Muskelschwund an Armen und Beinen beständen nicht. Klinisch neurologisch zeigt sich eine ausgeprägte Dysarthrophonie, eine Dysphagie und eine rechtsbetonte Zungenatrophie mit diskreten Faszikulationen. Die Muskeleigenreflexe sind allseits gesteigert. Es bestehen keine Paresen oder Atrophien der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur.

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronenerkrankung im Erwachsenenalter und zeichnet sich durch eine Degeneration der kortikospinalen und kortikobulbären Motoneurone (oberes Motoneuron) sowie der motorischen Hirnnervenkerne und der Vorderhornzellen im Rückenmark (unteres Motoneuron) aus. Bereits vor knapp 150 Jahren beschrieb Jean Martin Charcot die entscheidenden klinischen und anatomischen Merkmale der ALS mit dem gleichzeitigen Vorhandensein von Muskelschwäche, Muskelatrophie und spastisch erhöhtem Muskeltonus als Ausdruck einer Schädigung sowohl des oberen als auch unteren Motoneurons [1]. Die Erkrankung beginnt meist mit einer fokalen Muskelschwäche und breitet sich dann über nahezu die gesamte Skelettmuskulatur in verschiedenen Körperregionen inklusive des Zwerchfells aus. Als Körperregionen werden hierbei die bulbäre, zervikale, thorakale und lumbosakrale Region unterschieden.

Zu den klinischen Zeichen des oberen Motoneurons zählen:

- gesteigerter Masseter-Reflex (bulbär),
- spastische Tonuserhöhung der Kaumuskulatur (bulbär),
- verlangsamte Zungenmotilität (bulbär),
- erloschener Bauchhautreflex (axial),
- Spastik (Extremitäten),
- gesteigerte oder in atrophierten Muskelsegmenten erhaltene Muskeleigenreflexe (Extremitäten),
- Pyramidenbahnzeichen wie z. B. Babinski-Reflex (Extremitäten).

Davon differenziert werden die klinischen Zeichen des unteren Motoneurons wie z. B.:

- erschwelter Mundschluss (bulbär),
- Zungenschwäche (bulbär),
- Zungenatrophie und -faszifikationen (bulbär),
- schlaffe Paresen (Extremitäten),
- verminderte Muskeleigenreflexe (Extremitäten),
- Muskelatrophie und -faszifikationen (Extremitäten).

Merke

Zeichen des oberen Motoneurons sind u. a. Hyperreflexie, Spastik oder Pyramidenbahnzeichen. Zu den Zeichen des unteren Motoneurons gehören atrophe Paresen und Muskelfaszifikationen.

Typischerweise fehlen Störungen der Okulomotorik, Ptosis, eingeschränkte Sphinktermuskulatur oder Störungen der Sensibilität, wenngleich 20–30 % der Patient-/innen auch sensible Symptome aufweisen.

Der Phänotyp der ALS unterscheidet sich mitunter erheblich bei den einzelnen Patient-/innen. Unterschieden wird dabei nach dem Ort des Krankheitsbeginns (i. d. R. spinal oder bulbär), der schwerpunktmäßigen Ausbreitung, dem vorwiegenden Befall eines bestimmten Motoneurons (dominant oberes oder unteres Motoneuron) und dem Auftreten weiterer Symptome (z. B. kognitive Störungen).

Wenn klinisch nur eine progrediente Schädigung des unteren Motoneurons vorliegt, so spricht dies für eine progressive Muskelatrophie (PMA). Im Krankheitsverlauf können allerdings auch Zeichen des oberen Motoneurons auftreten und die Diagnose einer ALS gestellt werden. Ähnliches gilt für eine reine Beteiligung des oberen Motoneurons, die zunächst zur Diagnose einer primären Lateralsklerose (PLS) führt. Oftmals beginnt die Erkrankung mit einer spastischen Gangstörung mit Hyperreflexie, die im weiteren Verlauf progredient verläuft. Erst im späteren Verlauf können auch bulbäre Symptome wie Dysarthrie und Dysphagie auftreten. Auch bei Krankheitsbeginn mit isolierter Affektion nur des oberen/unteren Motoneurons können im Verlauf Zeichen des jeweils anderen Motoneurons auftreten – dann wird bei der PMA von einer ALS mit überwiegender Affektion des unteren Motoneurons und

bei der PLS von einer ALS mit überwiegender Affektion des oberen Motoneurons gesprochen.

Je nach vorwiegender Lokalisation der Schädigung können weitere Phänotypen unterschieden werden. Die klassische ALS vom Charcot-Typ beginnt typischerweise mit distal betonten Paresen an einer Extremität. Die Symptomatik breitet sich dann häufig auf benachbarte Regionen aus. Bei schwerpunktmäßiger atropher Parese beider Arme, zu Beginn vor allem proximal, spricht man auch von einem Flail-Arm-Syndrom – analog von einem Flail-Leg-Syndrom bei primärer Beteiligung der unteren Extremität. Oftmals sind die Paresen asymmetrisch verteilt und schreiten nach distal voran. Isolierte kortikobulbäre Zeichen werden als primäre Bulbärparalyse bezeichnet. Sind im Verlauf weitere Körpersegmente betroffen, besteht eine ALS mit bulbärem Beginn (s. Fallbeispiel).

Bei ca. 30–50 % der ALS-Patient/-innen können kognitive Symptome und Verhaltensstörungen gefunden werden [2]. Das Ausmaß der Beeinträchtigung beinhaltet dysexekutive Symptome, Störungen der Wortflüssigkeit, Apathie oder Verlust der Empathie. Das Gedächtnis und visuospatiale Funktionen sind davon nicht betroffen. Die kognitiven und behavioralen Symptome können so stark ausgeprägt sein, dass die Diagnosekriterien einer frontotemporalen Demenz (FTD) erfüllt werden. Die Erkrankung wird dann als ALS-FTD bezeichnet.

Der Verlauf der ALS ist progredient und nicht durch Krankheitsschübe gekennzeichnet. Die Jahresinzidenz in Europa und Nordamerika beläuft sich auf 1–2 neue Fälle pro 100000 Patient-/innen [3, 4]. Pro Lebensdekade nimmt die Inzidenz der ALS insbesondere nach dem 40. Lebensjahr zu mit einem Altersgipfel um das 74. Lebensjahr, aber auch ein früher Erkrankungsbeginn in der 2. und 3. Lebensdekade ist möglich [5]. Die Prävalenz liegt bei ca. 3–5/100000. Das Geschlechtsverhältnis von betroffenen Männern zu Frauen liegt ca. bei 1,3–1,5 bei der sporadischen ALS [6]. Mit zunehmendem Alter ist das Verhältnis allerdings ausgeglichener.

Der Großteil der ALS-Patient/-innen verstirbt innerhalb von 3–5 Jahren nach Diagnosestellung, wobei allerdings ca. 30 % nach 5 Jahren und ca. 10–20 % nach 10 Jahren noch leben. Die unterschiedlichen Phänotypen sind ebenfalls mit einem langsameren (PMA, PLS, Flail-Arm-Syndrom) oder rascherem Verlauf (bulbärer Beginn, ALS-FTD) assoziiert. Die Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs ist demnach bei den einzelnen Patient-/innen bemerkenswert variabel. Etwa 5–10 % der Fälle treten familiär auf – dann zumeist autosomal-dominant vererbt [7]. Dabei sind Mutationen in den Genen C9ORF72, SOD1, FUS, und TARDBP am häufigsten. Bei den übrigen 90 % der ALS-Patient/-innen findet sich keine positive Familienanamnese. Allerdings können auch bei der sporadischen ALS Genmu-

tationen, die primär mit der familiären ALS assoziiert sind, am häufigsten im C9ORF72-Gen gefunden werden [8].

Differenzialdiagnostik der ALS

Elektrophysiologie

FALLBEISPIEL

Neurophysiologische Diagnostik

Elektroneurografisch finden sich bis auf eine axonale Schädigung der motorischen Fasern des N. peroneus rechts (Ableitung über dem M. extensor digitorum brevis) keine Auffälligkeiten. Elektromyografisch bestehen in der Zungenmuskulatur positive scharfe Wellen und Fibrillationspotenziale. Die Elektromyografie der übrigen Muskulatur (M. tibialis anterior und M. interosseus dorsalis I beidseits, M. vastus lateralis und M. biceps brachialis rechts, paravertebral thorakal in Höhe Th6) ist unauffällig. Die transkranielle Magnetstimulation weist eine verzögerte zentralmotorische Leitungszeit bei Stimulation über der linken Hemisphäre und Ableitung über dem M. tibialis anterior rechts auf.

Um die Diagnose einer ALS zu stellen, ist als einzige zusätzliche Untersuchung – neben der klinischen Untersuchung – die Elektromyografie (EMG) entscheidend. Typisch für die ALS ist eine Kombination von akuten Denervierungszeichen mit chronisch-neurogenem Umbau und Reinnervationspotenzialen als Nachweis einer Schädigung des unteren Motoneurons. Als akute Denervierung gilt der Nachweis von pathologischer Spontanaktivität (PSA) im Sinne von positiven scharfen Wellen und Fibrillationspotenzialen. Diese Phänomene sind das Korrelat spontaner Entladungen einzelner Muskelfasern. Hinzu kommen bei der ALS regelmäßig auch spontane, irreguläre Entladungen ganzer motorischer Einheiten hinzu, die als Faszikulationen bezeichnet werden. Auf einen chronisch-neurogenen Umbau deuten Muskelpotenziale mit hohen Amplituden, teils längerer Dauer und eine erhöhte Rate polyphasischer Potenziale hin. Diese morphologischen Veränderungen der Muskelpotenziale belegen den Umbau der motorischen Einheiten zu größeren und nicht synchron entladenden Einheiten, die durch den Verlust von Motoneuronen und die Übernahme von Muskelfasern durch verbliebene Motoneurone entstehen. Wenn sowohl akute als auch chronische Denervierungen disseminiert in Muskeln mehrerer Regionen und Extremitäten über das Versorgungsgebiet einzelner peripherer Nerven und radikulärer Dermatome hinausgehend gefunden werden, deutet dies auf eine ALS hin.

Merke

Mithilfe der EMG lässt sich eine Schädigung des unteren Motoneurons nachweisen.

Nichtsdestotrotz müssen andere neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere, wenn sich klinisch lediglich Zeichen des unteren Motoneurons finden (sogenannte Lower Motor Neuron Disease, LMND) und/oder diese (noch) nicht disseminiert nachweisbar sind. Hierzu ist der Einsatz einer breiteren Diagnostik notwendig.

Neben der klinischen Untersuchung und der EMG spielen noch weitere elektrophysiologische Untersuchungen eine Rolle bei der differenzialdiagnostischen Herangehensweise bei klinisch vermuteter Motoneuronenerkrankung. Hierzu zählt die motorische und sensible Elektroneurografie, die bei der Differenzierung zwischen einer ALS und einer Polyneuropathie (PNP) helfen kann. Häufig tritt hier eine Reduktion der motorischen Summenaktionspotenziale (MSAP) als Zeichen einer axonalen Schädigung der motorischen Fasern vor allem in Muskeln mit ausgeprägter atropher Parese auf, während die sensiblen Fasern der gleichen Nerven oder in der gleichen Region deutlich besser erhalten sind [9]. Durch den Verlust von schnellleitenden motorischen Fasern kann es ebenfalls zu einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit kommen [10]. Grundsätzlich sollten aber Amplitudenminderungen der motorischen Nerven im Vordergrund stehen. Rein motorische Neuropathien wie die wichtige Differenzialdiagnose multifokale motorische Neuropathie (MMN) zeichnen sich im Vergleich zur ALS insbesondere durch initial fehlende Atrophie und fehlende Denervierungszeichen in der EMG aus. Jedoch kommt es nach unserer Erfahrung auch bei der MMN im Krankheitsverlauf zu fokalen Muskelatrophien und dann auch zum Nachweis von entsprechenden Denervierungszeichen in der EMG. Daher ist bei reinem Vorliegen einer LMND eine sorgfältige Neurografie notwendig. Hinweise auf ausgeprägte Leitungsverzögerungen oder ein Leitungsblock können auf diese Differenzialdiagnose hindeuten [11, 12].

Cave

Bei der Elektroneurografie im ALS-Verdachtsfall mit isolierter Beteiligung des unteren Motoneurons ist es wichtig, umfassend motorische und sensible Nerven an Armen und Beinen mit proximaler Stimulation zu untersuchen. Das Schädigungsmuster sollte motorisch und axonal betont sein..

Wenn differenzialdiagnostisch ein myasthenes Syndrom (z. B. bei primär bulbärer Symptomatik) im Raum steht, kann eine repetitive Stimulation erfolgen. Allerdings kann eine instabile neuromuskuläre Übertragung aufgrund anhaltender Denervierungsprozesse pathologische Befunde liefern [13].

Eine (subklinische) Schädigung des oberen Motoneurons kann mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) nachgewiesen werden. Bei der ALS kann eine verlängerte zentralmotorische Leitungszeit oder ein reduzierter Amplitudenquotient auf eine Beteiligung des oberen Motoneurons hinweisen, wenngleich die TMS bei Patient/-innen ohne klinische Zeichen des oberen Motoneurons mehrheitlich keine wegweisenden Befunde liefert [14]. Auf die TMS kann verzichtet werden, wenn schon klinische Zeichen des oberen Motoneurons vorliegen.

Labordiagnostik, Bildgebung und Biopsie

FALLBEISPIEL

Laborchemische und apparative Diagnostik

MR-bildgebende Verfahren von Schädel und Halsmark zeigen keine wegweisenden Auffälligkeiten. Die Neurofilament-Leichtketten (NfL) sind im Serum erhöht (105 pg/ml; Referenzbereich bis 45 pg/ml). Liquordiagnostisch bestehen normale Werte für Zellzahl, Laktat und Protein. Die Untersuchung der oligoklonalen Banden weist qualitativ eine intrathekale IgG-Synthese (Typ 3a) nach. Weitere Hinweise für eine inflammatorische oder infektiöse Erkrankung des zentralen Nervensystems ergeben sich nicht. Die phosphorylierte schwere Kette der Neurofilamente (pNfH) ist im Liquor erhöht auf 3072 pg/ml (Referenzbereich bis 560 pg/ml).

Im Wesentlichen reichen die klinische Untersuchung und elektrophysiologische Untersuchungen zur Basisdiagnostik aus. Die kürzlich aktualisierte S1-Leitlinie „Motoneuronerkrankungen“ der DGN empfiehlt zudem noch die Erhebung des Body-Mass-Index und die Bestimmung der Lungenfunktion [11]. Darüber hinaus können anhand des klinischen und elektrophysiologischen Befunds und daraus resultierenden Differenzialdiagnosen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Wenn die erhobenen Befunde nicht eindeutig zwischen einer Neuropathie und einer Motoneuronerkrankung (wie z. B. bei LMND und rein motorischer Polyneuropathie) differenzieren können, sind weiterführende laborchemische Untersuchungen hilfreich, um insbesondere nach immunvermittelten Neuropathien zu suchen (z. B. MMN, chronisch-inflammatorische demyelinisierende PNP [CIDP]), da sich hieraus relevante therapeutische und prognostische Konsequenzen ergeben. Die Bestimmung folgender immunologischer Parameter kann in diesen Fällen hilfreich sein:

- Antinukleäre Antikörper (ANA),
- Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) klinischer LMND und möglichem Neuro-Sjögren,
- Anti-DNA-Antikörper,
- Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE),
- GM1-Antikörper bei möglicher MMN.

Aber auch stoffwechselbedingte Störungen wie ein Vitamin-B12-Mangel können im Rahmen der funikulären Myelose Schädigungszeichen des oberen Motoneurons aufweisen, sodass hier weiterführende Laboruntersuchungen sinnvoll sind. Die Untersuchung folgender Laborparameter kann im jeweiligen differenzialdiagnostischen Kontext hilfreich sein:

- Differenzialblutbild,
- C-reaktives Protein (CRP),
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG),
- Elektrolyte, Glukose,
- Kreatinkinase (Erhöhung bis 1000 U/l möglich),
- Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin, Quick),
- Nierenfunktion (GFR, Kreatinin),
- TSH, ggf. fT3, fT4,
- Vitamin B12, ggf. Methylmalonsäure, Homocystein,
- Serumelektrophorese, Immunfixation.

