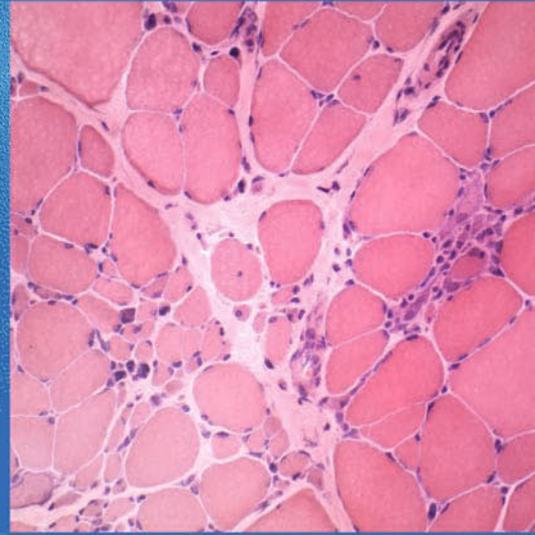


Schara
Schneider-Gold
Schrank



Klinik und Transition neuromuskulärer Erkrankungen

Neuropädiatrie
trifft Neurologie

 Springer

Klinik und Transition neuromuskulärer Erkrankungen

Ulrike Schara
Christiane Schneider-Gold
Bertold Schrank

Klinik und Transition neuromuskulärer Erkrankungen

Neuropädiatrie trifft Neurologie

Mit 45 Abbildungen

Unter Mitarbeit von Adela Della Marina

 Springer

Prof. Dr. med. Ulrike Schara
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie
und Sozialpädiatrie
Universitätsklinikum Essen
Deutschland

Dr. med. Bertold Schrank
Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik
Fachbereich Neurologie
Wiesbaden
Deutschland

PD Dr. Christiane Schneider-Gold
St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum
Neurologische Klinik
Bochum
Deutschland

ISBN 978-3-662-44238-8
DOI 10.1007/978-3-662-44239-5

ISBN 978-3-662-44239-5 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

SpringerMedizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Christine Lerche, Heidelberg
Projektmanagement: Lisa Geider, Heidelberg
Lektorat: Martina Kahl-Scholz, Möhnesee
Projektkoordination: Eva Schoeler, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © Universitätsklinikum Essen
Herstellung: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Neuromuskuläre Erkrankungen beinhalten Erkrankungen der Motorneurone in der Medulla oblongata und im Rückenmark, der peripheren Nerven, der Nerv-Muskel-Synapse sowie der Herz- und Skelettmuskulatur. Es handelt sich im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter um seltene Erkrankungen, für viele gibt es keine Angaben zur Prävalenz und Inzidenz. Eine kausale Therapie kann derzeit für keine der Erkrankungen angeboten werden.

Dennoch ist die individuelle Diagnosesicherung notwendig, um in der Beratung der Patienten und deren Familien bessere Aussagen zu Prognose und ggf. Pränataldiagnostik machen zu können sowie die symptomatische Therapie der Patienten zu optimieren. Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung lassen sich Leitsymptome herausarbeiten, die in dem weiteren »work-up« um Neurophysiologie, Bildgebung der Muskulatur, Muskelbiopsie und genetische Analysen individuell sinnvoll ergänzt werden müssen. Neuromuskuläre Erkrankungen können sich in unterschiedlichen Altersstufen mit unterschiedlichen Phänotypen manifestieren. Bei bekannter klinischer und genetischer Heterogenität ist die Planung der Diagnostik für jeden individuellen Patienten eine Herausforderung im klinischen Alltag. Bei fehlenden kausalen Therapieoptionen ist die umfassende symptomatische Therapie umso wichtiger; in der Regel ist sie multidisziplinär angelegt und erfordert Kooperationen mit Kardiologen, Pulmonologen, Gastroenterologen, Endokrinologen und Orthopäden mit Expertise im Kindes- und / oder Erwachsenenalter. Aufgrund der verbesserten Betreuung hat sich die Lebensqualität und -erwartung bei vielen der Erkrankungen positiv verändert, sodass zahlreiche Betroffene heute das Erwachsenenalter erreichen. Im Gegensatz dazu ist aktuell eine geordnete Transition in den gegebenen begrenzten und sehr heterogenen Versorgungsstrukturen von der Kinder- in die Erwachsenen-Versorgung selten möglich.

