

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Dieter Heuß, Erlangen

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

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

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

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

Version

AWMF-Versionsnr.: 6.0

Vollständig überarbeitet: 01. März 2025

Gültig bis: 28. Februar 2030

Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur

Zitierhinweis

Heuß D. et al., Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien, S1-Leitlinie, 2025; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

dieter.felix.heuss@fau.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. A. Bayas, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg
- Dr. A. Demleitner, Neurologische Klinik, Klinikum rechts der Isar der TU München
- Prof. Dr. E. Feist, Medizinische Fakultät, Rheumatologie (extern), Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
- Prof. Dr. A. Grimm, Neurologische Klinik und für die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Universitätsklinikum Tübingen
- Prof. Dr. D. Heuß, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen
- Dr. K. Kneer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen (Stellvertretung für die DEGUM)
- Dr. A. Mensch, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Halle
- Prof. Dr. J. Schmidt, Abteilung für Neurologie und Schmerztherapie, Immanuel Universitätsklinik Rüdersdorf, Medizinische Hochschule Brandenburg
- Prof. Dr. C. Sommer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

Für Österreich (ÖGN)

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

Für die Schweiz (SNG)

- Dr. M. J. Wendebourg, Neurologische Klinik, Universitätsspital, Basel

Federführend

Prof. Dr. Dieter Heuß, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, E-Mail: dieter.felix.heuss@fau.de

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe zugunsten besserer Lesbarkeit, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

- Bei belastungsabhängigen Myalgien steigt die diagnostische Aussagekraft einer Muskelbiopsie, wenn ein oder mehrere der folgenden Zeichen/Symptome bestehen: i) Myoglobulinurie, ii) „Second wind“-Phänomen, iii) Muskelschwäche, iv) Muskelhypertrophie/Atrophie, v) HyperCKämie (> 3–5x erhöht) und vi) Veränderungen einer Myopathie im EMG, vii) positive Familienanamnese für die gleichen Beschwerden bzw. eine neuromuskuläre Erkrankung (1, 2).
- Der Morbus Pompe ist häufig mit Myalgien verbunden. Mit einem Trockenbluttest steht eine einfache Screeningmethode zur Verfügung (3).
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren können durch Aktivierung des Immunsystems zu entzündlichen Myopathien führen (4), welche teils einer Beendigung der Therapie, teils aber auch einer immunsuppressiven Therapie bedürfen (5).
- Die wichtigste Muskel-assoziierte Nebenwirkung von Statinen sind Myalgien. Die in Studien angegebene Häufigkeit von Statin-assoziierten Myopathien ist allerdings beträchtlich und reicht von 0,1 % bzw. 0,01 % für Rhabdomyolysen (6) bis 28 % für eine Statin-assoziierte Myopathie mit CK-Erhöhung von weniger als dem 10-Fachen der Norm (7).
- Genvarianten im Gen SLCO1B1 führen zu einem erhöhten Risiko für eine Statin-induzierte Myopathie (8).
- Selten kann unter Therapie mit Statinen eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie auftreten, die durch proximale Muskelschwäche, extrem hohe CK-Werte, Zeichen einer irritablen Myopathie im EMG und häufig Antikörper gegen 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR) charakterisiert ist (9, 10).
- Bei Myalgien bei den nicht dystrophen Myotonien können Mexiletin, Lamotrigin und Acetazolamid antimyoton wirken und somit Myalgien lindern (11–14), vor dem Einsatz von Mexiletin muss eine kardiologische Abklärung erfolgen.
- Mutationen im RYR1-Gen können Ursache von Myalgien mit/oder ohne Rhabdomyolyse sein (15).
- Der nicht ischämische Arbeitsversuch erbringt vergleichbare Ergebnisse zum ischämischen Arbeitsversuch in der Diagnostik von metabolischen Myopathien ohne das mit dem ischämischen Arbeitsversuch einhergehende Risiko einer iatrogenen Rhabdomyolyse bei Pat. mit Glykogenose Typ IV (McArdle) (16).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Myalgien sind meist ein unspezifisches Symptom bei einer Vielzahl neurologischer und anderer Erkrankungen und sind in vielen Fällen nicht durch eine primäre Schädigung des Skelettmuskels selbst verursacht.
- Primäre muskuläre Ursachen müssen bedacht werden, um eine angemessene Therapie anbieten und entsprechend beraten zu können.
- Die elektrophysiologische Untersuchung kann Hinweise auf eine mögliche den Myalgien zugrunde liegende Muskelpathologie liefern. Auch Myopathien können Zeichen der Spontanaktivität zeigen. Die Art der beobachteten Auffälligkeiten im EMG kann helfen, die Diagnose weiter einzugrenzen (17).
- Die MRT ist das bildgebende Verfahren der Wahl für die Beurteilung von Skelettmuskel-Pathologien. Trotz der Sensitivität der MRT für das Erkennen eines pathologischen Muskelsignals ist das Stellen einer spezifischen Diagnose regelmäßig nicht möglich, da es eine Überlappung von bildgebenden Befunden bei verschiedenen Muskelerkrankungen gibt.
- Bei Pat., die unter Statinen tolerierbare Muskelsymptome oder keine Symptome und eine CK < des 10-Fachen der oberen Norm haben, kann eine Statintherapie in gleicher oder reduzierter Dosis unter Kontrollen fortgeführt werden. Bei Pat. mit intolerablen Symptomen oder einer CK-Erhöhung über das 10-Fache der Norm oder einer klinisch relevanten Rhabdomyolyse mit einer Erhöhung des Serum-Kreatinins bzw. der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitstherapie sollte die Statintherapie beendet werden. Auf routinemäßige CK-Kontrollen bei symptomfreien Pat. kann verzichtet werden.
- Bei Pat., die unter Therapie mit Statinen eine progrediente proximale/axiale Schwäche/Dysphagie/Myalgien erleiden und sehr stark erhöhte CK-Werte aufweisen, muss an eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie gedacht werden. Die Diagnose wird durch Antikörper gegen HMGCR unterstützt. Die Muskelbiopsie zeigt nekrotisierende Veränderungen und Regeneration, jedoch nur minimale lymphozytäre Infiltrate und keine perifaszikuläre Atrophie. Eine Aufregulation des „Major Histokompatibilitätskomplexes“, meist spärliche Infiltration durch Makrophagen und Ablagerung des terminalen Komplementkomplexes an nicht nekrotischen Muskelfasern sind typischerweise vorhanden (18). Im Gegensatz zur Statin-induzierten toxischen Myopathie/Rhabdomyolyse führt das alleinige Absetzen der Statine zu keiner Rückbildung der Symptome, die meisten Pat. benötigen eine immunsuppressive Therapie (9, 10, 18).
- Bei V.a. eine Carnitin-Stoffwechselstörung stellt die Untersuchung des Carnitins und der Acylcarnitine im Serum mit Tandem-Massenspektrometrie derzeit die umfassendste und kosteneffizienteste Untersuchung dar und sollte einer genetischen bzw. invasiven Diagnostik vorausgehen (19).
- Bei Vorliegen von Myalgien sollte auch nach Hinweisen für eine Myotonie gesucht werden.