Wenn kognitive Defizite und Zeichen einer Motoneuronschädigung vorliegen, können vor dem Hintergrund einer möglichen Leukodystrophie überlangkettige Fettsäuren (VLCFA: very long chain fatty acid, Arylsulfatase A) bestimmt werden. Bei gesonderter Fragestellung können auch Myasthenie-assoziierte Antikörper wie Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper, Antikörper gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosin-Kinase, Titin-Antikörper oder Antikörper gegen das Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 4 bestimmt werden.

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis hat ebenfalls primär das Ziel, andere Erkrankungen auszuschließen, sollte aber routinemäßig durchgeführt werden. In der jüngeren Vergangenheit haben sich die Neurofilamente als Marker für axonale Degeneration hervorgerufen [15]. Steinacker u. Mitarb. wiesen bei der ALS eine deutliche Erhöhung der Neurofilament-Leichtketten (NfL) und der phosphorylierten schweren Kette (pNfH) im Liquor nach [16]. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität von NfL und pNfH im Liquor ist nach derzeitigem Kenntnisstand gleichwertig, sodass aufgrund der Handhabung im Labor die Bestimmung von pNfH im Liquor empfohlen wird. Die NfL im Serum sind bei der ALS ebenfalls deutlich erhöht und sind der Bestimmung von pNfH im Serum überlegen [17]. Aufgrund einer ähnlich guten Sensitivität und Spezifität ist die Untersuchung der NfL im Serum bei der Differenzialdiagnose der ALS ebenfalls sinnvoll.

Allerdings finden sich auch erhöhte Neurofilamente bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie atypischen Parkinson-Syndromen, Demenzen (Alzheimer-Demenz, frontotemporale Demenz), bei der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung oder auch der Multiplen Sklerose [18].

Zur Routinediagnostik gehören auch die Magnetresonanztomografie (MRT) von Schädel und Halsmark, im Wesentlichen, um andere Erkrankungen wie z. B. entzündliche oder infektiöse Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. Multiple Sklerose, Vaskulitiden, Prionerkrankungen)

kungen) oder mechanische Kompressionen mit Myelopathie auszuschließen.

Die Ultraschalluntersuchung von Muskeln kann hilfreich sein zur Detektion von Faszikulationen, wenngleich die Evidenz überschaubar ist. Misawa u. Mitarb. stellten eine verbesserte Sensitivität beim Nachweis von Faszikulationen fest, wenn als Nachweis für Faszikulationen sowohl Ultraschall als auch EMG genutzt wurden im Vergleich zum alleinigen Einsatz der EMG (s. Awaji-Kriterien) [19]. Der Einsatz der Sonografie zum Nachweis von Faszikulationen kann sich in Regionen lohnen, wo die EMG begrenzt einsetzbar ist: Zungen- bzw. Mundbodenmuskulatur (bulbäre Region) oder abdominale Muskulatur (thorakale Region). Grundsätzlich ist auch der Nachweis von nervaler und muskulärer Atrophie möglich, aber nicht spezifisch für die ALS [20]. Die Nerven-sonografie kann für die Differenzierung von entzündlichen Neuropathien wie der MMN oder der CIDP hilfreich sein.

Probeentnahmen von Muskel oder Nerv zur differenzialdiagnostischen Abklärung bei klinischer LMND (z. B. bei möglicher Einschlusskörperchenmyositis) können entsprechend hilfreich sein, gehören aber nicht zur Routinediagnostik.

Diagnostischer Ablauf

Neben der ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung muss eine umfangreiche elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. In unserer Klinik untersuchten wir bisher zum Nachweis eines disseminierten Befalls des unteren Motoneurons an jeder Extremität mindestens einen distalen Muskel sowie mindestens an einem Bein und einem Arm auch einen proximalen Muskel. Hinzu kam die Untersuchung der thorakalen paravertebralen Muskulatur und eines bulbären Muskels (in der Regel Zunge). Das Untersuchungsprogramm kann entsprechend der Gold-Coast-Kriterien reduziert werden, sobald der Denervierungsnachweis in 2 Regionen vorliegt und andere Erkrankungen ausgeschlossen sind. Ebenfalls kann je nach Befallsmuster die Auswahl der verschiedenen Muskeln variiert werden. Ergänzend erfolgen motorische Neurografien der Nn. medianus, ulnaris, peronaei und tibialis sowie die sensible Neurografie des N. suralis. Somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP) und TMS können die elektrophysiologische Diagnostik komplettieren. Verzögerte kortikale Latenzen der SSEP sind nicht typisch für die ALS, können aber in bis zu 20% der Fälle nachgewiesen werden. Die Ableitung von SSEP ist daher nur in Einzelfällen bei beispielsweise vorwiegendem Befall des 1. Motoneurons und in differenzialdiagnostischer Abwägung zur Multiplen Sklerose indiziert. Abgesehen davon werden ausführliche Blut- und Liquoruntersuchungen sowie bildgebende Verfahren zur Darstellung von Gehirn und Rückenmark durchgeführt.

Merke

Anamnese, klinische Untersuchung, EMG, Neurografie, MRT, Blut- und Liquoruntersuchung gehören zur Standarddiagnostik bei Verdacht auf ALS.

El-Escorial-Kriterien (1994) und revidierte El-Escorial-Kriterien (2000)

1994 wurden die El-Escorial-Kriterien zur Diagnosestellung einer ALS vorwiegend zum Einschluss in klinische Studien entwickelt [21]. Hierbei ging es um den klinischen Nachweis von Schädigungszeichen des oberen und unteren Motoneurons in 4 verschiedenen Regionen – bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral – und daraus abgeleitet die Einteilung in 4 Kategorien: sichere, wahrscheinliche, mögliche und vermutete ALS. 2000 erfolgte eine Revision der Kriterien, die es erlaubte, anstelle von klinischen Befunden elektromyografische Veränderungen als Schädigungszeichen des unteren Motoneurons zu werten [22]. Der Nachweis von positiven scharfen Wellen und Fibrillationspotenzialen vor dem Hintergrund verbreiteter und vergrößerter Muskelpotenziale im Sinne eines chronisch-neurogenen Umbaus wurden mit Zeichen des unteren Motoneurons gleichgesetzt. Als neue Kategorie wurde die „mögliche, Labor-unterstützte ALS“ ergänzt. Die Kategorie „vermutete ALS“ entfiel (► **Abb. 1**).

Awaji-Kriterien (2008)

Um die Sensitivität der Diagnosekriterien zu erhöhen und die klinischen und elektromyografischen Befunde integrativ zu nutzen, wurden 2008 die Awaji-Kriterien publiziert. Diese halten sich im Kern an die Einteilung der revidierten El-Escorial-Kriterien, unterscheiden sich aber hinsichtlich der Interpretation der EMG [23]. Neben Fibrillationen und positiven scharfen Wellen gelten auch Faszikulationen als Ausdruck einer Schädigung des unteren Motoneurons, wenn sich elektromyografische Zeichen der Reinnervation bzw. des chronisch-neurogenen Umbaus (Muskelpotenziale mit großer Amplitude und langer Dauer) finden.

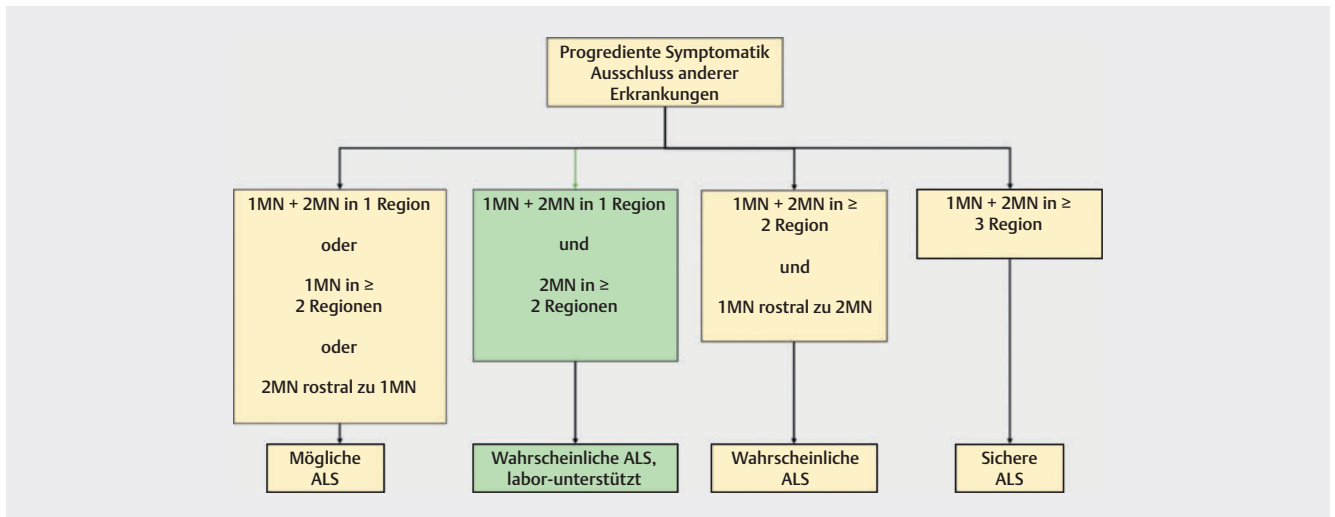
Die elektromyografischen Zeichen der anhaltenden Denervierung und des chronisch-neurogenen Umbaus müssen an mindestens 2 Extremitätenmuskeln, die von unterschiedlichen Nerven und Nervenwurzeln innerviert werden, nachgewiesen werden, oder aber an mindestens einem bulbären bzw. thorakalen Muskel. Daraus abgeleitet ergeben sich die neuen Diagnosekategorien:

■ Klinisch sichere ALS:

- klinischer *oder* elektrophysiologischer Nachweis einer Schädigung des unteren Motoneurons sowie klinische Zeichen für eine Läsion des oberen Motoneurons in der bulbären und mindestens 2 spinalen Regionen *oder*
- klinischer *oder* elektrophysiologischer Nachweis einer Schädigung des unteren Motoneurons sowie klinische Zeichen für eine Läsion des oberen Motoneurons in mindestens 3 spinalen Regionen.

■ Klinisch wahrscheinliche ALS:

- klinischer *oder* elektrophysiologischer Nachweis einer Schädigung des unteren Motoneurons sowie klinische Zeichen für eine Läsion des oberen Motoneurons in mindestens 2 Regionen mit



► **Abb. 1** Vereinfachte Zusammenfassung der Awaji- und revidierten El-Escorial-Kriterien (grüne Markierung). Zeichen des oberen Motoneurons werden anhand der Klinik erhoben, Zeichen des unteren Motoneurons entweder klinisch oder anhand der EMG-Befunde. EMG-Befunde beinhalten den gleichzeitigen Nachweis von akuter Denervierung (positive scharfe Welle, Fibrillationspotenziale, zusätzlich Faszikulationen bei Awaji) und chronisch-neurogenem Umbau (große und verlängerte Muskelpotenziale, erhöhte Polyphasierate, gelichtete Interferenz). Die Regionen werden in bulbär, zervikal, thorakal und lumbosakral klassifiziert (nach Daten aus [25]). ALS: Amyotrophe Lateralsklerose 1MN: oberes Motoneuron 2MN: unteres Motoneuron.

Zeichen des oberen Motoneurons rostral zu Zeichen des unteren Motoneurons.

▪ **Klinisch mögliche ALS:**

- klinischer *oder* elektrophysiologischer Nachweis einer Schädigung des unteren Motoneurons sowie klinische Zeichen für eine Läsion des oberen Motoneurons in 1 Region *oder*
 - nur Zeichen des oberen Motoneurons in mindestens 2 Regionen *oder*
 - Zeichen des unteren Motoneurons rostral zu Zeichen des oberen Motoneurons.

Die Kategorie „mögliche, Labor-unterstützte ALS“ entfiel ersatzlos. Diese Änderung der Kriterien ermöglichte es, ALS-Patient/-innen in der Frühphase der Erkrankung zu diagnostizieren und somit früher in klinische Studien einzuschließen.

ZUSATZINFO

Die Awaji-Kriterien beinhalten 2 wesentliche Änderungen:

- Gemäß Awaji-Kriterien gelten Faszikulationen in Muskeln mit chronisch-neurogenem Umbau als Zeichen der akuten Denervierung und belegen damit die Schädigung des unteren Motoneurons.
- Der elektromyografische Nachweis einer Schädigung des unteren Motoneurons wird dem klinischen Nachweis in seiner diagnostischen Wertigkeit gleichgesetzt.

Beim Vergleich der Awaji-Kriterien mit den revidierten El-Escorial-Kriterien zeigte eine Metaanalyse eine verbesserte Sensitivität der Awaji-Kriterien (81,1 %) im Vergleich zu den revidierten El-Escorial-Kriterien (62,2 %) bei vergleichbarer Spezifität [24]. Bezogen auf die Kategorie „sichere ALS“ zeigte eine Untersuchung in einer tunesischen ALS-Kohorte eine signifikant verbesserte Sensitivität der Awaji-Kriterien im Vergleich zu den revidierten El-Escorial-Kriterien für die Frühphase der Erkrankung (61 vs. 12,2 %) und sowohl für den spinalen (70,2 vs. 39,8 %) als auch bulbären (65,6 vs. 42,1 %) Erkrankungsbeginn [25]. Der Unterschied war nicht mehr vorhanden, je länger die Erkrankung andauerte (mehr als 24 Monate: 78,2 vs. 69,1 %).

Gold-Coast-Kriterien (2019)

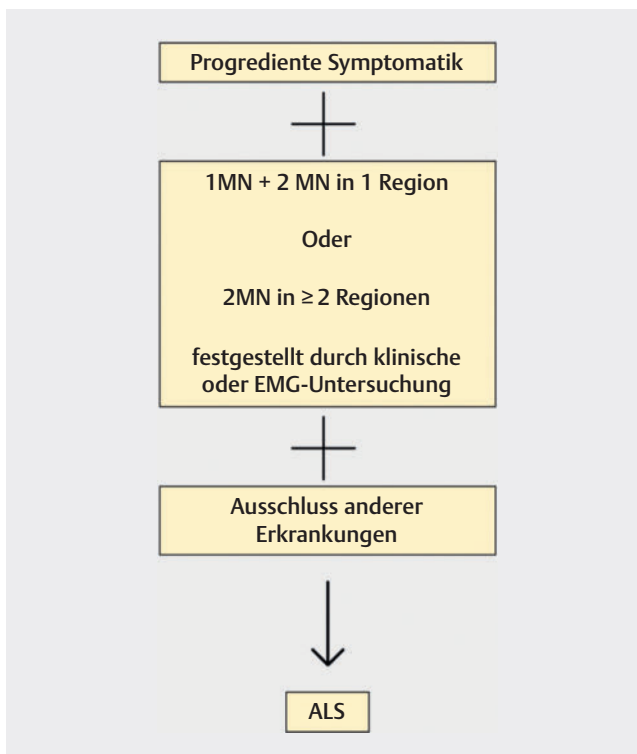
FALLBEISPIEL

Diagnosekriterien

Klinisch liegen bei der Patientin Schädigungszeichen des oberen und unteren Motoneurons nur in einer Region vor (bulbär). Darüber hinaus finden sich Zeichen des oberen Motoneurons in den Körperregionen zervikal und lumbosakral. Die EMG weist auch nur Zeichen des unteren Motoneurons in der Region bulbär nach. Gemäß revidierter El-Escorial-Kriterien und Awaji-Kriterien kann die Diagnose einer „möglichen ALS“ gestellt werden. Die Anwendung der Gold-Coast-Kriterien lässt die Diagnose „ALS“ zu.

Ein wesentliches Problem der El-Escorial-Kriterien und der Awaji-Kriterien ist die Einteilung in verschiedene „Sicherheits“-Kategorien, die einen bestimmten Stadienverlauf suggerieren, ohne dass dieser wirklich vorliegt. Bei nach revidierten El-Escorial-Kriterien diagnostizierter wahrscheinlicher, Labor-unterstützter ALS ist es nicht immer so, dass im Krankheitsverlauf mehr Kriterien erfüllt werden, so dass z. B. eine wahrscheinliche oder sichere ALS diagnostiziert werden kann. Traynor u. Mitarb. zeigten, dass 22 % der Patient-/innen mit der Diagnose einer „wahrscheinlichen ALS“ an einer ALS verstarben, ohne dass sich die Diagnosekategorie änderte [26]. Hinzu kommt, dass eine Diagnose „mögliche ALS“ oder „wahrscheinliche ALS“ für Patient-/innen schwer nachvollziehbar ist.