Die Autoren möchten mit diesem Buch den Themen *Unterschiedliche Phänotypen einer neuromuskulären Erkrankung im Kindes- und Erwachsenenalter* und *Die Transition der Patienten von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin* Rechnung tragen. Es soll motivierend werben für eine Betrachtung der Krankheitsbilder in beide Altersrichtungen und für eine multidisziplinäre Patientenversorgung in jedem Alter. Mit dem Kapitel zu sinnvollen diagnostischen Möglichkeiten soll es einen Werkzeugkasten für alle Pädiater, Neuropädiater, Neurologen und beteiligte Spezialisten darstellen. Mit zahlreichen Kasuistiken möchten die Autoren bei unterschiedlichen Erkrankungen das individuelle Vorgehen im Kindes- wie im Erwachsenenalter verdeutlichen; hier sollen jahrelange eigene Erfahrungen, Abbildungen und praxisnahe Empfehlungen als Stilelemente den didaktischen Aufbau unterstützen.

Dies soll ein erstes Buch sein, das systematisch und interdisziplinär die Transition bei neuromuskulären Erkrankungen behandelt. Es möge eine Hilfe im praktischen Alltag für jeden sein, der Patienten mit diesen seltenen Erkrankungen betreut, ob jung oder älter. Es soll rasch Antworten auf verschiedenste Fragen zu einer Erkrankung geben und die Lektüre möge Freude bereiten. Dann ist das Ziel erreicht.

Ulrike Schara, Christiane Schneider-Gold, Bertold Schrank, Adela Della Marina

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina</i>	
2	Leitsymptome neuromuskulärer Erkrankungen	5
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina</i>	
2.1	Anamnese	6
2.2	Leitsymptome	6
3	Klinische Befunde	7
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina</i>	
4	Labor	11
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
5	Neurophysiologische Diagnostik	13
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank</i>	
6	Myosonographie	15
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
7	Kernspintomographie der Skelett- und Herzmuskulatur, des zentralen Nervensystems	17
	<i>B. Schrank</i>	
8	Kardiale Diagnostik	21
	<i>B. Schrank</i>	
9	Pneumologische Diagnostik	25
	<i>B. Schrank</i>	
10	Muskelbiopsie	29
	<i>U. Schara</i>	
11	Genetik	33
	<i>U. Schara</i>	
12	Autosomal-rezessive proximale spinale Muskelatrophien	35
	<i>U. Schara, B. Schrank</i>	
12.1	Definition und Epidemiologie	36
12.2	Ätiologie und Pathogenese	36
12.3	Therapie	36
12.4	Spezielle Krankheitsbilder	37
12.4.1	Autosomal-rezessive spinale Muskelatrophie Typ I (SMA Typ I, syn. Typ Werdnig-Hoffmann)	37

12.4.2	Autosomal-rezessive spinale Muskelatrophie Typ II (SMA Typ II, syn. intermediärer Typ)	39
12.4.3	Autosomal-rezessive spinale Muskelatrophie Typ III (SMA Typ III, syn. Typ Kugelberg-Welander)	42
13	Hereditäre Neuropathien	47
	<i>U. Schara, B. Schrank</i>	
13.1	Definition und Epidemiologie	48
13.2	Ätiologie und Pathogenese	48
13.3	Therapie	49
13.4	Spezielle Krankheitsbilder	49
13.4.1	Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie 1A, syn. CMT 1A	49
13.4.2	Déjérine-Sottas-Erkrankung (DSS) oder Déjérine-Sottas Phänotyp (DSP)	53
13.4.3	Kongenitale Hypomyelinisierungsneuropathie	55
14	Myasthenia gravis	57
	<i>A. Della Marina, U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
14.1	Hintergrund	58
14.2	Ätiologie und Pathogenese	58
14.3	Therapie	58
14.3.1	Thymektomie/Thymomektomie	58
14.3.2	Medikamentöse Basistherapie	58
14.4	Spezielle Krankheitsbilder	60
14.4.1	Myasthenia gravis	60
14.4.2	Juvenile Myasthenia gravis	63
15	Kongenitale myasthene Syndrome	69
	<i>A. Della Marina, U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
15.1	Definition und Epidemiologie	70
15.2	Ätiologie und Pathogenese	70
15.3	Therapie	71
15.4	Kongenitale myasthene Syndrome im Erwachsenenalter	75
15.4.1	Definition und Epidemiologie	75
15.4.2	Ätiologie und Pathogenese	75
15.4.3	Therapie	75
16	Metabolische Myopathien	79
	<i>B. Schrank</i>	
16.1	Definition	80
16.2	Myophosphorylase-Mangel – Glykogenose Typ V (McArdle-Erkrankung)	81
16.3	Lipidstoffwechselstörungen (Beta-Oxidationsdefekte)	83
16.4	Carnitin-Palmityl-Transferase-II-Mangel (CPT-II-Mangel)	84
16.5	Metabolische Myopathien mit permanenter proximaler Muskelschwäche	86
16.6	Morbus Pompe (Glykogenose Typ II)	86
16.7	Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel (MADD), myopathische Form der Glutarazidurie Typ II) – eine behandelbare Lipidspeichererkrankung	91
16.8	Mitochondriale Myopathien	93