- Die Anamnese bezüglich Medikamenten (bspw. Makrolidantibiotika, Cyclosporin) und Grapefruit bzw. Grapefruitzubereitungen, welche bei gleichzeitiger Verabreichung mit Statinen Myalgien/Myopathien verursachen können, sollte erhoben werden (20).

Basisuntersuchungen und ergänzende Untersuchungen in der Diagnostik von Myalgien

obligat

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Standardlabor

fakultativ

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

Inhalt

1	Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	8
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie.....	8
1.2	Ziele der Leitlinie	8
1.3	Patientenzielgruppe.....	8
1.4	Versorgungsbereich.....	8
1.5	Adressaten der Leitlinie	8
1.6	Schlüsselwörter	8
2	Definition.....	8
3	Diagnostik und Differenzialdiagnostik bei Myalgien	9
3.1	Diagnostik bei Myalgien	9
3.2	Differenzialdiagnostik bei Myalgien	17
4	Therapie	35
5	Versorgungskoordination	35
6	Finanzierung der Leitlinie	36
7	Methodik der Leitlinienentwicklung	36
7.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	36
7.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	36
7.3	Verfahren zur Konsensfindung	36
7.4	Verabschiedung.....	36
8	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	37
	Literatur.....	38

1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Ursachen von Myalgien sind zahlreich. Auch Myalgien mit seltenen Ursachen sind grundsätzlich behandelbar und sollen erkannt werden. Die Leitlinie soll helfen, das diagnostische Vorgehen zu planen.

1.2 Ziele der Leitlinie

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

1.3 Patientenzielgruppe

Alle Personen mit Myalgien.

1.4 Versorgungsbereich

Versorgung in den Fachgebieten Neurologie im ambulanten und stationären Sektor.

1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologinnen/Neurologen.

1.6 Schlüsselwörter

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

2 Definition

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

3 Diagnostik und Differenzialdiagnostik bei Myalgien

3.1 Diagnostik bei Myalgien

Die diagnostischen Schritte zur Abklärung von Muskelschmerzen sollten in einer bestimmten Reihenfolge erfolgen, um einerseits wichtige Informationen nicht zu übersehen und andererseits unnötige invasive oder kostenintensive Untersuchungen zu vermeiden. Der aufgezeigte „Clinical Pathway“ soll behilflich sein, die Ursache von Myalgien einzugrenzen. Aufgrund der ätiologischen Vielschichtigkeit von Myalgien kann das skizzierte differenzialdiagnostische Vorgehen nur als allgemein gehaltener Vorschlag betrachtet werden, der im Einzelfall je nach klinischer Situation modifiziert werden muss.

3.1.1 Anamnese und klinischer Befund

3.1.1.1 Lokalisation

Wie bei anderen Erkrankungen mit dem Leitsymptom Schmerz sollte eine standardisierte Schmerzanamnese erhoben werden. Dazu gehören Fragen nach der Lokalisation (anatomisch), Verteilung (fokal oder generalisiert), Ausstrahlung sowie nach oberflächlicher oder tiefer Schmerzempfindung. Ein Ganzkörperschema, in das die Pat. ihre schmerzhaften Areale einzeichnen können, hilft, fokale von generalisierten Störungen zu differenzieren und die Lokalisation zu präzisieren.

3.1.1.2 Schmerzcharakter

Die Pat. sollten gebeten werden, den Schmerzcharakter in ihren eigenen Worten zu schildern. Zusätzlich kann man Deskriptoren vorgeben, wie „muskelkaterartig“, „krampfartig“, „brennend“ etc. Bei speziellen Fragestellungen kann die deutsche Version des McGill Pain Questionnaire benutzt werden, um den Schmerzcharakter genau zu bestimmen und zu quantifizieren und um affektive Komponenten zu identifizieren.

3.1.1.3 Häufigkeit und Zeitverlauf der Schmerzen

Die Pat. sollten befragt werden, ob es sich um Dauerschmerzen oder intermittierende Schmerzen handelt, wie häufig die Schmerzen auftreten und wie lange die jeweilige Dauer der Schmerzen oder die Schmerzverstärkung ist.

3.1.1.4 Schmerzprovokation und schmerzverstärkende Faktoren

Wichtige Hinweise zur Ätiologie ergeben sich aus der Unterscheidung, ob die Schmerzen bereits in Ruhe auftreten oder belastungsabhängig sind. Hilfreich kann es sein, sich die zeitliche Abfolge des Substratverbrauchs im stark belasteten Muskel zu vergegenwärtigen. Während der ersten Minute wird das freie ATP aufgebraucht, danach das Kreatinphosphat, die Glykolyse und Glukogenolyse setzen nach wenigen Minuten ein und das Muskelglykogen ist nach ca. 15 Minuten aufgebraucht.