Da sowohl die revidierten El-Escorial-Kriterien als auch die Awaji-Kriterien zudem zunehmend komplexer wurden und eine schlechte Inter-Rater-Reliabilität aufwiesen, schlugen 2019 die International Federation of Clinical Neurophysiology, die World Federation of Neurology, die ALS Association und die MND Association im australischen Gold Coast die sogenannten Gold-Coast-Kriterien zur Diagnosestellung einer ALS vor [27]. Diese setzen sich wie folgt zusammen (► **Abb. 2**):



► **Abb. 2** Vereinfachte Darstellung der Gold-Coast-Kriterien. Die Krankheitsprogredienz wird anhand der Anamnese oder wiederholter klinischer Untersuchung festgestellt. Die Regionen werden in bulbär, zervikal, thorakal und lumbosakral klassifiziert. EMG-Befunde beinhalten den gleichzeitigen Nachweis von akuter Denervierung (positive scharfe Welle, Fibrillationspotenziale, Faszikulationen) und chronisch-neurogenem Umbau (große und verlängerte Muskelpotenziale, erhöhte Polyphasierate, gelichtete Interferenz). ALS: Amyotrophe Lateralsklerose EMG: Elektromyografie 1MN: oberes Motoneuron 2MN: unteres Motoneuron.

- Progrediente motorische Symptomatik,
- Nachweis einer Schädigung des oberen und unteren Motoneurons in mindestens einer/derselben Region (wenn nur eine Körperregion betroffen ist) *oder* Schädigung des unteren Motoneurons in mindestens 2 Regionen,
- Ausschluss anderer Erkrankungen.

Dabei zählen zum Nachweis einer Schädigung des oberen Motoneurons im Wesentlichen klinische Zeichen wie gesteigerte Muskeleigenreflexe, Nachweis von Pyramidenbahnzeichen, erhöhter Muskeltonus im Sinne einer Spastik sowie verlangsamte, schlecht koordinierte Willkürbewegungen, die nicht durch eine periphere Parese oder andere neurodegenerative Erkrankungen erklärt werden (wie z. B. Parkinson-typische Symptome). Eine Schädigung des unteren Motoneurons kann dabei, einerseits mittels klinischer Untersuchungsbefunde (atrophe Muskelparesen), andererseits auch mittels elektromyografischer Befunde, wie sie auch Anwendung in den Awaji-Kriterien finden, nachgewiesen werden.

Im Vergleich zu den revidierten El-Escorial-Kriterien und den Awaji-Kriterien weisen die Gold-Coast-Kriterien eine ähnlich hohe Sensitivität (92 vs. 88,6 % bzw. 90,3 %) auf [28]. Die kürzlich erschienene Arbeit von Pugdahl u. Mitarb. zeigt sogar eine im Vergleich zu den Awaji-Kriterien signifikant höhere Sensitivität (88,2 vs. 77,6 %, $p < 0,001$) [29]. Insbesondere bei Patient-/innen, bei denen nur eine Körperregion betroffen ist, bieten die Gold-Coast-Kriterien eine leichtere Diagnosestellung. Dies trifft insbesondere auf einen bulbären Beginn der Erkrankung oder atypische ALS-Phänotypen zu. Auch bei kürzerer Krankheitsdauer von weniger als 18 Monaten bleibt die Sensitivität hoch (96,5 %), insbesondere im Vergleich zu den sicheren bzw. wahrscheinlichen ALS-Kategorien der revidierten El-Escorial-Kriterien (46,9 %) und Awaji-Kriterien (49,19 %). Die Spezifität der Gold-Coast-Kriterien fällt etwas geringer aus [28].

Ausblick

Bislang wird die Diagnose der ALS vornehmlich basierend auf klinischer Symptomatik, ergänzt durch elektrophysiologische Befunde und Ausschluss anderer Erkrankungen gestellt. Sowohl die revidierten El-Escorial-Kriterien als auch die Awaji-Kriterien wurden für die Rekrutierung von ALS-Patient-/innen in klinische Studien erstellt. In der klinischen Praxis sollten diese gemäß der S1-Leitlinie „Motoneuronenerkrankungen“ nicht genutzt werden, da die Begrifflichkeiten „sicher“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ eher zu Verwirrung bei Patient-/innen und weiterbehandelnden Ärzten führen [11]. Die klinische Praxis zeigt allerdings, dass aus Ermangelung von Alternativen die bisherigen Kriterien zur Diagnosestellung genutzt wurden und auch in der Kommunikation mit Patient-/innen zum Einsatz kommen. In unserer Klinik setzen wir die Kriterien vor dem Hintergrund einer umfänglichen Differenzialdiagnostik ein, kommentieren diese aber und er-

klären den betroffenen Patient-/innen die zum Teil missverständlichen Begrifflichkeiten. In Arztbriefen wird auf die Termini „möglich“ oder „wahrscheinlich“ usw. verzichtet.

Mit den neu formulierten Gold-Coast-Kriterien kann diese Verwirrung nun vermieden werden, da diese nur die Diagnose einer ALS zulassen (ja oder nein) bzw., wenn die Kriterien nicht erfüllt werden, keine Diagnose gestellt werden kann. Daher erscheint ein Einsatz der Gold-Coast-Kriterien in der klinischen Praxis als möglich und sinnvoll. Allerdings erfolgte bisher noch keine neuropathologische Validierung der Kriterien. Eine Validierung an Patient-/innen mit gesicherter familiärer ALS steht ebenfalls noch aus. Um Fehldiagnosen, die im Falle der ALS zu schweren Belastungen der Patient-/innen führen, zu vermeiden, ist bei Anwendung der Gold-Coast-Kriterien auf eine sorgfältige Ausschlussdiagnostik anderer Erkrankungen ein besonderes Augenmerk zu legen. In Zukunft werden auch zunehmend Biomarker wie Neurofilamente in Liquor und Serum eine Rolle spielen und die Diagnosestellung möglicherweise erleichtern. Da der Nachweis einer Schädigung des oberen Motoneurons klinisch oft schwierig ist, sind auch validierte apparative Untersuchungen, die eine Läsion des oberen Motoneurons eindeutig nachweisen können, dringend notwendig.

KERNAUSSAGEN

- Die Gold-Coast-Kriterien werden den Einsatz der El-Escorial bzw. Awaji-Kriterien in der klinischen Praxis ersetzen.
- Die Diagnose einer ALS gemäß Gold-Coast-Kriterien gründet sich auf einen progredienten Krankheitsverlauf, klinischen Zeichen des oberen und unteren Motoneurons und dem Ausschluss anderer Erkrankungen.
- Die EMG bleibt weiterhin die wichtigste apparative Untersuchung zur Diagnosestellung einer ALS.
- Mithilfe der EMG lässt sich eine Schädigung des unteren Motoneurons nachweisen. Die Schädigung des oberen Motoneurons wird im Wesentlichen klinisch festgestellt.
- Biomarker wie Neurofilamente werden in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Differenzialdiagnostik der ALS spielen.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: ja, von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.); Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja, von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.); Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja, von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.); Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder)

an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nichtfinanziellen Interessen

Lars H. Müschen: Mitgliedschaften: DGN

Susanne Petri: Mitgliedschaften: DGN, DGKN, DGM.

Autorinnen/Autoren



Hendrik Müschen

Dr. med. Bis 2009 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2016 Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH). Dissertation „ α -MSH – one driving force behind craving in alcohol dependent rats“.



Susanne Petri

Prof. Dr. med. Klinische Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH). EMG-Zertifikat und Ausbildungsberechtigung der DGKN. Leitung der Spezialambulanz sowie der klinischen Forschergruppe für Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) an der MHH. Klinische Schwerpunkte: ALS und andere Motoneuronerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen, Klinische Neurophysiologie.



Sonja Körner

Prof. Dr. med. Bis 2006 Studium der Humanmedizin in Göttingen und Hannover. Facharztausbildung in der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH). Seit 2015 Funktionsoberärztin, Leitung der Elektrophysiologie. DGKN-Zertifikate und Ausbildungsberechtigung für EMG/NLG, EP, EEG. 2014 Habilitation zum Thema „Experimentelle und klinische Untersuchungen zu Pathomechanismen bei der Amyotrophen Lateralsklerose“.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Lars Hendrik Müschen
Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
mueschen.lars@mh-hannover.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Dr. med. Lars Hendrik Müschen, Hannover.

Literatur

- [1] Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 2000; 23: 336–343. doi:10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-l
- [2] Chio A, Moglia C, Canosa A et al. Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology* 2019; 93: e984–e994. doi:10.1212/WNL.0000000000008063
- [3] Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 248–264. doi:10.1038/nrn3430
- [4] Chio A, Logroscino G, Traynor BJ et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 41: 118–130. doi:10.1159/000351153
- [5] Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191: 3–9. doi:10.1016/s0022-510x(01)00630-x
- [6] McCombe PA, Henderson RD. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gend Med* 2010; 7: 557–570. doi:10.1016/j.genm.2010.11.010
- [7] Mulder DW, Kurland LT, Offord KP et al. Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986; 36: 511–517. doi:10.1212/wnl.36.4.511
- [8] Chio A, Traynor BJ, Lombardo F et al. Prevalence of SOD1 mutations in the Italian ALS population. *Neurology* 2008; 70: 533–537. doi:10.1212/01.wnl.0000299187.90432.3f
- [9] Henderson RD, Daube JR. Decrement in surface-recorded motor unit potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1670–1674. doi:10.1212/01.wnl.0000142534.78461.42
- [10] Feinberg DM, Preston DC, Shefner JM et al. Amplitude-dependent slowing of conduction in amyotrophic lateral sclerosis and polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 937–940. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199907)22:7<937::aid-mus19>3.0.co;2-6
- [11] Ludolph A, Petri S, Grosskreutz J et al., Motoneuronkrankungen, S1-Leitlinie, 2021. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/ll-030-001-motoneuronkrankungen-2021/> Stand: 01.01.2022
- [12] Joint Task Force of the EFNS and the PNS European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 1–9. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x
- [13] Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1488–1502. doi:10.1002/1097-4598(200010)23:10<1488::aid-mus4>3.0.co;2-e
- [14] Triggs WJ, Menkes D, Onorato J et al. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology* 1999; 53: 605–611. doi:10.1212/wnl.53.3.605
- [15] Reijn TS, Abdo WF, Schelhaas HJ et al. CSF neurofilament protein analysis in the differential diagnosis of ALS. *J Neurol* 2009; 256: 615–619. doi:10.1007/s00415-009-0131-z
- [16] Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 12–20. doi:10.1136/jnnp-2015-311387
- [17] Verde F, Steinacker P, Weishaupt JH et al. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 157–164. doi:10.1136/jnnp-2018-318704
- [18] Khalil M, Teunissen CE, Otto M et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 577–589. doi:10.1038/s41582-018-0058-z
- [19] Misawa S, Noto Y, Shibuya K et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 2011; 77: 1532–1537. doi:10.1212/WNL.0b013e318233b36a
- [20] Cartwright MS, Walker FO, Griffin LP et al. Peripheral nerve and muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; 44: 346–351. doi:10.1002/mus.22035
- [21] Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124: 96–107. doi:10.1016/0022-510x(94)90191-0
- [22] Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–299. doi:10.1080/146608200300079536
- [23] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.143
- [24] Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2012; 69: 1410–1416. doi:10.1001/archneurol.2012.254
- [25] Ido B, Kacem I, Ouedraogo M et al. Sensitivity of Awaji Criteria and Revised El Escorial Criteria in the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) at First Visit in a Tunisian Cohort. *Neurol Res Int* 2021; 2021: 8841281. doi:10.1155/2021/8841281
- [26] Traynor BJ, Codd MB, Corr B et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1171–1176. doi:10.1001/archneur.57.8.1171
- [27] Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 1975–1978. doi:10.1016/j.clinph.2020.04.005
- [28] Hannaford A, Pavey N, van den Bos M et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol* 2021; 89: 979–986. doi:10.1002/ana.26045
- [29] Pugdahl K, Camdessanche JP, Cengiz B et al. Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2021; 132: 3183–3189. doi:10.1016/j.clinph.2021.08.014

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 48–58
 DOI 10.1055/a-1676-2748
 ISSN 1434-0275
 © 2022. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Unter <https://eref.thieme.de/CXITIP4> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests und zum Artikel. Sie finden dort auch den genauen Einsendeschluss. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung.

Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!
VNR 2760512022161726080



Frage 1

Welcher klinische Befund ist *nicht* typisch für eine ALS?

- A Ptosis.
- B Atrophe Paresen.
- C Kloniforme Muskeleigenreflexe.
- D Spastik.
- E Verminderte Zungenbeweglichkeit.

Frage 2

Welches klinische Zeichen deutet auf eine Schädigung des oberen Motoneurons hin?

- A Muskelatrophie.
- B Faszikulationen.
- C Pyramidenbahnzeichen.
- D Verminderte Muskeleigenreflexe.
- E Tremor.

Frage 3

Wie hoch ist die Jahresinzidenz der ALS?

- A 1–2 pro 100000.
- B 10–12 pro 100000.
- C 200 pro 100000.
- D 50 pro 100000.
- E 600–700 pro 100000.

Frage 4

Welcher EMG-Befund kann gemäß Diagnosekriterien als Zeichen des unteren Motoneurons gewertet werden?

- A Gelichtetes Interferenzmuster.
- B Vergrößerte und verlängerte Muskelpotenziale.
- C Myotone Entladungen und vergrößerte Muskelpotenziale.
- D Isolierter Nachweis von Faszikulationen.
- E Nachweis von positiven scharfen Wellen und vergrößerte Muskelpotenziale.

Frage 5

Welche Aussage zu diagnostischen Untersuchungen der ALS trifft *nicht* zu?

- A Eine Muskelbiopsie weist typische histopathologische Veränderungen einer ALS nach.
- B Im Liquor cerebrospinalis können bei der ALS erhöhte Neurofilament-Leichtketten nachgewiesen werden.
- C Mittels Ultraschalluntersuchung der Muskulatur können Faszikulationen nachgewiesen werden.
- D Eine MRT des Schädels und des Halsmarks kann zur Differenzialdiagnostik einer ALS sinnvoll sein.
- E In der motorischen Elektroneurografie kann eine Reduktion der motorischen Summenaktionspotenziale bei der ALS bestehen.

Frage 6

Welche Region gehört *nicht* zu den betroffenen Regionen entsprechend den Diagnosekriterien der ALS?

- A Zervikal.
- B Intestinal.
- C Lumbosakral.
- D Thorakal.
- E Bulbär.

Frage 7

Welche elektrophysiologische Untersuchung wird in den ALS-Diagnosekriterien (El-Escorial, Awaji, Gold-Coast) berücksichtigt?

- A Elektroneurografie.
- B Transkranielle Magnetstimulation.
- C Somatosensibel evozierte Potenziale.
- D Elektromyografie.
- E Repetitive Stimulation.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 8

Was ist *nicht* Bestandteil der Gold-Coast-Kriterien der ALS?

- A Progrediente Symptomatik.
- B Schädigung des oberen und unteren Motoneurons in einer Körperregion.
- C Schädigung des unteren Motoneurons in mindestens 2 Körperregionen.
- D Erhöhung der Neurofilament-Leichtketten im Liquor cerebrospinalis.
- E Ausschluss anderer Erkrankungen.

Frage 9

Welche Aussage zu den Awaji-Kriterien trifft *nicht* zu?

- A Der elektromyografische Nachweis von Faszikulationen in Muskeln mit chronisch-neurogenem Umbau kann als Zeichen der akuten Denervierung gewertet werden.
- B Es kann die Diagnose einer sicheren, einer wahrscheinlichen oder einer möglichen ALS gestellt werden.
- C Aufgrund der Berücksichtigung von EMG-Befunden kann die Diagnose einer möglichen, Labor-unterstützten ALS gestellt werden.
- D Die EMG-Befunde müssen an mindestens 2 Extremitätenmuskeln, die von unterschiedlichen Nerven und Nervenwurzeln innerviert werden, nachgewiesen werden, oder aber an mindestens einem bulbären bzw. thorakalen Muskel.
- E Die Awaji-Kriterien weisen eine höhere Sensitivität als die revidierten El-Escorial-Kriterien auf.