17	Dermatomyositis	101
	<i>U. Schara, B. Schrank</i>	
17.1	Definition und Epidemiologie	102
17.2	Ätiologie und Pathogenese	102
17.3	Therapie	103
17.4	Spezielle Krankheitsbilder	103
17.4.1	Dermatomyositis im Erwachsenenalter	103
17.4.2	Juvenile Dermatomyositis (JDM)	105
18	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis (CIDP)	111
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
18.1	Definition und Epidemiologie	112
18.2	Ätiologie und Pathogenese	112
18.3	Therapie	114
18.4	Spezielle Krankheitsbilder	115
18.4.1	CIDP im Erwachsenenalter	115
18.4.2	CIDP im Kindes- und Jugendalter	115
19	X-chromosomal rezessive Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Typ Becker und der Konduktorinnenstatus	119
	<i>U. Schara</i>	
19.1	Definition und Epidemiologie	120
19.2	Ätiologie und Pathogenese	120
19.3	Therapie	121
19.4	X-chromosomal rezessive Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) und Konduktorinnenstatus	122
20	Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1/Curschmann-Steinert-Erkrankung)	129
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
20.1	Hintergrund und Epidemiologie	130
20.2	Ätiologie und Pathogenese	130
20.3	Therapie	130
20.4	Spezielle Krankheitsbilder	131
20.4.1	Myotone Dystrophie (DM1) im Erwachsenenalter	131
20.4.2	Kongenitale myotone Dystrophie (DM1)	134
20.4.3	Myotone Dystrophie (DM1) im Kinder- und Jugendalter	137
21	Myotone Dystrophie Typ 2 (DM 2/PROMM)	141
	<i>C. Schneider-Gold</i>	
21.1	Definition und Epidemiologie	142
21.2	Ätiologie und Pathogenese	142
21.3	Therapie	142
21.4	Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2)	142
22	Nicht-dystrophe Myotonien	145
	<i>C. Schneider-Gold, U. Schara, A. Della Marina</i>	
22.1	Definition und Epidemiologie	146
22.2	Ätiologie und Pathogenese	146
22.3	Therapie	146

22.4	Spezielle Krankheitsbilder	147
22.4.1	Chloridkanalmyotonien	147
22.4.2	Natriumkanalmyotonien	148
22.4.3	Myotonia congenita Becker und Thomsen im Kindes- und Jugendalter	150
23	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)	155
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
23.1	Definition und Epidemiologie	156
23.2	Ätiologie und Pathogenese	156
23.3	Therapie	156
23.4	Spezielle Krankheitsbilder	156
23.4.1	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) im Erwachsenenalter	156
23.4.2	Kongenitale Form einer fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD)	158
23.4.3	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) im Kinder- und Jugendalter	160
24	Kongenitale Muskeldystrophie mit Merosindefizienz (MDC 1A) und partieller Merosindefizienz (MDC 1B)	165
	<i>U. Schara</i>	
24.1	Kongenitale Muskeldystrophie mit Merosindefizienz (MDC 1A)	166
24.2	Kongenitale Muskeldystrophie mit partieller Merosindefizienz (MDC1B)	168
25	Kongenitale Muskeldystrophie Typ 1 C (MDC 1C) und Gliedergürtel-Muskeldystrophie 21 (LGMD2I)	171
	<i>A. Della Marina, U. Schara, B. Schrank</i>	
25.1	Kongenitale Muskeldystrophie (MDC 1C)	172
25.2	Gliedergürtel-Muskeldystrophie LGMD 2I im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter	174
26	Multidisziplinäre Betreuung bei neuromuskulären Erkrankungen	179
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina</i>	
26.1	Pneumologie	180
26.2	Kardiologie	180
26.3	Orthopädie	180
26.4	Gastroenterologie	181
26.5	Endokrinologie	181
26.6	Urologie	181
26.7	Gynäkologie/Geburtshilfe	181
26.8	Ophthalmologie	181
26.9	HNO – Pädaudiologie	182
26.10	Humangenetik	182
27	Rehabilitation und Hilfsmittelversorgung	183
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold</i>	
27.1	Neurorehabilitation	184
27.2	Physiotherapie	184
27.3	Atemtherapie	184
27.4	Ergotherapie	184