Unter Belastung oder kurz danach auftretende Myalgien, welche sich in Ruhe schnell bessern, können auf einen Phosphorylase-Mangel oder seltenere metabolische Myopathien hinweisen. Oft berichten die Pat. ein sog. Second-wind-Phänomen mit Besserung der Schmerzen im weiteren Verlauf der Belastung bzw. nach einer kurzen Ruhepause. Pat. mit einem Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel berichten über Muskelkrämpfe und -steifheit, welche bis zu Rhabdomyolysen führen können. Die Muskelkrämpfe treten meist mehrere Stunden nach längerer körperlicher Anstrengung auf oder auch nach Fasten. Weitere Auslöser sind fette Speisen, Kälte, Stress, Schlafmangel, Infekte und bestimmte Medikamente (z. B. Ibuprofen). Seltener werden von diesen Pat. Muskelschmerzen beklagt. Spontan auftretende Muskelkrämpfe oder länger anhaltende (tagelang) muskeltaterartige Schmerzen nach motorischer Belastung werden berichtet von Pat. mit neurogenen Muskelerkrankungen (z. B. Polyneuropathie, spinale Muskelatrophie, amyotrophe Lateralsklerose) und von Pat. mit Muskeldystrophien, im Sinne von pseudometabolischen Myopathien (z. B. Dystrophinopathien (21), Calpainopathien (22), Dysferlinopathien (23)).

3.1.1.5 Begleitsymptomatik und klinische Befunde

Begleitende Symptome wie Muskelschwäche, aber auch Bewegungsstörungen sollten erfragt und in der klinischen Untersuchung überprüft werden.

Ein wichtiger Untersuchungsschritt ist die Palpation auf Druckschmerz, der bei bestimmten Myopathien am Muskelbauch vorkommen kann, beim myofaszialen Schmerzsyndrom an entsprechenden Triggerpunkten. Die Palpation kann durch geübte Untersucherinnen/Untersucher manuell durchgeführt werden, man kann sich aber auch eines geeichten Algometers bedienen.

Bei der Untersuchung sollte auf andere Symptome, die zu Myalgien führen können, geachtet werden. Hierzu zählen Spastik, Rigor und Dystonien. Spezifische Hauterscheinungen, wie das heliotrope Erythem, das Gottron- sowie das Keining-Zeichen, sind charakteristisch für die Dermatomyositis im akuten Stadium.

3.1.2 Laborchemische Untersuchungen

Basislabordiagnostik:

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

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf eine den Myalgien zugrunde liegende Muskelerkrankung sollte entsprechend eine erweiterte Diagnostik durchgeführt werden: Rheumaserologie und erweiterte immunologische Untersuchungen wie z. B. Myositis-Autoantikörper (siehe unten), Schilddrüsenparameter, Parathormon, Porphyrine, serologische Untersuchungen (auf

Bakterien, Viren, Parasiten), Liquorpunktion, ischämischer Arbeitsversuch, genetische Testung (dystrophe/nicht dystrophe myotone Myopathien, metabolische oder mitochondriale Myopathie).

Die Bestimmung des CK-Werts (Isoenzym CK-MM, HWZ 12-18 Stunden) ist der wichtigste laborchemische Hinweis auf eine Muskelerkrankung. Deutlich erhöhte Werte finden sich bei akuten Myositiden (Polymyositis, Dermatomyositis, immunvermittelte nekrotisierende Myositis, Anti-Synthetase-Syndrom, Overlap-Myositis, aber auch bei infektiösen Myositiden) – teils bis zum 50-Fachen der Norm – und bei Muskeldystrophien. In Einzelfällen von Myositiden können sich jedoch auch normale CK-Werte zeigen. Bei Glykogenosen, insbesondere Typ V, finden sich stark erhöhte CK-Werte bei drohender Rhabdomyolyse, es können aber auch normale oder nur gering erhöhte Werte gemessen werden. Auch bei Denervierungsprozessen (Polyneuropathie, Motoneuron-Erkrankung) können CK-Erhöhungen auftreten. Umgekehrt finden sich auch bei Gesunden nach schwerer Muskularbeit (z. B. Menschen, die auf dem Bau arbeiten oder Bodybuilding oder Hochleistungssport betreiben) nach intramuskulären Injektionen, elektromyographischen Untersuchungen und nach Alkoholkonsum deutlich erhöhte CK-Werte nicht selten bis zum 10-Fachen der Normobergrenze, in Einzelfällen noch wesentlich höher (24). Zur verlässlichen Bestimmung des CK-Werts sollten daher vor der Messung eine körperliche Schonung von mindestens einer Woche eingehalten sowie i.m.-Injektionen und elektromyographische Untersuchungen für mindestens 2 Wochen vermieden werden. Durch atypische Isoenzyme (sog. Makro-CK) kann fälschlich ein erhöhter CK-Wert gemessen werden. Wenn die Differenzialdiagnose einer myokardialen Ischämie nicht in Betracht gezogen werden muss, ist ein CK-MB-Wert > 20 % ein Hinweis auf das Vorliegen einer Makro-CK (25). Der sichere Nachweis wird durch eine Elektrophorese der CK geführt. Eine Makro-CK ist in der Regel ohne Krankheitswert und findet sich meist bei älteren Pat., häufiger bei Frauen in einem Prozentsatz von 0,3 % aller erhöhten CK-Fälle (26). Allerdings sind Pat. mit Makro-CK bei Polymyositis und Malignom beschrieben (27). Der Nachweis einer gleichzeitigen Erhöhung von Myoglobin (HWZ 10-20 Min.) ist ein Argument für eine Muskelfaserschädigung als Ursache der CK-Erhöhung und eine Makro-CK-Bestimmung ist dann nicht mehr notwendig. Bei Betroffenen mit afrikanischem Hintergrund kann eine deutlich höhere CK vorliegen, bis zu 1200 U/l bei Männern und 600 U/l bei Frauen (28).

Bei Myalgien mit Verdacht auf eine (autoimmunvermittelte) Myositis können Myositis-Autoantikörper (Anti-Signal Recognition Particle (SRP), Anti-Jo1, Anti-PL7, Anti-PL12, Anti-EJ, Anti-OJ, Anti-Mi, Anti-TIF1gamma, Anti-MDA5, Anti-NXP2, Anti-SAE1, ggf. weitere) bestimmt werden (29, 30); oft werden diese als Paneldiagnostik angeboten. Bei Hinweisen auf eine zugrunde liegende paraneoplastische Genese einer Myositis kann die Diagnostik entsprechend erweitert werden (bildgebende Verfahren, paraneoplastische Autoantikörper).