Frage 10

Welche Aussage zu den verschiedenen Diagnosekriterien der ALS trifft zu?

- A Im Krankheitsverlauf werden die verschiedenen Stadien der möglichen, wahrscheinlichen und sicheren ALS immer durchlaufen.
- B Die Gold-Coast-Kriterien weisen eine schlechtere Sensitivität als die Awaji-Kriterien auf.
- C ALS-Patient-/innen mit der Diagnose einer möglichen ALS können an einer ALS versterben, ohne dass im Krankheitsverlauf alle Kriterien einer sicheren ALS erfüllt werden.
- D Zum Nachweis einer Schädigung des unteren Motoneurons ist die EMG-Untersuchung nicht ausreichend.
- E Die Gold-Coast-Kriterien sollen nur für klinische Studien eingesetzt werden.

Mein einer Fuß ist so warm



Autoren

Alexa Häger, Manuel Dafotakis

Institut

Neurologische Klinik, Universitätsklinik der RWTH Aachen

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 59–60

DOI 10.1055/a-1710-1162

ISSN 1434-0275

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Dafotakis

Neurologische Klinik

Universitätsklinik der RWTH Aachen

Pauwelsstraße 30

52074 Aachen

Deutschland

mdafotakis@ukaachen.de

Der 51-jährige Patient wurde uns konsiliarisch aus der Klinik für Unfallchirurgie vorgestellt.

Nach einem Leitersturz war es zu einer Stauchungsfraktur des 2. Lendenwirbelkörpers (LWK) gekommen. Auf Grund der instabilen Frakturmorphologie wurde die Indikation für eine perkutane dorsale Stabilisierung von LWK1 auf LWK3 gestellt, die komplikationslos durchgeführt werden konnte. Zwei Monate später wurde bei radiologischen Hinweisen auf eine inadäquate Stabilisierung mit erhöhter Last auf das Material eine ergänzende ventrale Spondylodese über einen retroperitonealen Zugang vorgenommen (► **Abb. 1A** präoperativ, ► **Abb. 1B** postoperativ nach sowohl dorsaler wie auch ventraler Stabilisierung).

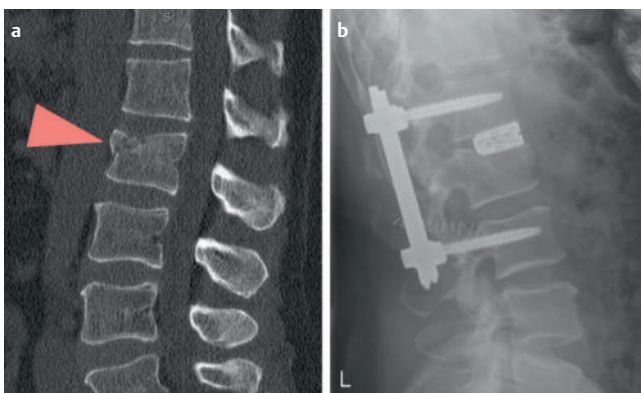
Nach der zweiten OP bemerkte der Patient, dass der linke Fuß im Seitenvergleich zum rechten Fuß immer warm und trocken war. Sonstige Sensibilitätsstörungen wurden verneint. In der neurolo-

gischen Untersuchung zeigten sich seitengleiche mittellebhafte Reflexe, der Achillessehnenreflex war beidseits schwach. Das Vibrationsempfinden war stgl.. Stehen und Gehen war problemlos möglich. Der Patient verneinte Blasen-, Mastdarm- oder Erektionsstörungen. Die Fußpulse waren seitengleich kräftig palpabel. Es fand sich jedoch ein Temperaturunterschied von 32.4 °C am linken Fußknöchel versus 29.1 °C am rechten Fußknöchel.

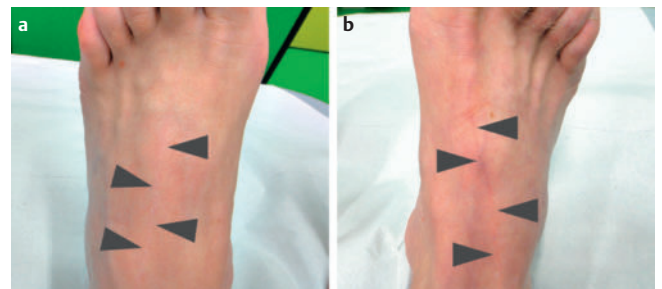
In der Dermographismus-Prüfung zeigte sich nachfolgendes Bild (► **Abb. 2**).

Die elektroneurographische Untersuchung sowie die SEP der Beine waren unauffällig.

- ❓ Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?
- ❓ Was könnte der Auslöser für die Störung sein?
- ❓ Wie ist die Prognose einzuschätzen?



► **Abb. 1** a) Sagittales CT-Bild der Lendenwirbelsäule mit Nachweis einer LWK2-Fraktur (Pfeil). b) Rechts nach operativer Versorgung mittels dorsaler sowie ventraler Stabilisierung.



► **Abb. 2** Linker Fuß mit negativem Dermographismus (a), rechter Fuß mit deutlichem Dermographismus nach Bestreichen des Fußrückens (b). Linker Fuß zeigte eine Temperaturdifferenz von ca. 3 °C mittels Messung über Temperatursonde im Vergleich zum rechten Fuß.

Auflösung



Läsion des Truncus sympathicus auf Höhe von LWK2

Erklärung

Der negative Dermographismus auf ► **Abb. 2** sowie die Hyperthermie und Anhidrosis des linken Beines weisen auf eine Schädigung des lumbalen Truncus sympathicus links hin. Der negative Dermographismus ist bedingt durch die bereits durch die Sympathicus-schädigung bedingte Vasodilatation.

Ätiologisch ist eine Schädigung des Truncus sympathicus auf Höhe des Operationsgebietes, d. h. LWK2 wahrscheinlich. Der Truncus sympathicus besteht aus einer Verkettung von 22–23 autonomen Ganglien, die auf Grund ihrer Lage auch paravertebrale Ganglien genannt werden. Die Ganglien im Bereich der Lendenwirbelsäule werden auch Ganglia lumbalia genannt und liegen medial des M. psoas major. Schädigungen des Truncus sympathicus bei Operationen im Bereich der Lendenwirbelsäule sind vorbeschrieben [1].

Insgesamt liegt bei dem Patienten eine milde Ausprägung und nicht das Vollbild einer lumbalen Truncus sympathicus-Schädigung vor. So verneinte der Patient Erektions- und Ejakulationsschwierigkeiten oder neuropathische Schmerzen. Die operative Entfernung von Anteilen des Truncus sympathicus ist in der Medizin sogar in bestimmten Situationen gewünscht. So kann bei einer Hyperhidrosis der Füße [2], aber auch bei vaskulären (arteriosklerotischen) Erkrankungen und zur Förderung der Durchblutung wie bei beispielsweise bei der Thrombangiitis obliterans oder dem Raynaud-Syndrom der Sympathicus durchtrennt werden [3].

Beschreibung von Einschränkungen der Sympathicusfunktion nach ventralen lumbalen Operationen -wie oben beschrieben- liegen laut Literatur zwischen 4–10% [4–6], wobei hier die Problematik einer Unterdiagnostizierung besteht [1].

Die Prognose ist insgesamt gut und es ist oftmals mit einer Erholung innerhalb von ca. 6 Monaten bis zu einem Jahr zu rechnen [6, 7].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Kasliwal MK, Deutsch H. Anhidrosis after anterior retroperitoneal approach for L4-L5 artificial disc replacement. *Journal of Clinical Neuroscience* 2011; 18: 990–991
- [2] Rieger R, Pedevilla S. Retroperitoneoscopic lumbar sympathectomy for the treatment of plantar hyperhidrosis: technique and preliminary findings. *Surgical Endoscopy* 2007; 21: 129–135
- [3] Beglaibter N, Berlatzky Y, Zamir O et al. Retroperitoneoscopic lumbar sympathectomy. *Journal of Vascular Surgery* 2002; 35: 815–817
- [4] Rajaraman V, Vingan R, Roth P et al. Visceral and vascular complications resulting from anterior lumbar interbody fusion. *Journal of neurosurgery* 1999; 91: 60–64
- [5] Regan JJ, Yuan H, McAfee PC. Laparoscopic fusion of the lumbar spine: minimally invasive spine surgery. A prospective multicenter study evaluating open and laparoscopic lumbar fusion. *Spine* 1999; 24: 402–411
- [6] Kang B-U, Choi W-C, Lee S-H et al. An analysis of general surgery-related complications in a series of 412 minilaparotomic anterior lumbosacral procedures. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2009; 10: 60–65
- [7] Schulte TL, Adolphs B, Oberdiek D et al. Approach-related lesions of the sympathetic chain in anterior correction and instrumentation of idiopathic scoliosis. *European Spine Journal* 2010; 19: 1558

Botulinumtoxin in der neurologischen Praxis in Deutschland

Die Zeiten, in denen Neurologen vor allem unheilbare Krankheiten diagnostizierten und sie dann nicht behandeln konnten, sind lange vorbei. Unter den heutigen therapeutischen Möglichkeiten unseres Faches nimmt die Injektion von Botulinumtoxin eine besondere Stellung ein. Erstmals 1989 zugelassen wird ein und dasselbe Mittel inzwischen zur symptomatischen Behandlung bei fast allen chronischen neurologischen Krankheiten genutzt. Um nur die häufigsten zu nennen: Spastische Syndrome bei frühkindlicher Hirnschädigung, Schlaganfall und Multiple Sklerose, Bewegungsstörungen wie Dystonie, Tremor und der Spasmus hemifacialis, sowie bei einer Hyperhidrose oder Sialorrhoe bei M. Parkinson. Eine Übersicht mit einer beeindruckend langen Liste der möglichen Indikationen in der Neurologie ist kürzlich publiziert worden [1].

Fest etabliert in vielen Kliniken und Praxen wird die Therapie täglich tausendfach eingesetzt. Schaut man allerdings in ärztliche Gebührenordnungen in Deutschland, scheint es Botulinumtoxin nicht zu geben. Verdient wird bei den Herstellern des Toxins. Den Arzt nennt man im internen Sprachgebrauch dort den Injektor.

„Behandlung mit Botulinumtoxin in neurologischen Praxen nicht die Regel“ Unter diesem Titel hat einer der Autoren im Neurotransmitter vom Oktober 2012 die Ergebnisse einer bundesweiten Recherche über die Versorgung von Patienten mit Bewegungsstörungen durch neurologische Praxen vorgestellt [2].

Zum damaligen Zeitpunkt gab es bundesweit gut 600 Betriebsstätten in Praxen, medizinischen Versorgungszentren und Ermächtigungsambulanzen, die Botulinumtoxinbehandlungen durchführten.

Wie sich diese Zahl in den letzten zehn Jahren entwickelt hat, ist nicht untersucht. Anzunehmen ist aber, dass sie sich nicht wesentlich nach oben entwickelt hat.

Sicher wissen wir, dass sich an der ärztlichen Vergütung für diese Behandlung seitdem nur in Bayern substantiell etwas verbessert

hat. In diesem Bundesland gibt es seit einigen Jahren eigene EBM-Analogziffern für die Behandlung mit Botulinumtoxin.

Im übrigen Bundesgebiet muss man weiterhin mit den Behandlungsziffern 16220, bzw. 21220 und den Betreuungsziffern 16233, 16230, bzw. 21233 und 21230 auskommen. Bei Anwendung des EMG kann zusätzlich die Ziffer 16322 und bei Verwendung von Ultraschall die Ziffer 33100 abgerechnet werden, allerdings nur, wenn im selben Quartal oder im Vorquartal ein EMG oder NLG durchgeführt wurde (EBM 16322 bzw. 04437).

Die Versicherten, unsere Patienten, haben allerdings in allen Bundesländern einen Anspruch auf eine Botulinumtoxinbehandlung, da die entsprechenden Präparate für eine größer werdende Zahl von Indikationen zugelassen sind. Zuletzt kam für eines der Präparate die Indikation der Hypersalivation bei neurologischen Krankheiten dazu.

Die Patienten der Botulinumtoxinsprechstunde gehören zu den Dankbarsten einer neurologischen Praxis. Anders als in den Klinikambulanzen mit ihrer Personalrotation haben sie hier über Jahre denselben Behandler und können auch mal „zwischen-durch“ ohne festen Termin zu einer Konsultation kommen. Beides wissen sie außerordentlich zu schätzen. Und Ärzte, die ihre Patienten über Jahre behandeln, gewinnen hierdurch eine Expertise in der Anwendung des Toxins, die nie groß genug sein kann.

Botulinumtoxininjektionen werden einerseits klinisch durch Nutzung anatomischer Landmarken und andererseits unter Zuhilfenahme des EMG und besonders des Ultraschalls appliziert. Diese Methoden stehen in den meisten Praxen zur Verfügung, im Idealfall nebeneinander im Sprechzimmer des Arztes.

Zum Einsatz des EMG und des Ultraschalls sind in dieser Zeitschrift in den Jahren 2003, 2015 und 2019 Arbeiten erschienen [3–5].

Eine Erkenntnis aus diesen Veröffentlichungen ist, dass das EMG zur Unterstützung der Therapie selten eingesetzt werden muss, während der Ultraschall häufig eingesetzt

werden sollte. Seine Anwendung vor allem bei der Spastik ist vorteilhaft für Patienten und Anwender. Sie ist schmerzlos für den einen und garantiert dem anderen, dass im Arztbrief sicher die Muskeln stehen, die tatsächlich injiziert wurden und nicht die, in die man meint gespritzt zu haben.

Wie organisiert man die Botulinumtoxinbehandlung in der Praxis?

Bei uns ist der Donnerstag „Botox-Tag“. In den Tagen zuvor geht eine Mitarbeiterin den Kalender durch und kalkuliert die für den folgenden Behandlungstag erforderliche Menge an Toxin. Da fast alle Apotheken Medikamente liefern, ersparen wir den Patienten, ihr Rezept selbst dorthin tragen und sich dann noch um die Einhaltung der Kühlkette kümmern zu müssen. Zu beachten ist hier die unterschriebene Erklärung zur freien Apothekenwahl und das Einverständnis zur Koordination der Lieferung über kooperierende Apotheken.

Für Patienten, die zu Folgebehandlungen kommen, sind 15 Minuten, für Neupatienten 30 Minuten eingeplant. Patienten mit einer Spastik, die mit Krankentransport gebracht werden und mehr Zeit in Anspruch nehmen, kommen am Nachmittag. Die meisten Injektionen werden vom Arzt allein, manche mit Assistenz durch Praxismitarbeiter/innen oder Angehörige appliziert. Optimal ist es, wenn Patienten von ihrem Physio- oder Ergotherapeuten begleitet werden, die bei der Auswahl der Zielmuskeln beraten, bei der Lagerung helfen können und gleich nach der Injektion die behandelten Muskeln dehnen.

Ohnehin ist es von Vorteil, wenn die Behandlung einem gemeinsamen Behandlungsplan folgt, der die verschiedenen Therapeuten und die Angehörigen zusammenbringt oder zumindest über das Tun der anderen informiert hält. Dieser Vernetzungsgedanke hat in Berlin zur Gründung des Vereins Dystonie-Spastik Berlin/Brandenburg e.V. geführt, der vor allem zur Förderung der Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Physiotherapeuten aktiv ist und die Entwicklung physiotherapeutischer Behandlungskonzepte unterstützt.

Eine besondere Herausforderung für die Praxis stellt die angemessene und leitliniengerechte medizinische Versorgung von Patienten in Pflegeeinrichtungen dar. Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Ursache für eine neu aufgetretene Behinderung im Erwachsenenalter [6]. Therapie der ersten Wahl bei fokaler Spastik nach Schlaganfall ist die Injektion von Botulinumtoxin. Viele durch Schlaganfälle in den Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkte Menschen leben in Pflegeeinrichtungen.

Eine nicht behandelte Spastik geht oft mit Schmerzen (z. B. bei Armabduktion, Ellenbogen- oder Fingerstreckung), erschwelter Pflege mit hygienischen Komplikationen und vermeidbaren Belastungen für das Pflegepersonal einher.