27.5	Logopädie	184
27.6	Psychologie und Sozialarbeit	184
28	Weitere Therapieoptionen	187
	<i>B. Schrank</i>	
28.1	Immunmodulierende Therapie - Eskalationsschema	188
28.2	Enzymersatztherapie (EET)	191
28.3	Kreatin-Supplementation und andere Substanzen	191
28.4	Bewegung, Training	192
29	Transition	195
	<i>U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina</i>	
29.1	Aktuelle Situation – Mögliche Problemfelder	196
29.2	Was ist wichtig für eine gelungene Transition?	196
29.3	Welche Inhalte können wichtig sein?	196
29.4	Welche Strukturen gibt es zur Betreuung erwachsener Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen?	197
29.5	Ausblick	197
	Links	199
	Stichwortverzeichnis	201

Mitarbeiterverzeichnis

Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Schara

Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie
und Sozialpädiatrie
Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen
Universitätsklinikum Essen (AÖR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

PD Dr. Christiane Schneider-Gold

Neurologische Klinik
St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstr. 56
44791 Bochum

Dr. med. Bertold Schrank

Fachbereich Neurologie
Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH
Aukammallee 33
65191 Wiesbaden

Dr. med. (univ.) Adela Della Marina

Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie
und Sozialpädiatrie
Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen
Universitätsklinikum Essen (AÖR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Einleitung

U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina

Zu den neuromuskulären Erkrankungen (NME) zählen Erkrankungen der Motorneurone in Medulla oblongata (Bulbärparalyse) und Rückenmark (spinale Muskelatrophien), der peripheren Nerven (Neuritiden, Neuropathien), der Nerv-Muskel-Synapse (Transmissionsstörungen, autoimmunvermittelte Myasthenia gravis, genetisch determinierte kongenitale myasthene Syndrome) sowie der Herz- und Skelettmuskulatur (Myopathien).

Myopathien können verursacht sein durch Anlagestörungen sowie genetische und erworbene Protein-, Funktions-, Stoffwechsel- und Strukturveränderungen. Erworbene Myopathien können infektiös, autoimmun, endokrin, toxisch, ischämisch oder traumatisch bedingt sein. Neben der Skelettmuskulatur sind häufig andere Organe mit betroffen (Herz, Sinnesorgane, zentrales Nervensystem).

Transmissionsstörungen werden durch Mutationen in aktuell 19 Genen sowie durch Autoimmunprozesse oder exogene Noxen verursacht. Abhängig von der Ätiologie und dem Ort der Schädigung werden sie eingeteilt in präsynaptische, synaptische und postsynaptische Störungen, die zu einer verminderten Ausschüttung, Nutzung oder Abbau von Acetylcholin mit dem klinischen Bild einer muskulären Schwäche und vermehrten muskulären Erschöpfbarkeit führen.

Die **Motoneuronerkrankungen (Bulbärparalyse, amyotrophe Lateralsklerose, spinale Muskelatrophien)** sowie die hereditären und erworbenen peripheren Neuropathien führen zu einer Schädigung der peripheren Nervenfunktion mit motorischen oder sensomotorischen Defiziten.

NME werden weltweit beobachtet und sie manifestieren sich von der Prä- und Perinatalzeit bis ins Erwachsenenalter. Es handelt sich überwiegend um seltene Erkrankungen, wobei die Prävalenz aller erblichen und erworbenen NME 1:1500 beträgt; für viele Erkrankungen gibt es aber keine Angaben zu Prävalenz und Inzidenz.

In Abhängigkeit des Manifestationsalters sind Symptome variabel. Im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter können sie durch den Zeitpunkt der Schädigung (prä-, peri-, postnatal) und die damit verbundene Regeneration oder Kompensationsfähigkeit des Organismus modifiziert sein. Zudem können krankheitsbedingte Funktionsverluste und

gleichzeitig entwicklungsbedingte Funktionsgewinne überlappen und das klinische Bild variieren. Diese Mechanismen sind im Erwachsenenalter nur begrenzt relevant.