Als Screeningverfahren zum Nachweis einer Störung des Kohlehydrat- oder Purinstoffwechsels kann der ischämische Arbeitsversuch, bei dem unter kontrollierten Bedingungen Muskularbeit durchgeführt wird und in definierten Zeitabständen die Metaboliten Ammoniak und Laktat im Serum gemessen werden, eingesetzt werden (31, 32) (s. Tab. 1 und 4). Beim Gesunden zeigt sich ein deutlicher Laktat- und Ammoniakanstieg, wodurch jedoch eine metabolische Myopathie nicht ausgeschlossen ist. Da die Sensitivität und die Spezifität des ischämischen Arbeitsversuchs niedrig sind, ist er als Diagnoseinstrument allerdings nur bedingt geeignet (33) (s. Tab. 3). Grundsätzlich kommt es durch den ischämischen Arbeitsversuch nicht zu einer Muskelschädigung. Bei Pat. mit Glykogenolyse Typ V

(McArdle) kann der ischämische Arbeitsversuch durch die Ischämie grundsätzlich eine Rhabdomyolyse verursachen. Daher sollte diese Untersuchung abgebrochen werden, wenn der Pat. während des Tests Myalgien verspürt oder Muskelkontraktionen auftreten.

Alternativ kann bei einem entsprechenden Verdacht der Arbeitsversuch ohne Ischämie durchgeführt werden, zumal gezeigt werden konnte, dass der nicht ischämische Arbeitsversuch zu vergleichbaren Resultaten führt (16, 34, 35).

Tabelle 1. Ischämischer Arbeitsversuch* (nach Heuss 1998 (36))

■ Ausgangswerte 1 und 2 (alle Werte jeweils von Laktat und Ammoniak abnehmen) ■ Blutstauung am Oberarm (20 mmHg über systolischem RR) und 1 bis 3 Minuten ischämisch belasten (alle 2 Sekunden kräftiger Faustschluss) ■ Wert 3 sofort nach Beendigung der Belastung abnehmen, anschließend Stauung lösen ■ nach 1 Min. Wert 4, nach 5 Min. Wert 5, nach 10 Min. Wert 6 abnehmen	
$X [\%] = 0,1 \times \Delta \text{NH}_3[\mu\text{mol}] / \Delta \text{Laktat} [\text{mmol}]$ Δ = Maximalwert nach ischämischer Arbeit minus Durchschnittswert vor Belastung	
$0,7 \% \leq X \leq 5,0 \%$	normal
$X > 5,0 \%$	V.a. Störung im Kohlehydratstoffwechsel
$X < 0,7 \%$	V.a. Myoadenylatdeaminasemangel
[ungenügender Anstieg von Laktat (< 4,5 mval/l) <u>und</u> Ammoniak (< 0,7 % des Laktatanstiegs): Testbedingungen nicht optimal, Ergebnis nicht verwertbar]	

*alternativ Variante ohne Blutstauung (nicht ischämisch)

Liquordiagnostik kann erwogen werden, wenn differenzialdiagnostische Hinweise für eine infektiöse oder autoimmune Genese der Myalgien vorliegen. Beispielsweise können autoimmunvermittelte Polyradikulo(neuro)pathien mit deutlichen Muskelschmerzen einhergehen. Typischerweise verursachen vaskulitische Neuropathien, wie z. B. das Bannwarth-Syndrom, ebenfalls Muskelschmerzen. Ursächlich für Myalgien bei Neuropathien ist die Schädigung von Nozizeptoren der Skelettmuskulatur.

3.1.3 Elektromyographie (EMG)

Die EMG-Untersuchung kann differenzialdiagnostisch relevante Hinweise auf eine myotone Erkrankung, eine entzündliche oder degenerative Myopathie oder auch auf eine neurogene Schädigung liefern. Sie darf in ihrer Bedeutung jedoch nicht überschätzt werden, da für einzelne Myopathieentitäten spezifische Befunde nicht existieren. Darüber hinaus ist es möglich, dass gerade bei Muskelerkrankungen mit fokalem Verteilungsmuster auch normale EMG-Befunde (in nicht betroffenen Muskelabschnitten) erhoben werden können.

Bei entzündlichen Muskelerkrankungen lässt sich – korrelierend zur entzündlichen Aktivität – vermehrte pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen, positiven scharfen Wellen oder komplex repetitiven Entladungen zusammen mit myopathischen Veränderungen finden (36-38). Pathologische Spontanaktivität zeigt sich allerdings vor allem bei neurogenen und auch bei anderen aktiven myopathischen Prozessen und ist daher nicht spezifisch für Myositiden (39, 40).

Bei den metabolischen Myopathien können myopathische Veränderungen auftreten, das EMG kann aber auch normal sein (41).

Bei manchen Muskelerkrankungen, beispielsweise bei der Glykogenose Typ V (McArdle), der malignen Hyperthermie und der akuten intermittierenden Porphyrrie, können Muskelkontrakturen auftreten, bei welchen keine Potenziale motorischer Einheiten ableitbar sind (sog. stille Kontraktur) (42).

Bei myotonen Myopathien ist der Nachweis von myotonen Entladungen in der Elektromyographie charakteristisch, je nach Erkrankung begleitet von Zeichen der myopathischen Schädigung.

3.1.4 Bildgebung

An bildgebenden Verfahren stehen das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie der Ultraschall zur Verfügung.

3.1.4.1 Computertomographie

CT sowie Röntgen sind geeignet für das Erkennen intramuskulärer oder faszialer Verkalkungen, von Gaseinschlüssen sowie röntgendichter Strukturen. Von Vorteil ist die kurze Untersuchungsdauer, von Nachteil die Strahlenbelastung, der vergleichsweise schlechte Weichteilkontrast sowie die fehlende Sensitivität bei der Erkennung der meisten Muskelerkrankungen. Die klinischen Indikationen für den Einsatz der CT im Rahmen der Diagnostik von Muskelerkrankungen beschränken sich aufgrund der Nachteile im Wesentlichen auf Pat. mit Kontraindikationen für eine MRT (43).