Es existieren keine Studien zur Therapie mit Botulinumtoxin in Pflegeeinrichtungen, jedoch ist davon auszugehen, dass nur ein kleiner Teil der Patienten in Pflegeeinrichtungen behandelt wird. Bewohner in Pflegeeinrichtungen können häufig nur mit Transporten und Begleitpersonen in der Praxis zur Injektion vorgestellt werden, ein logistischer Aufwand, der einer Therapie im Weg steht. Zudem fehlt sowohl bei Ärzten, die Pflegeeinrichtungen betreuen, als auch beim Pflegepersonal und den Physio- und Ergotherapeuten das Wissen zu Indikation, Wirkung und Grenzen der Botulinumtoxintherapie, so dass die entsprechenden Patienten nicht identifiziert werden. Nicht jeder Patient mit einer Spastik profitiert von dieser Behandlung. Wichtig ist es, vor der Therapie gemeinsam mit dem Patienten ein realistisches, erreichbares Behandlungsziel zu formulieren.

Gerade Patienten in Pflegeeinrichtungen sollte die Therapie mit Botulinumtoxin nicht vorenthalten werden. Niederschwellige Schulungsveranstaltungen zur Klinik und Therapie der Spastik für das Pflegepersonal und die die Einrichtungen betreuenden Therapeuten sind sinnvoll, um das Identifizieren spastischer Syndrome und das Wissen um die Therapiemöglichkeiten zu erhöhen.

Es ist sinnvoll, mit Einrichtungen, in denen Patienten injiziert werden, Kooperationsverträge abzuschließen. Über die dadurch abrechenbaren EBM-Ziffern 37102 und 37105 lässt sich eine partielle Refinanzierung erreichen. Findet eine Kommunikation mit den

behandelnden Therapeuten statt, ist bis zu 3 x pro Krankheitsfall auch die EBM-Ziffer 37113 abrechenbar. Somit lässt sich zusätzlich zur neurologischen Grundpauschale mit Betreuungsziffern ein Betrag ansetzen, der zumindest in Ansätzen für den Aufwand finanziell kompensiert. Eine Injektion im Hausbesuch vor Ort ist prinzipiell möglich, sollte jedoch gut vorbereitet werden, da sie logistisch häufig schwierig zu realisieren ist. Die eigentlich wünschenswerte Injektionskontrolle mit Ultraschall ist aufwendig, insbesondere da die in der neurologischen Praxis genutzten Geräte meist nicht mobil sind.

In Pflegeeinrichtungen ist eine Injektion ohne apparative Injektionskontrolle sinnvoll. Mit der Zielstellung Schmerzreduktion oder Pflegeererleichterung ist es ausreichend, die Tonuserhöhung bestimmter Muskelgruppen (z. B. Fingerbeuger oder Ellenbogenbeuger) anhand anatomisch definierter Landmarken durchzuführen.

Für die Injektion in Pflegeeinrichtungen sollte ein geeigneter Raum zum Rekonstituieren des Toxins vorhanden sein. Bei mehreren Patienten pro Einrichtung empfiehlt es sich, die Gesamtmenge dort zu lösen und dann zu den zu injizierenden Patienten zu gehen. In allen Pflegeeinrichtungen gibt es Stationszimmer, in denen unter ausreichend sterilen Bedingungen gearbeitet werden kann. Die benötigten Materialien (Spritzen, Kanülen, Verdünnungslösung) sollten aus der Praxis mitgenommen werden. Günstig ist, eine MfA der Praxis zur Injektionsvisite mitzunehmen, die dann ggf. aufziehen kann, während andere Patienten visitiert werden und dann auch bei der Lagerung der Patienten zur Injektion unterstützt werden kann. Alternativ bietet sich analog zur Sprechstunde in der Praxis an, Physio- oder Ergotherapeuten mit einzubinden, zu injizierende Muskelregionen festzulegen und ggf. bei der Injektion unterstützen zu lassen. Auf diese Weise lässt sich das zuvor mit allen Beteiligten abgestimmte Behandlungsziel am besten erreichen. Wenn der Patient nach drei Monaten eine erneute Behandlung möchte, hat man damit vermutlich nicht falsch gelegen.

Interessenkonflikt

Dr. Walter Raffauf hat Honorare für Vortragstätigkeiten von den Firmen Ipsen

Pharma und Merz Pharmaceuticals erhalten. Dr. Andreas Funke hat Honorare für Berater- und Vortragstätigkeit von Ipsen Pharma erhalten.

Literatur

- [1] Anandan C, Jankovic J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins (Basel)* 2021; 13: 42. doi:10.3390/toxins13010042
- [2] Raffauf W. Behandlung mit Botulinumtoxin in neurologischen Praxen nicht die Regel. *Neurotransmitter* 2012; 23(10): 28–31
- [3] Ceballos-Baumann A. Die Rolle der EMG. Steuerung bei der Botulinumtoxintherapie. *Klinische Neurophysiologie* 2003; 34: 138–144. doi:10.1055/s-2003-42252
- [4] Walter U. Ultraschall-gezielte Botulinumtoxin-Therapie in der Neurologie: etablierte Indikationen und Techniken. *Klinische Neurophysiologie* 2019; 50: 227–234. doi:10.1055/a-1026-0969
- [5] Walter U, Dressler D. Botulinumtoxin-Therapie in der Neurologie: Indikationen, Technik und Ultraschallsteuerung. *Klinische Neurophysiologie* 2015; 46: 56–64. doi:10.1055/s-0035-1552683
- [6] Murray CJL et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–2223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4

Autorinnen/Autoren

Walter Raffauf¹, Andreas Funke²

Institute

- 1 Berlin
- 2 Königs Wusterhausen

Korrespondenzadresse

Dr. Walter Raffauf
Neurologie am Hackeschen Markt
Dircksenstraße 47
10178 Berlin
Deutschland
raffauf@neuropraxis-mitte.de

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 61–62

DOI 10.1055/a-1671-5856

ISSN 1434-0275

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung



Ausschreibung Nachwuchsforschungspreis für Funktionelle Bildgebung

Bis zum 15. Dezember 2021 hatten alle auf dem Gebiet der Funktionellen Bildgebung forschenden jungen ÄrztInnen die Möglichkeit, ihre Arbeit in das Rennen um den gleichnamigen Nachwuchsförderpreis zu schicken. Uns haben ca. 20 qualitativ sehr ansprechende Bewerbungen erreicht und wir danken auf diesem Wege jeder/m Einzelnen für ihr/sein Engagement und Interesse, unserem Aufruf zur Einreichung zu folgen. Zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses für diese erste Ausgabe im neuen Jahr war das Bewertungskomitee noch eingehend mit der Sichtung der Arbeiten beschäftigt, sodass wir an dieser Stelle noch keine/n PreisträgerIn ankündigen können. Mit Erscheinen dieser Ausgabe finden Sie nähere Informationen direkt auf unserer Website unter www.dgkn.de/dgkn/preise-und-stipendien.

Der Preis wird verliehen für eine hervorragende, international hochrangig publizierte Arbeit zur Klinischen Neurophysiologie mit den Methoden der Funktionellen Bildgebung und ist mit 3.500 EUR dotiert. Die Übergabe der Urkunde sowie des Preisgeldes soll zum Kongress für Klinische Neurowissenschaften der DGKN vom 10.–12. März 2022 in Würzburg erfolgen.

DGKN vergibt neuartiges Stipendium für NeuropädiaterInnen

Die DGKN hat ein neues Stipendienprogramm ins Leben gerufen, das sich an NeuropädiaterInnen richtet und gezielt das Erlernen und Vertiefen von neurophysiologischen Techniken im Rahmen eines zweimonatigen Aufenthalts in einem klinisch-neurophysiologischen Labor unterstützen möchte.

Das Stipendienmodell sieht vor, StipendiatInnenen für zwei Monate von ihrer klinischen Tätigkeit in der Neuropädiatrie zu befreien, um diese Zeit in einem neurophysiologischen Labor der Wahl tätig werden zu können. Nähere Informationen finden Sie auf unserer Website unter www.dgkn.de/dgkn/preise-und-stipendien.

RJK wird FBA



Nach mehrjähriger intensiv geführter Auseinandersetzung mit der Rolle von Protagonisten der Neurophysiologie im Nationalsozialismus, hat der Vorstand der DGKN am 14.07.2021 nach einem Mehrheitsvotum der Mitglieder beschlossen, grundsätzlich nur noch sachliche Namen für ihre Preise zu vergeben – unabhängig vom Ausgang

der historischen Untersuchungen. Offen blieb bislang noch die Frage nach der Zukunft des Titels „Richard-Jung-Kolleg“. Zur Vorstandssitzung im November 2021 in Düsseldorf fiel nun unisono die Entscheidung, der Stringenz im namentlichen Neufindungsprozess treu zu bleiben und auch den ehrwürdigen Titel der Fortbildungsakademie zukünftig frei von Eponymen zu gestalten. Der Vorstand hat sich letztlich für den sachlich-neutralen Titel „Fortbildungsakademie der DGKN“ ausgesprochen, der nun auch grafisch neu inszeniert wurde.

Änderungsmeldungen selbständig im MyDGKN vornehmen

Der Übergang ist vollzogen – von nun an können Sie Änderungsmeldungen überwiegend eigenständig über das Mitgliederportal MyDGKN vornehmen. Wir bitten Sie daher, Ihr Profil regelmäßig auf Aktualität hin zu überprüfen. Lediglich Anträge auf eine vorübergehende ruhende Mitgliedschaft, z. B. im Zuge von Elternzeiten, müssen auch weiterhin aufgrund der Bindung an einen Nachweis formlos an mitgliederservice@dgkn.de erfolgen.

Sollten Sie noch keine Zugangsdaten per E-Mail erhalten haben, melden Sie sich bitte mit Ihrer aktuellen E-Mail-Adresse bei mitgliederservice@dgkn.de. Wir schicken Ihnen anschließend gerne Ihren Login zu.

Mitteilungen der Jungen Klinischen Neurophysiologen (JKN)



Mini Fellowship der JKN

Im Rahmen des von der JKN initiierten und von der DGKN unterstützten Mini Fellowships soll jungen KollegInnen ein Einblick in andere Kliniken und Labore ermöglicht werden, um somit Methodenaustausch und Networking zu fördern. Dazu wurden 8 Fellows und 7 Standorte ausgewählt, für welche jeweils ein 1- bis 2-tägiges Programm mit Talks, Besuch von Laboren, Netzwerk-Events etc. vorgesehen ist.

Die Fellows und Standorte der ersten Kohorte sind:

- Frankfurt (Dr. Nina Merkel und Dr. Ricardo Kienitz als Organisatoren des Mini-Fellowships)
- Tübingen (Dr. David Baur)
- Hamburg (Jonas Rauh)
- Köln (Dr. Stefan Blaschke, Dr. Lukas Hensel)
- Bonn (Dr. Michael Wenzel)
- Würzburg (Dr. Lukas Florian Lange)
- München (Denise Birk)
- Bochum (Jil Brünger)

Nach dem virtuellen Auftakt-Meeting im Sommer 2021 (wir berichteten in der letzten Ausgabe der Klinischen Neurophysiologie), fand das erste reguläre Treffen im November 2021 in Frankfurt statt. Der Fokus lag dabei auf folgenden Methoden: interstitielle Laser-Thermotherapie bei Epilepsie, prächirurgische Epilepsiediagnostik, Magnetenzephalografie, Tiermodelle bei Epilepsie, Neurophysiologie bei non-humanen Primaten sowie Machine Learning und Modelling-Ansätze in der Neurophysiologie.

Für 2022 sind mit Bonn und Würzburg zwei Standorte geplant, wobei insbesondere die Themen der Experimentellen Epilepsieforschung und Bewegungsstörungen im Fokus stehen werden.

Impressionen des ersten Treffens in Frankfurt.



Besuch des MEG-Labors mit Hands-On Session



Vorträge und Diskussionen

DGKN22

Es ist soweit – in ein paar Tagen startet der 66. DGKN-Jahreskongress. Als kleines Highlight möchten wir euch noch auf unsere Pro&Contra-Session zum Thema „TMS in der therapeutischen Anwendung“ hinweisen. Hier werden mit Prof. Ulf Ziemann aus Tübingen und Prof. Christian Grefkes aus Köln zwei ausgewiesene Experten auf dem Gebiet die Vor- und Nachteile der Methodik diskutieren.

Wir freuen uns, auch in diesem Jahr wieder ein JKN-Symposium anbieten zu können, dieses Mal zum Thema „Neurophysiologie des Schlafes“. Darüber hinaus werden wir erstmals in Zusammenarbeit mit der DGKN-Fortbildungsakademie einen EMG-Hands-On-Kurs organisieren. Dieser richtet sich als niedrigschwelliges Angebot vorrangig an junge ÄrztInnen und Studier-

ende und soll einen ersten Einblick in die Methode vermitteln. Wenn ihr Fragen habt oder mit uns persönlich in Kontakt treten wollt, nutzt gern die Gelegenheit und besucht uns an unserem JKN-Stand. Alle diejenigen, die interessiert an und neugierig auf das sind, was wir anbieten, laden wir herzlich zu einem gesonderten Meeting und zu unserem Barabend ein.

Wir freuen uns darauf, euch persönlich zu einem anregenden Austausch zu treffen!

Neue „Expert-Talks“ der Jungen Klinischen Neurophysiologen

Mit unseren „Expert-Talks“ startet in diesem Jahr eine neuartige Vortragsreihe, die dem klinisch-neurophysiologischen Nach-

wuchs das Methodenspektrum der DGKN vermitteln soll. In kleinen digitalen Live-Referaten werden Experten eine Übersicht über das jeweilige Feld geben und besonders die praktischen, methodischen Aspekte beleuchten. Die Vorträge sind in einem monatlichen Rhythmus geplant und sollen anschließend als Aufzeichnungen allen DGKN-Mitgliedern auch längerfristig zur Verfügung stehen. Moderiert werden die Vorträge durch die JKN.

Für die JKN

Nina Merkel und Ricardo Kienitz

Impulsgeber

Klinische Neurophysiologie

Zeitschrift für Funktionsdiagnostik des Nervensystems

Indexiert in
• EMBASE
• SCOPUS
• Current Contents (Clinical Medicine)
• Science Citation Index Expanded
• PsycINFO

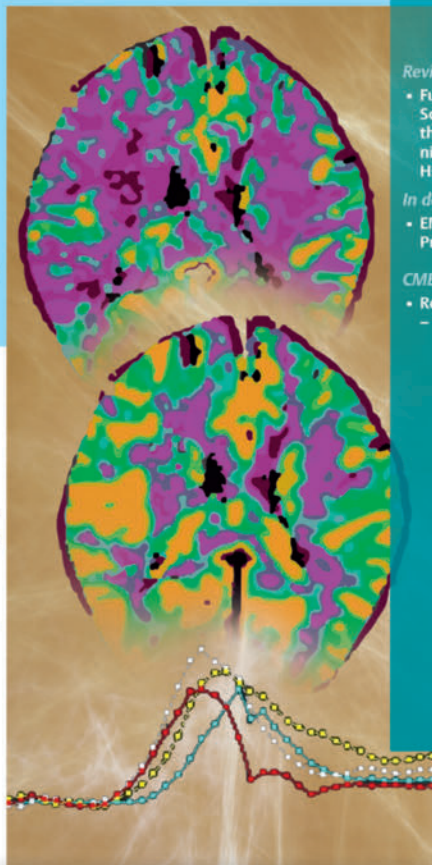
Organ der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)



Organ des Fachverbands der Neurophysiologisch Technischer Assistenten e.V. (FNTA)



Organ der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (ÖGKN)



Review

- Funktionserholung nach Schlaganfall und die therapeutische Rolle der nicht-invasiver Hirnstimulation

In der Praxis

- EMG in der neurologischen Praxis: Ein teures Hobby?

CME-Fortbildung

- Review: Optikussonografie – ein update 2020



 Thieme

4-MAL
JÄHRLICH

Einstiegspreis für
Neuabonnenten!

  **MOBIL LESEN**
ONLINE & OFFLINE
mit der kostenlosen eRef App

Hier dreht sich alles um die Funktionsdiagnostik des Nervensystems: EEG, EMG, ENG, EVP, funktionelle Bildgebung, Ultraschall Diagnostik, interventionelle Neurophysiologie – die gesamte Bandbreite auf neuestem wissenschaftlichen Stand. Systematische Reviews und kommentierte Referate bieten Ihnen den perfekten Überblick über die aktuelle Forschungssituation. Und für den wichtigen Praxisbezug sorgen besonders interessante klinische Fälle und Befunde aus den bildgebenden Verfahren. Außerdem: SOPs zur Qualitätssicherung.