Es müssen jedoch immer mögliche differente klinische Phänotypen in Abhängigkeit vom Alter, der Penetranz der Erkrankung, der Art der zugrunde liegenden Mutation und evtl. krankheitsmodifizierender genetischer und nicht-genetischer Faktoren berücksichtigt werden. Auch kann sich ein und dieselbe Erkrankung je nach Altersstufe bei der klinischen Untersuchung unterschiedlich präsentieren.

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung lassen sich Leitsymptome herausarbeiten, die in dem weiteren »work-up« um Labordiagnostik, Neurophysiologie, Bildgebung der Muskulatur, Muskelbiopsie, Hautbiopsie und genetische Analysen individuell sinnvoll ergänzt werden müssen. Bei bekannter klinischer und genetischer Heterogenität ist die Planung der Diagnostik für jeden individuellen Patienten eine Herausforderung im klinischen Alltag.

In den letzten Jahren haben zunehmende Kenntnisse in der Bildgebung und Molekulargenetik zu einer verbesserten Diagnostik der NME geführt, wegweisende neue Einsichten in die Pathophysiologie und Molekularbiologie erlauben ein besseres Verständnis der NME und eröffnen dadurch neue Therapieansätze. Eine etablierte kausale Therapie kann aber derzeit noch für keine der Erkrankungen angeboten werden, mögliche kausale Therapieansätze zeichnen sich aber für einzelne Erkrankungen ab. Insbesondere in Hinblick auf sehr spezifische an der Art der Mutation orientierte Therapiestrategien ist die individuelle Diagnosesicherung bis hin zur Identifizierung der Mutation notwendig, um in der Beratung der Patienten und deren Familien bessere Aussagen zu Prognose und ggf. Pränataldiagnostik zu machen sowie die Patienten einer möglichst geeigneten symptomatischen und soweit in Zukunft verfügbar kausalen Therapie zu zuführen. Bei derzeit noch fehlenden kausalen Therapieoptionen ist die umfassende symptomatische Therapie umso wichtiger; in der Regel ist sie multidisziplinär angelegt und erfordert Kooperationen mit Kardiologen, Pulmonologen, Gastroenterologen, Endokrinologen und Orthopä-

den mit Expertise im Kindes- und / oder Erwachsenenalter. Aufgrund der verbesserten Betreuung hat sich die Lebensqualität und -erwartung bei vielen der Erkrankungen positiv verändert, sodass zahlreiche Betroffene im Gegensatz zu früher heute das Erwachsenenalter erreichen. Der Aufbau von Versorgungsstrukturen, die eine geordnete Transition von der Kinder- in die Erwachsenen-Versorgung/-Medizin gewährleisten, hinkt jedoch hinterher. Hier ist eine medizinische Versorgungslücke entstanden, die nur begrenzt durch den jeweiligen behandelnden Facharzt kompensiert werden kann.

Dieses Buch soll daher ein Leitfaden sein für eine der jeweiligen Krankheits- und Lebensproblematik angemessenen Versorgung und Antworten auf Fragen aus den geschilderten Problemfeldern geben. Dabei wird besonders auf die Aspekte der NME eingegangen, die altersspezifisch unterschiedlich sind sowie auf die medizinischen Fragestellungen, die sich durch die längere Lebenserwartung neu ergeben.

Leitsymptome neuromuskulärer Erkrankungen

U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina

- 2.1 Anamnese – 6
- 2.2 Leitsymptome – 6

2.1 Anamnese

Der Anamnese, über welchen Zeitraum und unter welchen äußeren Bedingungen sich die Symptome entwickelt haben, kommt eine sehr wichtige differentialdiagnostische Bedeutung zu. Dabei liefern sowohl Eigenanamnese als auch Familienanamnese wichtige Informationen.

Im Kindesalter beginnt die **Eigenanamnese** schon pränatal; zu erfragen sind grundsätzlich:

- die **intrauterine Entwicklung**, fetale Symptome wie Poly- oder Oligohydramnion, verminderte Kindsbewegungen.
- der **Geburtsvorgang** mit Hinweisen für eine prä-, peri- oder postpartale Asphyxie. Dies dient der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einer zentralnervösen Störung als Ursache eines hypotonen Neugeborenen / Säuglings. Bei einer zugrunde liegenden neuromuskulären Erkrankung kann die Geburt auch durch eine Asphyxie kompliziert sein.
- in der **Neugeborenen-Phase** Hypotonie und Muskelschwäche, bulbäre Symptome mit Schluck- und Saug Schwierigkeiten sowie respiratorische Probleme.