3.1.4.2 Muskelsonographie

Die Muskelsonographie ist eine nicht invasive Art der bildgebenden Diagnostik, die zur weiterführenden diagnostischen Einordnung diverser neuromuskulärer Erkrankungen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnt. Große Vorteile des Muskelultraschalls sind die schnelle und schmerzlose „Bed-side“-Applikation, fehlende Kontraindikationen ihrer Anwendung sowie eine hohe räumliche Auflösung. So können mögliche zugrunde liegende neurogene oder myogene Pathologien, die als ursächlich für die Beschwerden gesehen werden könnten, anhand veränderter Echogenitäten oder fokaler Atrophien identifiziert werden. Eine hohe Sensitivität ist bei der Detektion von Faszikulationen, beispielsweise im Rahmen benigner Faszikulationen, neurogener Schädigungen bei Radikulopathien und Polyneuropathien oder einer beginnenden Motoneuron-Erkrankung, vorbeschrieben (44, 45). Neben dem Faszikulationsscreening sollte auch die Muskelechogenität im Ultraschall beurteilt werden. Diese wird meist semiquantitativ nach Heckmatt klassifiziert, mit einem minimalen Wert von 1, welcher eine normwertige Muskelechogenität impliziert, und einem maximalen Wert von 4, was auf einen Verlust der Muskelbinnenstruktur, Fibrose oder fettigen Umbau hinweist, sodass keine weitere Abgrenzung zu benachbarten Strukturen, beispielsweise Knochen,

subkutanem Fettgewebe oder benachbarter Muskulatur, möglich ist (44, 46-48). Eine Echogenitätserhöhung selbst lässt keine sichere weitere sonographisch morphologische Einteilung in eine myogene oder eine neurogene Pathologie zu, wobei bei einzelnen Krankheitsbildern spezifische Muster vorbeschrieben sind, beispielsweise bei der Einschlusskörpermyositis (M. flexor digitorum profundus echogener und atropher als der M. flexor carpi ulnaris) oder der Muskeldystrophie Typ Duchenne (49). Die Auswertung der sonographischen Untersuchung ist dennoch weiterhin untersucherabhängig und wird sensitiver mit zunehmender Erfahrung des Anwenders/der Anwenderin (50).

Eine standardisierte Auswertung mittels Grey Scale Analysis durch vorbestehende Bearbeitungsprogramme ist objektiver, hängt jedoch sehr von vordefinierten Einstellungen ab. Alles in allem ist die Muskelsonographie eine gute Screeningmethode und kann in Ergänzung zur Elektrophysiologie wichtige Hinweise liefern. Eine sichere Pathologieerkennung ist hierdurch jedoch nicht gewährleistet.

3.1.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist das Verfahren der Wahl für die qualitative Beurteilung von Skelettmuskel-Pathologien (51-53). Die Untersuchung kann fokal oder auch erweitert (bilaterale oder Ganzkörperdarstellung) erfolgen. Häufig wird zur Abklärung einer Myositis die MRT eingesetzt, die auch bei normalen Muskelenzymen pathologisch verändert sein kann (54). Bei V.a. einer Myositis ist die MRT häufig das bevorzugte bildgebende Verfahren, da es sensitiv ist und Hinweise auf akute und chronische Prozesse gibt. Nicht primär entzündliche Muskelveränderungen können jedoch MRT-Charakteristika aufweisen, die einer Myositis ähneln, und sollten daher in der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Beispiele für diese „Myositis-Mimics“ umfassen Muskeldystrophien, Denervierungen, tiefe Venenthrombosen, die diabetische Myonekrose, Muskelverletzungen, heterotope Ossifikationen und auch Neoplasien (55). An weiterentwickelten MRT-Methoden sind u. a. der Einsatz diffusionsgewichteter Aufnahmen, das Diffusion Tensor Imaging sowie die quantitative Muskel-MRT zu nennen (56-58). Da die Bewertung von MRT-Signaländerungen subjektiv und schwer zu quantifizieren ist, kann als quantitatives Verfahren das sogenannte T2-Mapping zum Einsatz kommen, bei dem eine automatische Deep-Learning-Methode die Analyse unterstützen kann (59). So können zusätzlich zu innovativen MRT-Techniken KI-Anwendungen in Zukunft bei der Diagnose von Myositiden und ihren Differenzialdiagnosen helfen.

Trotz der Sensitivität der MRT für das Erkennen eines pathologischen Muskelsignals ist das Stellen einer spezifischen Diagnose, basierend hierauf, regelmäßig nicht möglich, da es eine Überlappung von bildgebenden Befunden bei verschiedenen Muskelerkrankungen gibt. Daher ist eine Korrelation mit klinischen und laborchemischen wie auch humangenetischen Befunden sowie ggf. einer bioptischen Diagnostik erforderlich.

Hilfreich kann die bildgebende Diagnostik bei der Festlegung einer repräsentativen Biopsiestelle, z. B. in stark atrophischen Muskeln, sein oder bei Vorliegen einer Myositis mit fokaler Manifestation (53, 60).

Bis auf sehr wenige Ausnahmen kann mit den modernen o.g. MRT-Sequenzen eine Schädigung der Muskulatur inklusive eines Entzündungsnachweises auch ohne Kontrastmittel erfolgreich nachgewiesen werden (58).

3.1.5 Muskelbiopsie – Indikation bei Myalgien

Eine Muskelbiopsie ist ein invasiver Eingriff und sollte, bei ausreichender Evidenz für das Vorliegen einer Myopathie, regelhaft erst nach Ausschöpfung alternativer nicht invasiver Diagnoseverfahren zur Anwendung kommen. Entsprechend nimmt mit der zunehmend breiten Verfügbarkeit genetischer Hochdurchsatzverfahren (61) der Stellenwert der Muskelbiopsie in der Differenzialdiagnostik von Myopathien im Allgemeinen und Myalgien im Speziellen ab. Dennoch kommt der Muskelbiopsie in ausgewählten Indikationen weiterhin eine herausragende Bedeutung zu, beispielhaft unter anderem bei der Einordnung diagnostisch unklarer Muskelerkrankungen, dem Verdacht auf entzündliche Myopathien oder auch der weiterführenden Einordnung genetischer Sequenzvarianten unklarer Signifikanz. In diesem Zusammenhang sei für weiterführende Informationen auch auf die DGN-Leitlinie „Diagnostik von Myopathien“ verwiesen (62).