© Photobank – stock.adobe.com – edited by Thieme

www.thieme.de/neurophysiologie

 **Thieme**

Fachverband Neurophysiologisch
Technischer Assistenten



Anpassung der Berufsbezeichnung und noch einiges mehr – das neue Gesetz für Medizin Technologische Berufe (MTBG-bisher MTA-Gesetz)

Die Berufsausübung der MTA-Berufe basiert auf dem MTA-Gesetz (MTAG) von 1993. Seitdem gab es vielfältige Veränderungen im Klinik- und Praxisalltag, die eine Novellierung des Gesetzes dringend erforderlich machten. Dafür setzte sich in den vergangenen Jahren der Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e.V. (DVTA) ein. Im Juni 2020 erreichte den Bundesvorstand des DVTA die Information aus dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dass die Neuordnung des MTAG auf den Weg gebracht wird. Ab 01.01.2023 tritt das neue MT-Berufe-Gesetz in Kraft.

Grundlage für eine Änderungen bildet das „Gesamtkonzept Gesundheitsfachberufe - Neuordnung der Berufsgesetze“ der Gesundheitsminister der Länder und des BMG. Ziel ist es, mit der Neuordnung, die Attraktivität der vier MTA-Berufe zu steigern, sowie eine hochwertige diagnostische und therapeutische Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Dazu gab es eine Anhörung im Ausschuss für Gesundheit im Deutschen Bundestag.

Viele der Forderungen des DVTA wurden in das neue Gesetz über die Berufe in der Medizinischen Technologie (MT-Berufe-Gesetz – MTBG) aufgenommen, dies ist beispielsweise die Berufsbenennung zu **Medizinischen Technologinnen und Technologen** mit dem entsprechenden Zusatz **Laboranalytik, Radiologie, Funktionsdiagnostik oder Veterinärmedizin**, sowie die Erweiterung hin zur Teilzeitausbildung und die Beibehaltung der MT(A)-Berufen vorbehaltenen Tätigkeiten. Damit wird deutlich, dass die Aufgaben nur von entsprechend qualifiziertem Personal durchgeführt werden dürfen.

Der Erhalt und die Aktualisierung der MT(A)-Berufen vorbehaltenen Tätigkeiten ist ein wichtiges Zeichen, um deren Bedeutung hervorzuheben. Die Ausnahmeregelung der Vorbehaltstätigkeit enthält keine Festschreibung, die der Gefahrenabwehr Rechnung trägt. Personen, die vorbehaltenen Tätigkeiten ausüben, sollten durch ihre Ausbildung die erforderlichen Kompetenzen besitzen und auch nur in dem Rahmen

tätig werden, in der sie diese Kenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten kraft ihrer Ausbildung erworben haben.

Neuerungen des MTBG

Eine der wichtigsten Regelungen des neuen Berufsgesetzes stellt die Änderung der Berufsbezeichnung dar. MTA werden zu MT (Medizinischen Technologinnen und Technologen). Der Wegfall des Assistenzbegriffes spiegelt die anspruchsvolle Tätigkeit der vier Berufe wider, die in einem hohen Maß durch Selbständigkeit und Verantwortung gekennzeichnet ist.

Die Neureglung des Berufsgesetzes beinhaltet zukünftig die Ausrichtung auf eine kompetenzorientierte Ausbildung der jeweiligen Fachrichtung. Auch die Mindestanforderung an Schulen weisen in die richtige Richtung. Dazu zählt, dass die hauptberufliche Schulleitung eine pädagogische Qualifikation mit einer abgeschlossenen Hochschulausbildung auf Master- oder vergleichbarem Niveau haben sollten. Die Schulleitungen sind maßgeblich an der curricularen Entwicklung der Ausbildungsinhalte beteiligt, daher ist es wichtig, dass die Schulleitungen aus dem jeweiligen medizinisch-technischen Gesundheitsberuf mit Erlaubnis nach §1 MT-Berufe Gesetz (MTBG) qualifiziert sein sollten. Eine gesetzliche Regelung dazu steht noch aus. Zudem ist die Verzahnung von theoretischem und praktischem Unterricht sowie die praktische Ausbildung anhand eines verpflichtenden schulinternen Curriculums und einem Ausbildungsplan wichtig für die Qualität der Ausbildung. Insofern hätte sich der DVTA gewünscht, dass wie in § 53 Pflegeberufegesetz (PflBG), eine Fachkommission für die Erarbeitung von Rahmenplänen im neuen MTBG berücksichtigt worden wäre. Eine bundeseinheitliche Vorgabe würde maßgeblich zur Qualitätssicherung beitragen. Infolgedessen haben sich der DVTA und das Deutsche Institut zur Weiterbildung für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin e.V. (DIW-MTA) entschlossen, eine Lehrplankommission zur Entwicklung von Rahmenlehrplänen für alle vier

MT-Berufe ins Leben zu rufen. Diese hat bereits ihre Arbeit aufgenommen und plant im Mai 2022 das Ergebnis zur Verfügung stellen zu können.

Positiv sind auch die Regelungen zur Praxisanleitung und Praxisbegleitung, da diese zur Qualitätssicherung der Ausbildung beitragen.

Gemäß den Regelungen des MTBG (§ 19) müssen 15 % der praktischen Ausbildung mit Praxisanleitung erfolgen (abweichend können die Bundesländer bis 31.12.2030 eine Regelung treffen die 10 % nicht unterschreiten darf). Die Praxisanleitung soll durch MT(A) der jeweiligen Fachrichtung erfolgen, d. h., dass im Rahmen der Ausbildung zu MTF nur MT(A)F die Praxisanleitung laut Vorgaben des Gesetzgebers durchführen dürfen. Es existieren Bestandschutzregelungen, die jedoch nicht beinhalten, dass die Praxisanleitung von anderen Berufsgruppen als MT(A)F durchgeführt werden kann. Zur Anerkennung muss die Tätigkeit als praxisleitende Person gegenüber der zuständigen Behörde (Bezirksregierung) in geeigneter Form nachgewiesen werden. Weiterhin sind jährlich berufspädagogische Fortbildungen im Umfang von mindestens 24 Stunden nachzuweisen.

Für die Ausbildung von MTF wurden folgende Kompetenzbereiche definiert. Diese sind übergreifend fachlichen, methodischen, personalen und sozialen Kompetenzen zu sehen.

Kompetenzbereich I - Planung, Vorbereitung, Organisation, Durchführung (Realisierung), Dokumentation, Steuerung und Beurteilung medizinisch-technologischer Aufgaben zur patientenzentrierten und störungsbildorientierten Funktionsdiagnostik der Sinnesorgane, insbesondere des Hörens, Gleichgewichts, Riechens, Schmeckens, der Nase und des Gehirns, des Nervensystems und der Muskelfunktion, des Herz-Kreislauf- und Gefäßsystems und des respiratorischen Systems inklusive invasiver, allergologischer Funktionsdiagnostik und Kontrollen von zugehörigen Implantaten einschließlich der Vorbefundung (vgl. Anlage 3 MTAPrV).

Kompetenzbereich II - Planung, Vorbereitung, Organisation, Durchführung, Dokumentation, Weiterentwicklung von Maßnahmen des Qualitäts-, Risiko-, Prozess- und Datenmanagements in der Funktionsdiagnostik

Kompetenzbereich III - Intra- und interprofessionelles Kommunizieren und Handeln in funktionsdiagnostischen Prozessen und Schnittstellenbereichen unter Berücksichtigung personen- und situationsspezifischer Kontexte

Kompetenzbereich IV - Ausrichtung, Begründung und Reflexion des eigenen Handelns und Beteiligung an der Berufsweiterentwicklung auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse und unter Berücksichtigung rechtlicher Vorgaben, ökonomischer und ökologischer Rahmenbedingungen und ethischer Werthaltungen Berufswweiterentwicklung, ethische Werthaltung sowie ökonomische und ökologische Rahmenbedingungen

Neu ist ebenfalls ein Orientierungseinsatz in den ersten 6 Monaten der praktischen Ausbildung. Dies ist dem Übergang von Schülern/-innen zu Auszubildenden geschuldet. Dem Arbeitgeber muss folglich die Möglichkeit gegeben werden, seine auszubildende Person im Rahmen der Probezeit zu beurteilen, um im Worst-Case-Szenario das Arbeits-/Auszubildendenverhältnis beenden zu können.

Die Implementierung einer Modellklausel zur Erprobung einer hochschulischen Ausbildung wurde nicht im neuen MTBG aufgenommen. Weiterhin fehlen die Regelung einer Berufsbildforschung (um Veränderungen zeitnah festzustellen und darauf reagieren zu können) sowie Regelungen zum unbefristeten Bestandsschutz für schon tätige Schulleitungen sowie Lehrerinnen und Lehrer.

Regelungen zum Ausbildungsvertrag und der Ausbildungsvergütung

Die Vorgabe eines verpflichtenden Ausbildungsvertrages, dessen Inhalte bundeseinheitlich vorgegeben werden, führt zur Rechtssicherheit. Die Regelung der Zahlung einer angemessenen Ausbildungsvergü-

tung macht die Ausbildung als MT attraktiv und der bisherige Wettbewerbsnachteil zu anderen Ausbildungen mit Vergütungen wird aufgehoben. Dies ist im Rahmen der Nachwuchssicherung von enormer Bedeutung, da die MT-Berufe stark vom Fachkräftemangel betroffen sind.

Von großer Bedeutung ist die Aufnahme der Schulgeldfreiheit in das Gesetz. Wichtig ist jedoch, dass den MT-Schulen ausreichend finanzielle Mittel nicht zuletzt für notwendige Investitionen (z. B. Baumaßnahmen) zur Verfügung stehen. Die Bestandsschutzregelungen für bereits begonnene und abgeschlossene MT-Ausbildungen sowie für Lehrkräfte und Schulleitungen an MT-Schulen sind zu begrüßen. Ebenso die Finanzierung der Ausbildung über den Ausgleichfond nach § 17 a des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Die in § 76 des MTBG geregelten Kooperationsmöglichkeiten sind wichtig, um die Benachteiligung, insbesondere privatwirtschaftlicher MT-Schulen und praktischer Ausbildungseinrichtungen zu vermeiden und die Ausbildung zu sichern. Auch der ambulante Sektor ist unverzichtbar für die praktische Ausbildung, dessen Finanzierung nicht eindeutig geregelt ist. Daher ist aus heutiger Sicht eine Regelung der Finanzierung der praktischen Ausbildung für den ambulanten Bereich unbedingt nachzubessern.

Aktuell erfolgt die Umsetzung des neuen Gesetzes in der Verantwortung der einzelnen Bundesländer. Dazu gab es erste Gespräche per Videokonferenz, zu dem z. B. das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW die Fachgesellschaften, DVTA und FNTA sowie alle MT-Schulen eingeladen hatte.

FAZIT

Insgesamt ist sowohl das MTBG als auch die MTAPrV als eine gelungene Novellierung des MT-Berufes zu bewerten. Wünschenswert ist, dass im Nachgang des Gesetzgebungsverfahrens die Finanzierung nochmals durch die Verantwortlichen betrachtet und angepasst wird, damit die Finanzierung der MT-Ausbildung in allen beteiligten Sektoren gesichert ist.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

Claudia Rössing

Präsidentin Radiologie und Funktionsdiagnostik DVTA e.V., Medizinisch-technische Assistentin für Funktionsdiagnostik (MTAF) im Klinikum Ludwigshafen (HNO), B.A. Gesundheitsökonomie

Dorothee Berief

1. Vorsitzende FNTA e.V., B.A. Management im Gesundheits- und Sozialwesen, bis 2018 als MTA-F im Epilepsiezentrum Bethel, seit 2016 bei Bildung & Beratung Bethel tätig

Korrespondenzadresse

Dorothee Berief
Fachverband Neurophysiologisch
Technischer Assistenten e.V.
Ostring 104 a
33378 Rheda-Wiedenbrück
Deutschland
berief@fnta.de

Literatur

- [1] Bundesministerium für Gesundheit <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/mta-reformgesetz.html> letzter Zugriff 17.12.2021
- [2] Bundesgesetzblatt Jahrgang 2021 Teil I Nr. 9 <https://www.bgbl.de> letzter Zugriff 17.12.2021

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 68–69
DOI 10.1055/a-1734-2481
ISSN 1434-0275
© 2022, Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

SOP – N.radialis-Parese – Fallhand

Die akut aufgetretene Fallhand kann Folge einer Läsion des N.radialis oder eines Schlaganfalls sein. Mit der klinischen Untersuchung und der Myografie kann die Differentialdiagnose geklärt werden. Bei einer Läsion des N.radialis gibt die Neurophysiologie für die therapeutischen Entscheidungen notwendige Befunde. Die SOP gibt einen Vorschlag zur rationalen Stufendiagnostik.

ABKÜRZUNGEN

mNLG	motorische Nervenleitgeschwindigkeit
MAP	Muskelaktionspotenzial
DML	distal motorische Latenz
sNLG	sensible Nervenleitgeschwindigkeit
NAP	sensibles Nervenantwortpotenzial
EMG	Elektromyografie

Standard Operating Procedures (SOPs) werden zumeist definiert als eine Beschreibung der Abläufe von Vorgängen, der Prüfung von Ergebnissen und deren Dokumentation [1]. Klinische neurophysiologische Untersuchungen sind keine rein technischen Verfahren, sondern hoch komplexe und individuell anzupassende Untersuchungen, die aber nicht ständig neu erfunden werden müssen. Wir verstehen SOPs als Vorschläge für ein rationales Vorgehen.

Klinik

Leitsymptom einer Schädigung des N.radialis am Oberarm ist die Fallhand. Die Hand kann im Handgelenk und die Finger in den Grund- und Mittelgelenken nicht oder nur mit verminderter Kraft gehoben werden [2]. Eine Sensibilitätsstörung kann am Handrücken zwischen Daumen und Zeigefinger bestehen, wird aber selten bemerkt.

Die wichtigste Differentialdiagnose ist die zentrale Monoparese, bei der ebenfalls eine Fallhand besteht. Das Muster der Paresen lässt aber zumeist eine Unterscheidung zu:

- Bei einer N.radialis-Parese ist die Streckung des Endglieds des Zeigefingers möglich, weil die Mm. lumbricales I und II vom N.medianus innerviert werden. Die Handextensoren am Unterarm sind gelähmt, weshalb beim Versuch des Faustschlusses die physiologische Dorsalextension im Handgelenk ausbleibt und die Hand nach unten kippt.
- Bei einer zentralen Monoparese kommt es dagegen beim gleichen Versuch zu einem leichten Anheben im Handgelenk, aufgrund der zentralen Dominanz der Extensoren. Die Streckung des Endglieds des Zeigefingers ist nicht möglich, aber nicht immer zuverlässig untersuchbar.

Bei einer N.radialis-Läsion am Oberarm sind die benachbarten Nerven, N.medianus und N.ulnaris, nicht betroffen. Bei einer Untersuchung kann dennoch der Eindruck einer Schwäche im Faustschluss und der Fingerspreizung entstehen. Um dies zu vermeiden muss die Kraft der Finger-Beugung (N.medianus) und Finger-Spreizung (N.ulnaris) aus passiv gestreckter Position von Handgelenk und Fingern untersucht werden.

Pathophysiologie

Die Ursachen einer N.radialis-Parese sind zu unterscheiden in (stumpfe) Kompressionen und (scharfe) traumatische Läsionen.

Kompressionen am Oberarm sind Druckläsionen ohne Unterbrechung der Kontinuität des Nervens. Sie entstehen häufiger im Schlaf und/oder durch eine Lagerung des Oberarms auf einer harten Unterlage z. B. über einer Parkbank. Traumatische Läsionen entstehen meist durch Frakturen am Oberarm, weil der Nerv dort unmittelbar dem Knochen anliegt. Bei der Operation einer Humerusfraktur besteht die Gefahr einer Schädigung des N.radialis.

Merke

Die akut aufgetretene Fallhand, ohne Trauma und ohne die Anamnese einer Druckläsion, ist ein Notfall. Dann kann ein Schlaganfall die Ursache sein, weshalb eine umgehende Differentialdiagnostik und ggf. Notfallbehandlung erforderlich ist.