2.2 Leitsymptome

Bei späterer Manifestation in **jedem Lebensalter**:

- **Manifestationsalter und erste Symptome**
- motorische und mentale Meilensteine, **Muskeltonus** und **-kraft**; heute sind zunehmend neuromuskuläre Erkrankungen bekannt, die auch das ZNS und die mentale Entwicklung beeinträchtigen können. Gleichsam ist bei Multisystemerkrankungen die Skelettmuskulatur betroffen (mitochondriale Enzephalomyopathien, angeborene Störungen der Glykosylierung, CDG-Syndrome).
- **zeitlicher Ablauf**: Gibt es eine langsame Progredienz, z. B. bei einer Muskeldystrophie? Gibt es eine rasche Progredienz, z. B. wie bei rasch verlaufenden autoimmunen Myositiden (z. B. nekrotisierender Myositis) oder Myositiden im Rahmen von viralen oder bakteriellen Infekten?
- ein mögliches **episodisches Auftreten**, bei dem im Intervall Normalbefunde die Diagnostik lange Zeit erschweren können

- ein sog. »**Einbruch**« bei Infekten, d. h. eine rasche deutliche Verschlechterung von Symptomen wie Muskelschwäche, Kau- und Schluckstörungen und auch Beeinträchtigung der Atmung, z. B. bei Mitochondriopathien, metabolischen Myopathien und bei Störungen der neuromuskulären Transmission (autoimmune Myasthenia gravis, kongenitale myasthenische Syndrome)
- **Rhabdomyolysen** mit Erhöhung des Myoglobins im Serum und Urin mit Braunverfärbung, z. B. bei metabolischen Myopathien und auch bei der genetischen Disposition zur malignen Hyperthermie, seltener auch bei Muskeldystrophien
- andere betroffene Organsysteme (Sinnesorgane, Herz, ZNS)?

Durch die **Familienanamnese** können Informationen über weitere betroffene Familienmitglieder und die klinische Symptomatik in verschiedenen Altersstufen erfragt werden. Sie gibt Auskunft über Krankheitsverläufe und durch die Stammbaumanalyse (wünschenswert ist ein Stammbaum über mindestens drei Generationen) kann sie Hinweise für einen zugrunde liegenden Erbgang liefern.

Die entscheidenden anamnestischen Hinweise in Hinblick auf eine bestimmte neuromuskuläre Erkrankung werden jeweils **fallbezogen** dargestellt.

Literatur

- Engel AG, Franzini-Armstrong C (Hrsg., 2004) Myology. Vol 1 + 2, 3rd edn, McGraw-Hill, New York
- Forsyth R, Newton R (2007) Paediatric Neurology. Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics. Oxford University Press, Oxford UK
- Mortier W (1994) Muskel- und Nervenerkrankungen im Kindesalter. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Schara U (2012). Neuromuskuläre Erkrankungen. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (Hrsg.). Duale Reihe Pädiatrie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, S. 688–712
- Schara U (2013) Neuromuskuläre Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Erhöhung der Kreatinkinase: Sinnvolles Vorgehen. Pädiatr Praxis 80, 447–460
- Zschocke J, Hoffmann GF (2012) Vademecum Metabolicum. Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankheiten. Schattauer Verlag, Milupa Metabolics GmbH, Friedrichsdorf und Stuttgart

Klinische Befunde

U. Schara, C. Schneider-Gold, B. Schrank, A. Della Marina

In der Regel findet man bei Patienten mit einer NME eine muskuläre Hypotonie und Muskelschwäche, wobei dies unspezifische Symptome sind. Die enorm breite und komplexe Differentialdiagnose der NME erfordert eine differenzierte Anamnese und eine ausführliche klinische Befunderhebung, weil an dieser Stelle die Weichen für die weitere Diagnostik gestellt werden. Die klinische Untersuchung von Patienten mit möglicher NME ist abgesehen von der Beobachtung funktioneller Defizite, Veränderungen des Muskelreliefs und anderen klinischen Symptomen (s. u.) vor allem bei Erwachsenen auf eine differenzierte Prüfung der Muskelkraft einzelner Muskeln oder Muskelgruppen angelegt, die an eine ausreichende Kooperation gebunden ist. Bei Säuglingen und Kindern sind die genaue Beobachtung und eine eher spielerisch angelegte Testung der Muskelkraft und -funktionen sowie anderer neurologischer Symptome (s. u.) hilfreich.