Generell sollte nur bei ausreichender Evidenz für das Vorliegen einer Myopathie eine Muskelbiopsie durchgeführt werden. Eine solche Evidenz ist gegeben, wenn extramuskuläre Ursachen für Myalgien ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich sind oder wenn klinische Hinweise auf eine Myopathie vorliegen. Bei Myopathien mit einem charakteristischen klinischen Erscheinungsbild, die mit Myalgien assoziiert sein können (z. B. Gliedergürtel-Syndrom, Glykogenose), sollte primär eine genetische Hochdurchsatzuntersuchung angestrebt werden, präferenziell ein Whole Exome Sequencing (WES). Repeat-Expansionen oder Repeat-Kondensationen (fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, myotone Dystrophie Typ 1 und Typ2/PROMM) können mit aktuellen WES-Routineverfahren nicht nachgewiesen werden. Dementsprechend ist hier weiterhin eine Einzelgenanalyse angezeigt. Wenn molekulargenetische Befunde nicht konklusiv sind oder sich genetische Varianten unklarer Signifikanz ergeben, kann eine Muskelbiopsie zur weiteren Abklärung sinnvoll sein.

Bei unklaren Myopathien wird in der Regel primär eine Muskelbiopsie durchgeführt.

Bei entzündlichen Myopathien ermöglicht die Muskelbiopsie in Ergänzung zur Bestimmung Myositis-spezifischer bzw. Myositis-assoziiierter Antikörper (63) häufig eine klare Zuordnung zu bestimmten Subtypen mit Implikationen auf die Therapie (siehe Tabelle 3). Bei dringendem Verdacht auf eine inflammatorische Myopathie ohne Antikörpernachweis sollte eine Muskelbiopsie möglichst vor Beginn einer immunmodulierenden Therapie angestrebt werden.

Zur Aussagekraft einer Muskelbiopsie bei Pat. mit Myalgien fanden Filosto et al. (64) in einer retrospektiven Untersuchung an 240 Pat., dass bei Vorliegen eines unauffälligen neurologischen Befundes die Wahrscheinlichkeit für eine histologisch spezifische Myopathie lediglich 2 % beträgt. Erst ab einem mindestens 7-fach erhöhten CK-Wert war eine Muskelbiopsie bei diesen Pat. im Hinblick auf einen Informationsgewinn erfolversprechend. Eine 2017 erschienene prospektive Observationsstudie von Te Riele et al. (2) an 187 Pat. mit Myalgien und Belastungsintoleranz als prädominante Symptome ergab, dass eine Erhöhung der CK über mehr als das 5-Fache, eine positive

Familienanamnese für eine Myopathie (oder ähnliche Symptome in der Familie) und eine Muskelschwäche (okulär oder in mehr als einem extraokulären Muskel) signifikant zu einem spezifischen oder eine Myopathie unterstützenden Ergebnis einer Muskelbiopsie beitragen. Auch ein „myopathisches EMG“ bei Pat. mit CK-Werten über dem 2-Fachen der Norm erhöht laut dieser Studie die Wahrscheinlichkeit einer abnormen Muskelbiopsie. Und in Bezug auf die Diagnostik einer Myositis war die Muskelbiopsie bei 71 untersuchten Fällen mit Myalgie nur diagnostisch, wenn eine erhöhte CK und ein pathologisches EMG vorlagen (65). Ähnliche Ergebnisse werden auch in anderen Studien berichtet (66). Te Riele et al. schlagen auf Basis der vorgenannten Aspekte einen diagnostischen Algorithmus für die Abklärung von Pat. mit Myalgien vor (2). Zudem ist 2013 durch eine Arbeitsgruppe der European Federation of Neurological Societies ein systematischer Review mit entsprechenden Empfehlungen erschienen (1). Einschränkend ist anzumerken, dass die vorgenannten Algorithmen die rezenten Entwicklungen in der genetischen Diagnostik nur unzureichend berücksichtigen und aktuellere Arbeiten gegenwärtig nicht vorliegen. Entsprechend ist eine individuelle Anpassung des Vorgehens angezeigt.

Eine obligate Indikation zur Muskelbiopsie besteht bei Verdacht auf das Vorliegen nicht anders zu diagnostizierender Myopathien wie z. B. der inflammatorischen Myopathien (Myositiden) (67). Der Biopsieort richtet sich nach dem Verteilungstyp entsprechend klinischer, neurophysiologischer und bildmorphologischer Parameter. Prinzipiell sollte die Biopsie bei einem akuten bzw. subakuten Krankheitsverlauf aus einem möglichst deutlich betroffenen Muskel erfolgen. Bei chronischen Myopathien mit langem Krankheitsverlauf sollte ein nicht zu stark betroffener Muskel biopsiert werden, da die diagnostische Aussagekraft im fortgeschrittenen Stadium mit liposklerotischem Umbau stark eingeschränkt ist. Zur Eingrenzung des Biopsieorts können apparative Untersuchungen (Bildgebung, EMG) helfen, wobei eine EMG-Untersuchung des zu biopsierenden Muskels vermieden werden sollte (68). Bei Erwachsenen ist generell eine offene Biopsie zu bevorzugen, um ausreichend sowie gut untersuchbares Gewebe zu gewinnen. Voraussetzung für aussagekräftige Untersuchungen ist eine sachgerechte Aufarbeitung des Biopsats.