Standard – operation – procedure (SOP)

Die SOP gibt nur für das Leitsymptom einer akuten Fallhand und zur Beantwortung der Frage, ob eine N.radialis-Parese oder eine zentrale Monoparese vorliegt, dann schlagen wir folgendes Vorgehen vor [3–8]:

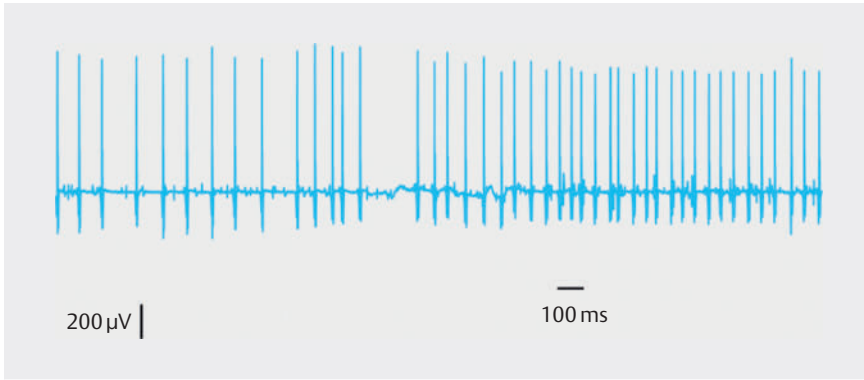
Stufe 1: Myografie eines Fingerstreckers – M. extensor digitorum communis

Wenn: Die Fallhand akut aufgetreten ist

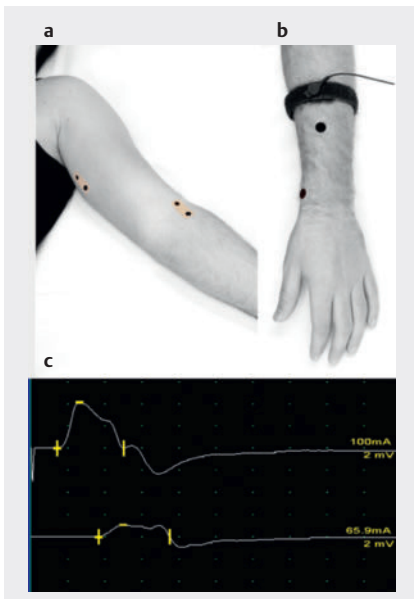
- UND Einzelpotenziale mit einer normalen Entladungsfrequenz bis 20 Hz registriert werden (► Abb. 1), dann kann eine zentrale Parese nicht ausgeschlossen werden. **NOTFALL:** Es muss ein Schlaganfall als mögliche Ursache angenommen werden.
- UND Einzelpotenziale mit einer Entladungsfrequenz über 20 Hz registriert werden (► Abb. 1), dann besteht eine periphere (N.radialis-) Parese. Der Ort der peripheren Läsion kann überall entlang der Strecke zwischen Vorderhornzellen und dem Nerven bis zum Eintritt in den Muskel liegen.
- UND keine Einzelpotenziale registriert werden können, dann kann eine zentrale Monoparese nicht ausgeschlossen werden. Weiter mit Stufe 2. **NOTFALL:** Es muss ein Schlaganfall als mögliche Ursache angenommen werden.

Merke

Eine hohe Entladungsfrequenz von mehr als 20 Hz belegt eine periphere Störung. Erklärung: Von Zentral wird „mehr Kraft“ angefordert und die verbliebenen Neurone erhöhen deshalb ihre Entladungsfrequenz [9].



► **Abb. 1** Myografie: Einzelpotenziale mit normaler Entladungsfrequenz. Im zweiten Teil mit erhöhter Entladungsfrequenz, in 100 ms entladen 3 Potenziale, damit ist die Entladungsfrequenz über 20Hz.



► **Abb. 2** Motorische Neurografie des N.radialis. Stimulations- **a** und Ableitort **b**; normales MAP nach Stimulation in der Ellenbeuge und erniedrigtes nach proximaler Stimulation am Oberarm **c**.

Stufe 2: Motorische Neurografie des N. radialis mit Stimulation in der Ellenbeuge und am medialen proximalen Oberarm.

Wenn: Das MAP stimuliert am proximalen Oberarm

- eine um mehr als 50% geringere Amplitude hat als das in der Ellenbeuge stimulierte MAP (CAVE: auf sichere supramaximale Stimulation achten), dann besteht ein Leitungsblock als Ausdruck einer N.radialis-Parese,

► **Abb. 2.** Weiter mit Stufe 3.

- eine normale Amplitude im Vergleich zum in der Ellenbeuge stimulierten MAP aufweist, dann kann eine zentrale Parese bestehen. **NOTFALL:** Es muss ein Schlaganfall als mögliche Ursache angenommen werden.

Stufe 3: Sonografie des N.radialis
Wenn eine traumatische Nervenläsion mit Parese vorliegt sollte mit der Sonografie geklärt werden welcher Art und Schwere die Verletzung ist [10–12]. Das weitere Vorgehen ist vom neurophysiologischen und sonologischen Befund abhängig. Dazu sei hier auf die Literatur verwiesen [13, 14].

Pathologische Befunde

Myografie

Eine auf über 20 Hz erhöhte Entladungsfrequenz mit und ohne erhöhte Amplituden und ohne Nachweis pathologischer Spontanaktivität kann Folge eines Leitungsblocks sein. Sie ist Beleg für eine (periphere) N.radialis-Läsion. Pathologische Spontanaktivität als Zeichen einer akuten Denervierung ist erst nach 2–3 Wochen zu erwarten und belegt dann ebenfalls eine periphere Läsion, sie zeigt zudem einen axonalen Schaden an.

Neurografie

Die Leitgeschwindigkeit des N.radialis hat diagnostisch keine Bedeutung. Der Nachweis eines Leitungsblocks – um mehr als 50% geringere Amplitude des proximal im Vergleich zum distal stimulierten MAP- ist nur bei supramaximaler Stimulation sicher.

Fehler und Probleme

- Die motorische Neurografie des N.radialis ist wegen der tiefen Lage des Nervs im Oberarm schwierig. Eine supramaximale Stimulation gelingt nicht immer, weshalb eine verminderte Amplitude des MAP nicht sicher als pathologisch bewertet werden kann. Die Leitgeschwindigkeit wird, wegen der an der Hautoberfläche zu lang gemessenen Entfernung, häufig falsch zu hoch berechnet. Das MAP des N.radialis, gemessen an den Fingerextensoren, hat oft einen positiven Nulllinienabgang, wegen der ausgedehnten neuromuskulären Endplatte.
- Bei akuten Läsionen wird in der Myografie des M.extensor digitorum communis keine pathologische Spontanaktivität registriert. Die Beurteilung der Entladungsfrequenz ist nur möglich, wenn der Muskel aktiviert und die Hand zumindest noch gering gehoben werden kann.
- Gelingt keine Aktivierung der Handheber – M.extensor digitorum communis- dann kann nur die Neurografie zur Unterscheidung einer peripheren oder zentralen Parese mit der Amplitude des proximal stimulierten MAP dienen, im Zweifel ist von einer zentralen Ursache auszugehen.

Merke

Die Myografie ist zuverlässig in der Unterscheidung zwischen einer akuten peripheren und zentralen Fallhand. Die Neurografie des N.radialis ist in dieser Fragstellung unsicher.

Differenzialdiagnosen

Eine Nervenwurzel-C7-Läsion führt zu radikulären Schmerzen, zu einer Parese der Handhebung und zusätzlich der Steckung im Ellenboden. Die Kraftprüfung und die Myografie anderer C7 innervierten Muskeln – M.triceps brachii, M. pectoralis- klären die Diagnose.

Eine Druckläsion des N.radialis in der Axilla (z. B. durch die Verwendung von „Krücken“) führt ebenfalls zu einer Fallhand. Dann ist der M.triceps – Steckung im Ellenboden – mitbetroffen.

Eine Läsion des N.radialis in der Supinatorloge ist eine chronische Druckläsion und

führt zu Schmerzen und einer Parese der Finger- und ulnaren Handstrecker. Die Mm. brachioradialis und extensor carpi radialis sind ausgespart.

Eine Nerventorsion ist eine sehr seltene Ursache einer N.radialis-Parese. Hierbei kommt es unter meist starken Schmerzen zu einer Parese der vom N.radialis versorgten Muskulatur [15, 16]. Die Sonografie ist zur Diagnose die Methode der Wahl.

Eine Fallhand, meist mit Betonung der mittleren Finger, kommt bei einer multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) – auch als erstes Symptom – vor [3].

Therapie

Die Therapie einer stumpfen Kompressionsläsion besteht in konsequenter und hochfrequenter Übungsbehandlung [2]. Die Therapie einer scharfen Verletzung muss nach dem Befund der Sonografie entschieden werden. Zumeist ist eine operative Behandlung erforderlich [13, 14].

Prognose

Die Spontanprognose der Druckläsion ist gut, in nahezu 90% kommt es zu einer vollständigen Rückbildung. Die EMG-Rekrutierung im M.brachioradialis plus das MAP des M.extensor indicis können weitere Hinweise geben [17]:

- wenn die Rekrutierung im M.brachioradialis gut ist und das MAP des M. extensor indicis erhalten, wird eine Prognose von 92% angegeben.
- wenn die Rekrutierung mäßig ist und das MAP erhalten, wird eine Prognose von 75% angegeben.
- wenn die Rekrutierung schlecht ist und das MAP ausgefallen beträgt die Prognose nur noch 36%.

Bei scharfen traumatischen Läsionen ist die Prognose davon abhängig wie sehr die Kontinuität des Nervens beschädigt ist. Bei einer sonografisch sichtbaren kompletten Durchtrennung und/oder ausbleibender Reinnervation in Verlaufsuntersuchungen ist eine operative Nervenrekonstruktion indiziert.

Bei einer Torsion ist die Chance einer spontanen Rückbildung schlecht, dagegen kann eine Operation mit intraoperativer neuro-

physiologischer Diagnostik und mikrochirurgischer Wiederherstellung der Faszikelstruktur des Nervs oder einem Nerveninterponat zu Verbesserungen führen [15, 16].

Interessenkonflikt

M. Margold: Teilnahme an der interdisziplinären onkologischen Fortbildungsreihe „SIO“ unterstützt von der Firma Medac.

Literatur

- [1] Bösel J, Orakcioglu B, Neumann JO et al. SOPs im Allgemeinen, ICP im Speziellen – Eine neue Rubrik stellt sich vor Intensivmedizin up2date 9 2013. doi:10.1055/s-0032-1326201
- [2] Müller-Vahl H, Tegendhoff M. Läsionen peripherer Nerven. Thieme; Stuttgart: 2020
- [3] Bischoff Ch, Buchner H. SOPs in der klinischen Neurophysiologie Thieme. Stuttgart: 2017
- [4] Buchner H, Kaminski RU. Strategien neurophysiologischer Untersuchungen. Thieme; Stuttgart: 2011
- [5] Bischoff Ch, Dengler R. EMG – NLG. 4. Aufl. Thieme; Stuttgart: 2018
- [6] Bischoff Ch, Schulte-Mattler WJ. Das EMG-Buch. 4. Aufl. Thieme; Stuttgart: 2015
- [7] Vogel P, Aroyo I. Kursbuch Klinische Neurophysiologie. 4. Aufl. Thieme; Stuttgart: 2018
- [8] Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 3.Ed. Elsevier; 2013
- [9] Schulte-Mattler W. Diagnostische Bedeutung von Entladungsraten motorischer Einheiten. Klin Neurophysiol 2005; 36: 110–115
- [10] Bußmeyer M, Buchner H. Bildgebung peripherer Nerven (Sonografie; MRT): Vorschlag für eine Systematik zu Indikationen für die klinische Praxis an Fallbeispielen. Klinische Neurophysiologie 2016; 47: 180–188
- [11] Schminke U. Sonografie von Nerven und Muskeln. Klinische Neurophysiologie 2018; 49: 105–110
- [12] Schminke U, Allendörfer J. Sonografie von Nerven und Muskeln. Klinische Neurophysiologie 2018; 49: 216–224
- [13] Pöschl P, Schulte-Mattler W. Neurophysiologische Diagnostik bei traumatischen Nervenläsionen. Klin Neurophysiol 2012; 43: 1–9
- [14] Schulte-Mattler W, Bischoff Ch, Schminke U. Nervenstrauma in: Bischoff Ch, Buchner H. SOPs in der klinischen Neurophysiologie Thieme. Stuttgart: 2017
- [15] Rösler KM, Ackermann KA, Vögelin E. Akute schmerzhaft Radialisparese nach spontaner Nerventorsion Klin Neurophysiol 2014; 45: 1–3
- [16] Aranyi Z, Csillik S, Dévay K et al. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: Enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion Muscle&Nerve 2015; 52: 503–511
- [17] Robinson LR. How electrodiagnosis predicts clinical outcome of focal peripheral nerve lesions Muscle & Nerve 2015; 52: 321–333

Autorinnen/Autoren

Lars Schönlau

Klinik für Neurologie, Uniklinikum Bochum Knappschaftskrankenhaus, Bochum

Michelle Margold

Klinik für Neurologie, Uniklinikum Bochum Knappschaftskrankenhaus, Bochum

Helmut Buchner

Mechernich

Christian Bischoff

Neurologische Gemeinschaftspraxis, München

Korrespondenzadresse

Lars Schönlau
Klinik für Neurologie
Uniklinikum Bochum
Knappschaftskrankenhaus
In der Schornau 23-25
44892 Bochum
Deutschland
lars.schoenlau@kk-bochum.de

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2022; 53: 70–72
DOI 10.1055/a-1734-2495
ISSN 1434-0275
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Fachverband Neurophysiologisch Technischer Assistenten e.V.,



Sehr geehrte Fachverbandsmitglieder/
Innen,
sehr geehrte Leser/Innen,

Julius Cäsar legte im Jahre 46 v. Chr. den Januar als Jahresbeginn fest. Namensgeber des letzten Tages im Jahr war der am 31.12.335 n. Chr. verstorbene Papst Silvester. Bei einer Reform des Gregorianischen Kalenders im Jahre 1582 wurde sein Name ausgewählt für den letzten Tag eines Jahres. Für die Einen ein guter Grund ein rauschendes Fest zu feiern, für die Anderen Zeit zur Besinnung und um Ruhe und Kraft für das kommende Jahr zu tanken.

Wir richten den Blick zurück auf das was war, ganz bestimmt aber auch nach vorne und wünschen den Menschen, die uns begegnen: „ein gutes neues Jahr“!

Dem schliessen wir uns gerne an und wünschen allen Mitgliedern unseres Fachverbandes und allen Menschen die uns verbunden sind, ein gutes neues Jahr. Gemeinsam wollen wir uns den Herausforderungen stellen und diese, je nach unseren Fähigkeiten, auch meistern.

2022 wird die 56. Jahrestagung unseres Fachverbandes vom 08. – 10. September 2022 im Caritas Pirckheimer Haus in Nürnberg stattfinden.

Wir danken Herrn Professor Dr. Jan Liman, Chefarzt der Neurologie im Klinikum Nürnberg, für die Übernahme der Schirmherrschaft.

Das Programm zur Fortbildungsveranstaltung wird im April zur Verfügung stehen und der Anmeldebutton freigeschaltet sein. Wir planen z.Zt., den aktuellen Bestimmungen entsprechend, mit 2 G plus für eine sichere Durchführung der Tagung.

Im vergangenen Jahr konnten wir ausschließlich online-Seminare durchführen. Viele Teilnehmende haben sich positiv über dieses Format geäußert und so möchten wir im ersten Halbjahr 2022 auch wieder Webinare anbieten. Bitte schauen Sie hierzu auf unsere Internetseite www.fnta.de/ fortbildungen. Hier finden Sie alle aktuellen Kurse und das Anmeldeformular.

Am Freitag, den 11. März findet im Rahmen des DGKN-Kongresses in Würzburg ein EEG-Seminar vom FNTA für MFA/MTA und Mitarbeitende der neurophysiologischen Diagnostik von 12.30 Uhr bis ca. 18.30 Uhr statt. Bei Redaktionsschluss noch als Präsenzseminar geplant. Bitte achten Sie auf aktuelle Hinweise auf unserer Homepage. Aus aktuellem Anlass könnte die Durchführung auch online erfolgen.

Unsere Stellenbörse hält für Sie interessante Stellenangebote bereit.