Das klinische Leitsymptom der **Muskelschwäche** kann sich im ersten Lebensjahr als »floppy infant« mit Froschhaltung der Beine und Henkelstellung der Arme sowie der fehlenden Bewegung gegen die Schwerkraft äußern. Nach dem ersten Lebensjahr fallen beim Stehen und Gehen überstreckbare Gelenke, Fußfehlstellungen, die über das physiologische Maß hinausgehende Knick-Senk-Füße, Hyperlordose und ein ausladendes Abdomen auf.

Am entkleideten Patienten hilfreich und gut zu beurteilen ist das **Muskelrelief**: hier sind Muskelatrophien von (Pseudo-)Hypertrophien der Waden und / oder der Oberschenkel- und/ oder Oberarmmuskulatur zu unterscheiden. Bei Muskelabbau und entsprechender Fehlbelastung der Gelenke entstehen **Kontrakturen** und bei Befall der axialen Muskulatur eine **Skoliose**. Eine Manifestation ist von pränatal bis in das Erwachsenenalter möglich und abhängig von Erkrankung sowie Verlauf. Der **faziale Aspekt** kann mit einer **Facies myopathica** (hängende Mundwinkel, partielle Ptose, offenstehender Mund), ein- oder beidseitiger **Ptosis** und / oder **externer Ophthalmoplegie** auffällig sein.

Reflexauffälligkeiten, besonders eine Hypo- bis Areflexie, sind bei vielen neuromuskulären Erkrankungen zu erwarten, aber immer in Verbindung mit der jeweiligen Ausprägung der Erkrankung zu interpretieren, d. h. bei milder Manifestation einer

spinalen Muskelatrophie Typ III mit leichter proximaler Muskelschwäche können anfangs die Muskeleigenreflexe ganz normal sein, sich erst mit zunehmender klinischer Symptomatik abschwächen und dann ganz fehlen. Neuromuskuläre Erkrankungen können neben Störungen der Muskulatur und / oder der peripheren Nerven auch das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen, was ein Mischbild der auszulösenden Muskeleigenreflexe bedingen kann.

Bei gehfähigen Patienten fallen **Gangauffälligkeiten**, positives **Gowers` Zeichen** (Hochklettern an den eigenen Beinen) oder das **Durchschlupfphänomen** in axillärer Hängelage (zunehmende Abduktion der Arme bei Muskelschwäche im Schultergürtel und dann Durchschlupfen des Körpers durch die Untersucherhände) auf.

Neben einer neonatalen Manifestation der **bulbären Schwäche** (Trinkschwäche und Schluckstörung) kann diese auch später auftreten, wenn es im Verlauf zu einem Mitbefall der entsprechenden Muskulatur kommt. Das gleiche gilt für **respiratorische Probleme**, neben direkt postpartalem Beginn können sie auch erst später auftreten – bei Schwäche des Zwerchfells mit paradoxer inspiratorischer Einziehung der Bauchwand im Liegen, bei Schwäche der Interkostalmuskulatur mit ausgeprägter Bauchatmung und interkostalen inspiratorischen Einziehungen, bei Beteiligung der Abdominalmuskulatur mit schwachem Hustenstoß. Bei zunehmender Schwäche der Atemmuskulatur kann es zur Sprechdyspnoe kommen, die Patienten setzen dann auch die Atemhilfsmuskulatur ein zur Einatmung (M. sternocleidomastoideus, M. pectorales etc.)