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

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

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

Tabelle 2. Aufbereitung von Muskelbiopsien (modifiziert nach Bayas und Gold 2003 (69))

Fixierung	Aufbereitung	Verwendung
<i>unfixiertes Gewebe</i>	Schockgefrieren des (aufgeblockten) Muskels in Isopentan (vorgekühlt in flüssigem Stickstoff), anschließend bei –80 °C Kryokonservierung	histologische Verfahren → u. a. HE-, PAS-, modifizierte Trichrom-Färbung enzymhistochemische Verfahren → u. a. NADH-Tetrazolium-Reduktase, alkalische Phosphatase, Myophosphorylase, Phosphofruktokinase, Myoadenylatdeaminase immunmorphologische Verfahren → u. a. Dystrophinimmunfärbungen biochemische Untersuchungen → z. B. Westernblot DNA-Analyse RNA-Analyse Proteindiagnostik
<i>Fixierung mit gepuffertem Glutaraldehyd</i>	Plastikeinbettung	Semidünnschnitte Elektronenmikroskopie
<i>Fixierung mit Formalin (fakultativ bei ausreichendem Gewebe)</i>	Einbettung in Paraffin	Verdacht auf Amyloidose Vaskulitis (auch an unfixiertem Gewebe möglich) DNA-Analyse erschwert

3.2 Differenzialdiagnostik bei Myalgien

3.2.1 Immunvermittelte Myopathien

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

Weltweit gesehen, sind bakterielle Myositiden die häufigsten entzündlichen Muskelerkrankungen, in der Regel durch Staphylokokken verursacht und sehr schmerzhaft.

Zu den autoimmunvermittelten Myositiden (AIM) werden 1) die adulte und juvenile Dermatomyositis (DM, jDM), 2a) das Anti-Synthetase-Syndrom (ASyS/ASS), 2b) die Overlap-Myositis (OM: Myositiden

im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen), 3) die immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM), 4) die Polymyositis und 5) die Einschlusskörpermyositis (IBM) gezählt (63, 69-72).

Myalgien stellen neben dem Leitsymptom einer proximalen Muskelschwäche ein häufiges Symptom der AIM dar. In einer 2010 durchgeführten randomisierten Studie wurden bei 81 % der Pat. im frühen Stadium Myalgien erhoben, wobei die Einschlusskörpermyositis ausgeschlossen ist (73). Insgesamt ist die Datenlage zu Myalgien bei idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) in der Literatur limitiert (74).

Tabelle 3. Entzündliche Myopathien mit Myalgien

Erreger-assoziierte Myositiden	<i>Virusinfektionen</i>	virale nekrotisierende Myopathien (vorwiegend im Kindesalter mit in der Regel guter Prognose)
		Bornholm-Erkrankung (Coxsackie-B5-Virus)
	<i>bakterielle Myositiden</i>	in der Regel Staphylokokken, sehr schmerzhaft
		Borrelienmyositis (evtl. Anzüchtung von <i>Borrelia burgd.</i> im Muskelgewebe möglich)
	<i>Parasiteninfektionen</i>	z. B. Trichinose
immunogene Myositiden		adulte und juvenile Dermatomyositis
		Anti-Synthetase-Syndrom (ASyS/ASS) und Overlap-Myositis (OM, Myositiden im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen)
		immunvermittelte nekrotisierende Myositis (IMNM) (75)
		Polymyositis (PM)
andere		z. B. mikroskopische Polyangiitis (MPA) isoliert oder bei systemischer Vaskulitis
		eosinophile Faszitis/Myositis, fokal/diffus (76)
		fokale Myositis (77)
		granulomatöse Myositis, primär/sekundär, z. B. Sarkoidose-assoziierte Myositis

3.2.2 Metabolische Myopathien

Metabolische Myopathien sind eine heterogene Gruppe genetisch determinierter Erkrankungen. In der Diagnostik nimmt die genetische Testung einen immer größeren Stellenwert ein.

Pat. mit metabolischen Myopathien und dem Leitsymptom Muskelschmerz klagen über belastungsabhängige muskeltäterähnliche Schmerzen, Muskelschwäche und -steifheit, die sich je nach Art der Belastung in jedem Skelettmuskel auslösen lassen (z. B. Muskelkater in der Kaumuskulatur nach Verzehr von zähem Fleisch). Bei stärkerer Belastung können Rhabdomyolysen und eine Myoglobininurie auftreten. Oft können durch Fasten Symptome provoziert werden. Zugrunde liegen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, im Fettsäuremetabolismus oder des Purinstoffwechsels (s. Tabelle 4).

Die McArdle-Erkrankung (Glykogenose Typ V) ist die häufigste metabolische Myopathie mit Störung des Kohlehydratstoffwechsels, bedingt durch pathogene genetische Varianten auf beiden Allelen des PYGM-Gens. Symptome entwickeln sich gewöhnlich im Kindesalter, eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter ist jedoch ebenso möglich. Klinisches Leitsymptom sind belastungsabhängige schmerzhafte (elektrisch stille) Kontrakturen. Die Serum-CK ist gewöhnlich erhöht, auch nach längeren Ruhephasen. Der Laktat-Ischämie-Test (Tabelle 1) zeigt einen fehlenden belastungsabhängigen Laktatanstieg, im Gegensatz zu einer normalen oder gesteigerten Ammoniakproduktion. Durch den Test kann es jedoch zu schmerzhaften transienten Muskelkontrakturen und grundsätzlich zur Rhabdomyolyse kommen, ferner sind falsch positive und falsch negative Ergebnisse möglich, weswegen der Test seltener zum Einsatz kommt und alternativ der Arbeitsversuch ohne Ischämie durchgeführt werden sollte, zumal gezeigt werden konnte, dass der nicht ischämische Arbeitsversuch zu vergleichbaren Resultaten führt (vgl. 3.1.2). Eine körperliche Belastung zur Auslösung des sog. Second-wind-Phänomens kann diagnostisch nützlich sein. Hierbei kommt es nach einer kurzen Ruhephase zu einer Rückbildung der Schmerzen und Zunahme der Muskelkraft ohne Wiederkehr der Symptome bei weiterer Belastung.

Der McArdle-Erkrankung vergleichbare Symptome entwickeln Pat. mit einem Mangel an Phosphofruktokinase (Glykogenose Typ VII, M. Tarui). Im Unterschied zum Second-wind-Phänomen bei der McArdle-Erkrankung kann hier allerdings Glukose zur Verschlechterung der Belastungsintoleranz führen („Out-of-wind“-Phänomen) (78).