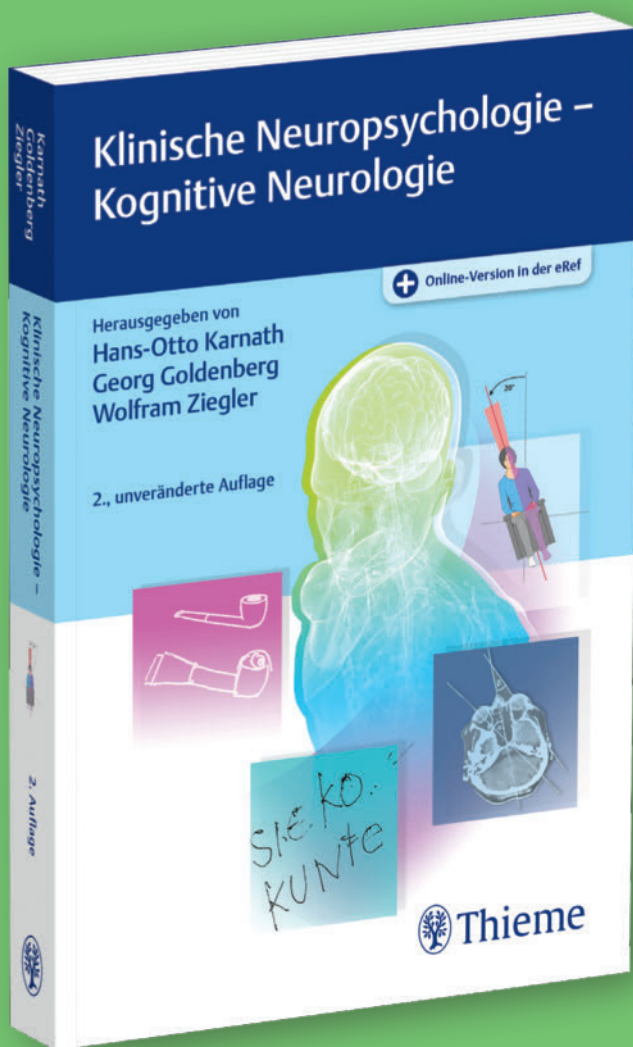
Nach der Reform des MTA-Gesetzes erfolgt in diesem Jahr die Umsetzung in den Bundesländern. Über wesentliche Inhalte und die Umsetzung im Bereich der neurophysiologischen Diagnostik wollen wir Sie in dieser Ausgabe näher informieren.

Die Berufsbezeichnung: Medizinisch-Technischen Assistenten wird ersetzt durch Medizinische Technologen für Labor, Radiologie, Funktionsdiagnostik und Veterinärmedizin.

Der FNTA trägt in seinem Namen auch das Wort: Assistenten. Um der neuen Gesetzeslage und der damit verbundenen Berufsbezeichnung Rechnung zu tragen, wird eine Umbenennung unseres Fachverbandes nötig werden. Dieses möchten wir gemeinsam mit unseren Mitgliedern überlegen. Bitte reichen Sie uns entsprechende Vorschläge unter thiel@fnta.de ein. In der Mitgliederversammlung am 09.09.2022 in Nürnberg werden wir über den neuen Namen unseres Fachverbandes abstimmen.

Karin Thiel FNTA-Schriftführerin

KOGNITIVE FUNKTIONSTÖRUNGEN IM ÜBERBLICK



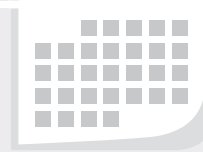
Kognitive
Funktions-
störungen richtig
diagnostizieren
und
behandeln

Treten Störungen kognitiver Funktionen auf, ist eine genaue Diagnostik der Ausfälle erforderlich. Dieses Buch zeigt Ihnen, wie Sie eine gezielte neuropsychologische Behandlung durchführen. Alle relevanten, durch Hirnschädigung bedingten kognitiven Störungsbilder werden beschrieben und Erkenntnisse zu Diagnostik, klinischer Symptomatik und Therapie werden vermittelt. Außerdem enthalten: Die häufigsten Störungsbilder, besondere Krankheitsbilder, neuropsychologische Begutachtung und statistische Methoden zur Einzelfall- und Verlaufsdagnostik.

Buch + Online-Version in der eRef
ISBN 978 3 13 244705 9
ca. 59,99 € [D]

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Bei Lieferungen außerhalb [D] werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Georg Thieme Verlag KG, Sitz- und Handelsregister: Stuttgart, HRA 34999.

Weiterbildungen, Tagungen, Kongresse



Alle Termine mit weiterführenden Links können online unter www.dgkn.de eingesehen werden. Bitte informieren Sie sich zusätzlich direkt auf den Veranstaltungsseiten über die Aktualität der Termine!

Weiterbildungen, Workshops und Kongresse der DGKN 2022 ff

DGKN22 – Kongress für Klinische Neurowissenschaften

66. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)

10.–12. März 2022

Congress Centrum Würzburg
Würzburg

Weitere Veranstaltungen und Kongresse 2022

2nd Expert Summit on the Future of Deep Brain Stimulation

07.–09. März 2022

Maritim Hotel Würzburg
Würzburg

Brainweek – CNB Science Slam

14.–17. März 2022

Universität Bern
Bern

Pädiatrische und adulte neuromuskuläre Erkrankungen

24. März 2022

Inselspital Bern
Bern

Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen

24.–26. März 2022

Hannover Congress Centrum
Hannover

Demenz-Symposium

31. März 2022

Kursaal Bern
Bern

60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie DGfE

27.–30. April 2022

Kongresshalle Zoo Leipzig
Leipzig

6. Berner Therapienetzwerk Parkinson

12. Mai 2022

Inselspital Bern
Bern

8. Dreiländertagung Kopfschmerz

12.–14. Mai 2022

Inselhalle Lindau
Lindau

Colloque Intervielle

13. Mai 2022

Lugano

73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

29. Mai – 01. Juni 2022

Kölnmesse GmbH
Köln

Berlin Brain Summit (BSS)

09.–11. Juni 2022

CityCube Berlin
Berlin

Neuro-Notfälle

23. Juni 2022

Inselspital Bern
Bern

International Conference on Technology and Analysis of Seizures (ICTALS)

04.–08. Juli 2022

Universität Bern
Bern

15th International Neurotrauma Symposium

17.–20. Juli 2022

Berlin Marriott Hotel
Berlin

12th Swiss Movement Disorders Symposium

01.–02. September 2022

Radisson Blu Hotel Luzern
Luzern

34. Praxisseminar Epilepsie und EEG

04.–07. September 2022

Gardasee
Gargnano

ICCN 2022 – 32nd International Congress of Clinical Neurophysiology

04.–08. September 2022

Genf, Schweiz

Stroke

08. September 2022

Inselspital Bern
Bern

27th Annual Meeting Clinical Neuroscience Bern

09. September 2022

Inselspital Bern
Bern

Oto-Neuro-Ophthalmologie (ONO)

22. September 2022

Inselspital Bern
Bern**5th SFCNS Congress**

28.–30. September 2022

Congress Center Basel
Basel**Gefäßkrankheiten – Hirn und Herz**

27. Oktober 2022

Inselspital Bern
Bern**12th World Congress for NeuroRehabilitation jointly with 37th Congress of the French Society for Physical and Rehabilitation Medicine**

01.–05. November 2022

Cité Internationale | Centre de Congrès Lyon
Lyon, Frankreich**26. Berner Schlaf-Wach-Epilepsie Tage**

02.–04. November 2022

Inselspital Bern
Bern**Neurorehabilitation**

24. November 2022

Inselspital Bern
Bern**Rheumtaologie/Immunologie und Neuroimmunologie**

01. Dezember 2022

Inselspital Bern
Bern**Kritische Ereignisse, Mortalität und Morbidität**

15. Dezember 2022

Inselspital Bern
Bern**18th European Congress of Clinical Neurophysiology**

09.–12. Mai 2023

Palais du Pharo
Marseille**19th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology**

02.–07. Juli 2023

Scottish Event Campus
Glasgow, Schottland**13th World Congress for NeuroRehabilitation**

21.–25. Mai 2024

Vancouver, Kanada

Klinische Neurophysiologie
 Zeitschrift für Funktionsdiagnostik des
 Nervensystems
 53. Jahrgang
 Die Klinische Neurophysiologie erscheint
 4-mal jährlich.
 ISSN (Print): 1434-0275
 eISSN: 1439-4081

Copyright & Ownership

Wenn nicht anders angegeben: © 2022. Thieme. All rights reserved. Die Zeitschrift *Klinische Neurophysiologie* ist Eigentum von Thieme. Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Federführender Herausgeber

Prof. Dr. med. H. Buchner, Emeritus, Klinik für Neurologie u. klinische Neurophysiologie, Klinikum Vest GmbH, Dorstener Str. 151, 45657 Recklinghausen

Die Herausgebenden sind nicht verantwortlich für in der Zeitschrift enthaltene Anzeigen und Beilagen.

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
 Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder
 Postfach 301 120, 70451 Stuttgart
 Tel.: +49 711 8931-0, Fax: +49 711 8931-298
 www.thieme.de, www.thieme.de/klinneuro
 www.thieme-connect.de/products
 Web-App: www.thieme.de/eref-app

Redaktion

Sie erreichen die Redaktion unter:
 kneuro.impressum@thieme.de
 V.i.S.d.P.:
 Dr. Volker Hirschel, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil

Thieme Media
 Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
 Andreas Schweiger, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
 oder Postfach 300880, 70448 Stuttgart
 Tel.: +49 711 8931-245, Fax: +49 711 8931-470
 E-Mail: andreas.schweiger@thieme-media.de

Produktionsmanagement

Tel.: +49 711 8931-299, Fax: +49 711 8931-393
 E-Mail: elke.rettig@thieme.de

Abonnentenservice

Wir bitten unsere Abonnent*innen, Adressänderungen dem Abonnentenservice mitzuteilen, um eine reibungslose Zustellung der Zeitschrift zu gewährleisten.
 Tel.: +49 711 8931-321, Fax: +49 711 8931-422,
 https://kundenservice.thieme.de

Die Inhalte der Zeitschrift stehen online in Thieme connect zur Verfügung (www.thieme-connect.de/products). Der Zugang ist für persönliche Abonnent*innen im Preis enthalten.

Über kostenpflichtige Zugangsmöglichkeiten und Lizenzen für Institutionen (Bibliotheken, Kliniken, Firmen etc.) informiert Sie gerne unser Institutional Sales Team, E-Mail: esales@thieme-connect.de

Warenbezeichnungen und Handelsnamen

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Informationen für unsere Autor*innen

Manuskriptrichtlinien und andere Informationen für Autor*innen entnehmen Sie bitte den Autorenhinweisen unter dem Reiter „Autoren“ auf www.thieme.de/klinneuro. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die noch nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht worden sind.

Bitte beachten Sie: Wir können keine Abbildungen annehmen, die bereits in Büchern, Zeitschriften oder elektronischen Produkten anderer Anbieter*innen publiziert worden sind oder an denen ein Dritter Nutzungsrechte hat (z.B. Arbeitgeber). Der Grund: Auch gegen Lizenzgebühr ist es kaum noch möglich, die Nutzungsrechte in dem für uns erforderlichen Umfang zu erhalten. Bitte zahlen Sie deshalb keine Lizenzgebühren (z.B. bei „RightsLink“ / Copyright Clearance Center) – auch die Standard-Lizenzverträge von „Creative Commons“ sind für eine Publikation leider nicht ausreichend.

Diese Zeitschrift bietet Autor*innen die Möglichkeit, ihre Artikel gegen Gebühr in Thieme connect für die allgemeine Nutzung frei zugänglich zu machen. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an: kneuro.impressum@thieme.de

For users in the USA

Authorization of photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service; www.copyright.com. For reprint information in the USA, please contact: journals@thieme.com

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie angeht. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor*innen, Herausgebende und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind.

Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden. Autor*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung und Verbreitung in gedruckter Form, Übersetzung, Übertragung und Bearbeitung in andere Sprachen oder Fassungen sowie die Einspeicherung und Verbreitung in elektronischen Medienformen (z. B. CD-Rom, DVD, USB-Speicher, Datenbank, cloud-basierter Dienst, e-book und sonstige Formen des electronic publishing) und auch öffentlicher Zugänglichmachung (z. B. Internet, Intranet oder andere leitungsgebundene oder -ungebundene Datennetze), u. a. durch Wiedergabe auf stationären oder mobilen Empfangsgeräten, Monitoren, Smartphones, Tablets oder sonstigen Empfangsgeräten per Download (z. B. PDF, ePub, App) oder Abruf in sonstiger Form etc.

Hinweis zu Studien-Referaten

Die Autorinnen und Autoren unserer Referate-Rubriken schreiben frei- oder nebenberuflich für verschiedene Auftraggebende aus Verlagsbranche, Wissenschaft und Industrie. Bei Fragen zu Interessenkonflikten einzelner Autor*innen wenden Sie sich bitte mit der im Impressum unter „Redaktion“ genannten E-Mail-Adresse an den Verlag.

Datenschutz

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patient*innen, ihren Angehörigen und ihrem Freundeskreis, z.T. auch bei weiteren Personen, die z.B. in die Behandlung von Patient*innen eingebunden sind.

Wertschätzende Sprache und geschlechtergerechter Sprachgebrauch

Thieme Publikationen streben nach einer fachlich korrekten und unmissverständlichen Sprache. Dabei lehnt Thieme jeden Sprachgebrauch ab, der Menschen beleidigt oder diskriminiert, beispielsweise aufgrund einer Herkunft, Behinderung oder eines Geschlechts.

Thieme wendet sich zudem gleichermaßen an Menschen jeder Geschlechtsidentität. Die Thieme Rechtschreibkonvention nennt Autor*innen mittlerweile konkrete Beispiele, wie sie alle Lesenden gleichberechtigt ansprechen können. Die Ansprache aller Menschen ist ausdrücklich auch dort intendiert, wo im Text (etwa aus Gründen der Leseleichtigkeit, des Text-Umfangs oder des situativen Stil-Empfindens) z.B. nur ein generisches Maskulinum verwendet wird.

Printed in Germany

Satz: MPS Limited, Bangalore (India)
 Druck und Bindung: W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Stuttgart

Bezugspreise 2022*	Abo	Versandkosten		Gesamtkosten	
		Inland	Ausland	Inland	Ausland
persönliches Abonnement	353,00	24,20	33,30	377,20	386,30
institutionelles Abonnement**	679,00	24,20	33,30	703,20	712,30
ermäßigtes Abonnement für Ärzte in der Weiterbildung und Studenten/Schüler	195,00	24,20	33,30	219,20	228,30
Mitglieder der DGKN erhalten die Zeitschrift im Rahmen ihrer Mitgliedschaft über ihre Gesellschaft					
Einzelheft 117,00 € (D) zuzüglich Versandkosten ab Verlagsort, unverbindlich empfohlener Preis; inkl. der gesetzl. Mehrwertsteuer (D).					
*Jährliche Bezugspreise in € (D), unverbindlich empfohlene Preise inkl. der gesetzl. MwSt (D). Im Ausland verstehen sich die Preise und Versandkosten exkl. der gesetzlichen MwSt. Das Abonnement wird zum Jahreswechsel im Voraus berechnet und zur Zahlung fällig. Das Abonnement kann jederzeit begonnen werden. Die Bezugsdauer verlängert sich automatisch jeweils um ein Jahr, wenn bis zum 30. September des Vorjahres keine Abbestellung vorliegt.					
** Der institutionelle Jahresbezugspreis inkludiert den Online-Zugriff für 1 Standort. Weitere Informationen finden Sie unter www.thieme.de/connect/de/services/product-licensing.html					

DIE *Besten* TESTEN

- ✓ *Fachzeitschriften einfach testen*
- ✓ *kostenlos ganz in Ruhe*
- ✓ *mit automatischer Erinnerung*



© ximich_natali/stock.adobe.com

Wir wollen Ihnen jetzt nicht erzählen, was das Besondere an unseren Fachzeitschriften ist. Probieren Sie es einfach aus.

Welche Zeitschriften möchten Sie kostenlos kennenlernen? Wählen Sie Ihre Favoriten aus und lehnen Sie sich entspannt zurück. Wir erinnern Sie rechtzeitig an das Ende des Lesetests.



Besser fortbilden, besser versorgen:
www.thieme.de/die-besten-testen

 **Thieme**