► **Die Leitsymptome sind bei den Patienten und bei verschiedenen NME-Varianten häufig variabel ausgebildet. Im Befund sollten immer beschrieben werden: Muskelrelief, Muskeltonus und Muskelkraft, Gangbild und Reflexstatus sowie die Grob- und Feinmotorik. Zusätzlich können Zeitfunktionen (Aufstehen aus dem Liegen, Treppensteigen und schnellstmögliches Laufen von 10 m) durchgeführt werden, um so einen Überblick über die muskuläre Funktion und die Dynamik bei motorischer Aktivität zu bekommen.**

■ **Tab. 3.1** Differentialdiagnose Rhabdomyolyse. (Modifiziert nach Warren JD et al. 2002, Muscle & Nerve 25, 332–347)

Erworben	Hereditär
<ul style="list-style-type: none"> – Schwere körperliche Belastung – (Poly-)Trauma, Koma, Elektroschock – Hyperthermie, Hypothermie – Elektrolytstörungen (Hyper-, Hyponatriämie; Hypophosphatämie) – Endokrin (Diabetische Ketoazidose, Hyperosmol. Koma, Hypo- Hypothyreose) – Ischämisch (Extermitätenarterienverschluss, Kompartment-Syndrom, Sichelzellennanämie, Capillary Leak Syndrom) – Infektiös (Viral z. B. Adeno, CMV, EBV, HIV, Influenza; bakteriell z. B. Legionellen, Staptokken, Salmonellen, Tetanus) – Toxisch (Alkohol, Drogen – Kokain, Amphetamine, Medikamente z. B. Statine, u. v. a.) – Autoimmun (Dermatomyositis, Vaskulitiden, pataneoplast. Nekrotisierende Myopathie) 	<ul style="list-style-type: none"> – Glykogenosen (Phosphorylasemangel) – McArdle, PFK, PGK, PGM, LDH) – Fettsäureoxidation (CPT II-Mangel, Carnitinmangel, VLCAD, MTP, ETF-Mangel u. a.) – Krebs-Zyklus (SDH/Aconitase-Mangel) – Mitochondriale Atmungskette (Komplex II – SDH, Komplex III – Cytoch.b, CoQ10 Mangel, COX-Mangel, tRNA-Punktmutationen, Progred. mtDNA-Deletion) – Muskeldystrophien (DMD, BMD, LGMD2I, Dysferlin, Anoctamin, PROMM) – Andere (Lipin I)

Leitsymptome und Befunde können in Abhängigkeit des Manifestationsalters unterschiedlich vorherrschend sein:

■ **In der Neugeborenen-Säuglingszeit**

- »floppy infant« mit Muskelschwäche
- Hypo- bis Areflexie
- Trinkschwäche
- Schluckstörung
- Variable respiratorische Beeinträchtigung bis zur respiratorischen Insuffizienz

■ **Im Kindesalter**

- Entwicklungsverzögerung, besonders motorisch und sprachlich

■ **In jedem Alter**

- Muskelschwäche
- Hypotonie
- Auffällige Haltung
- Gangauffälligkeiten (Hüftschaukeln, Zehengang, Steppergang)
- Rasche Ermüdbarkeit
- Häufiges Hinfallen und Stolpern ohne Hindernis
- Antriebsarmut
- Verlust motorischer Fähigkeiten
- Sensibilitätsstörung
- Tremor, Faszikulationen
- Überstreckbare Gelenke

- Kontrakturen und Skoliose
- Auffälliges Muskelrelief (Muskelatrophie, [Pseudo-]Hypertrophie)
- Faziale Hypomimie mit und ohne Ptose, mit und ohne Ophthalmoplegie
- Muskelsteifheit
- Myalgien
- Muskelkrämpfe
- Rhabdomyolyse (■ Tab. 3.1)
- Narkosezwischenfälle

➤ **Bei vorliegender Verdachtsdiagnose einer NME muss eine weitere Diagnostik erfolgen. Dabei ist es wichtig, das Repertoire der zur Verfügung stehenden Untersuchungstechniken zu kennen. Diese sollen im folgenden Kapitel vorgestellt werden.**

Literatur

- Engel AG, Franzini-Armstrong C (Hrsg., 2004) Myology. Vol 1 + 2, 3rd edn, McGraw-Hill, New York
- Forsyth R, Newton R (2007) Paediatric Neurology. Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics. Oxford University Press, Oxford UK
- Mortier W (1994) Muskel- und Nervenerkrankungen im Kindesalter. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Schara U (2012). Neuromuskuläre Erkrankungen. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (Hrsg.). Duale Reihe Pädiatrie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, S. 688–712

Schara U (2013) Neuromuskuläre Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Erhöhung der Kreatinkinase: Sinnvolles Vorgehen. *Pädiatr Praxis* 80, 447–460

Zschocke J, Hoffmann GF (2012) *Vademecum Metabolicum*. Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselkrankheiten. Schattauer Verlag, Milupa Metabolics GmbH, Friedrichsdorf und Stuttgart

Labor

U. Schara, C. Schneider-Gold