Der Morbus Pompe ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Glykogenstoffwechselstörung (Glykogenose Typ II), der eine unzureichende oder fehlende Aktivität des Enzyms saure α -Glukosidase (GAA) aufgrund von biallelischen pathogenen genetischen Varianten des GAA-Gens (17q25) zugrunde liegt. Die abnorme Ablagerung von Glykogen in Lysosomen führt zu deren Ruptur und u. a. zur Autophagie von Muskelfasern. Je nach Restaktivität des Enzyms ist das klinische Erscheinungsbild variabel. Bei adulten Pat. stehen zu Beginn der Erkrankung häufig Belastungsintoleranz, Myalgien und Muskelkrämpfe im Vordergrund, im Verlauf kommt es zu einer progredienten Muskelschwäche und zu respiratorischer Insuffizienz (79). Die Diagnose wird mittels Enzymdiagnostik aus Leukozyten (Trockenblut) oder Fibroblasten und Genetik gestellt. Eine Muskelbiopsie ist in der Regel nicht erforderlich. Zur kausalen Therapie mittels Enzymersatz sind zwischenzeitlich mehrere Präparate (Alglucosidase alfa, Avalglucosidase alfa, Cipaglucosidase alfa/Miglustat) zugelassen und verfügbar.

Vor dem Hintergrund der Therapierelevanz sollte die Indikation zur Trockenblut-Testung und ggf. genetischen Diagnostik niedrigschwellig gestellt werden.

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

Das Leitsymptom eines Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)-Mangels ist die rezidivierende Rhabdomyolyse (80), welche nicht nur durch Belastung, sondern auch durch eine Reihe anderer Faktoren (Fasten, Infektionen, Medikamente, Kälte) ausgelöst werden kann (81). Belastungsabhängige Muskelschmerzen sind nicht so ausgeprägt wie bei den oben genannten Glykogenosen und treten zumeist im Anschluss an Muskelarbeit auf (81, 82). Diagnostisch findet sich im nicht ungefährlichen und daher im Wesentlichen nicht mehr eingesetzten Hungerversuch eine verminderte Produktion von Ketonkörpern. Zur Diagnosesicherung kann zunächst die Tandem-Massenspektrometrie der Acylcarnitine im Serum oder Plasma durchgeführt werden, gefolgt von einer genetischen Diagnostik. Bei unklaren Befunden kann die Messung der CPT-II-Enzymaktivität in frisch gewonnenen Lymphozyten, in einer Muskelbiopsie oder kultivierten Hautfibroblasten erfolgen. Myopathologisch zeigt sich, abgesehen von einer wechselnd ausgeprägten intermyofibrillären Lipidspeicherung, kein spezifischer Befund.

Der Myoadenylatdeaminase-(MAD-)-Mangel dürfte die häufigste Ursache für eine metabolische Myopathie sein. Leitbefund ist die innervationsabhängige Versteifung der Skelettmuskulatur. Ein homozygoter genetischer Defekt der MAD liegt in der Gesamtbevölkerung vergleichsweise häufig vor, wobei ein relevanter Teil der Betroffenen kaum oder keine Symptome entwickelt (83). Vor diesem Hintergrund wird die pathophysiologische Wertigkeit des MAD-Mangels von einigen Autorinnen/Autoren kritisch diskutiert (84).

Tabelle 4. Metabolische Myopathien mit Myalgien bzw. Muskelkrämpfen (modifiziert nach Kyriakides et al. 2013 (1))

<i>Störungen des Kohlehydratstoffwechsels</i>	Glykogenose Typ II (Pompe) → saure α -Glukosidase
	Glykogenose Typ III (a, c, d) (Cori-Forbes) → Debranching-Enzym
	Glykogenose Typ V (McArdle) → Myophosphorylase
	Glykogenose Typ VII (Tarui) → Phosphofruktokinase
	Glykogenose Typ VIII → Phosphorylase-b-Kinase
	Glykogenose Typ IX → Phosphoglyceratkinase

	Glykogenose Typ X → Phosphoglyceratmutase Glykogenose Typ XI → Laktatdehydrogenase Phosphohexoseisomerase-Mangel Aldolase-B-Mangel
<i>Störungen des Purinstoffwechsels</i>	Myoadenylatdeaminase-(MAD-)Mangel
<i>Störungen des Fettsäurestoffwechsels</i>	Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel (CPT I, CPT II) primärer Carnitin-Mangel Sehr-langkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

3.2.3 Mitochondriopathien

Die primären Mitochondriopathien stellen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, deren gemeinsames Merkmal Defekte in der oxidativen Phosphorylierung sind. In ihrer Gesamtheit handelt es sich bei den Mitochondriopathien um eine der häufigsten Gruppen erblicher Erkrankungen. Die zentrale Rolle der Mitochondrien in der zellulären Energieproduktion bedingt, dass bei Auftreten einer mitochondrialen Dysfunktion eine Vielzahl klinischer Symptome und Organmanifestationen möglich ist. Aufgrund des hohen Energiebedarfs der Muskulatur stellen mitochondriale Myopathien eine der häufigsten Manifestationen von Mitochondriopathien im Erwachsenenalter dar (85). Neben einer bei einem Teil der Betroffenen auftretenden Muskelschwäche (am häufigsten als progressive externe Ophthalmoplegie, PEO) manifestieren sich mitochondriale Myopathien häufig als muskuläre Belastungsintoleranz mit begleitenden Myalgien (86). Dementsprechend stellt der (chronische) Muskelschmerz ein relevantes und häufiges klinisches Symptom bei Pat. mit mitochondrialen Myopathien dar (87-89). Obwohl mitochondriale Myopathien durch einen überwiegend muskulären Phänotyp definiert sind, finden sich häufig auch extramuskuläre Manifestationen (90).

Aufgrund der heterogenen klinischen Präsentation mit zum Teil primär unspezifischen Symptomen erfordern Mitochondriopathien im Allgemeinen und mitochondriale Myopathien im Besonderen eine sorgfältige Differenzialdiagnostik. Ein unauffälliger neurologischer Untersuchungsbefund schließt eine mitochondriale Myopathie ebenso wenig aus wie eine unauffällige Elektromyographie (91). Die Biomarker FGF21 und GDF15 können den Verdacht auf eine Mitochondriopathie erhärten, sind aber nicht sensitiv und spezifisch genug, um eine sichere Diagnose zu stellen (92). Auch ein erhöhtes Ruhelaktat oder ein unphysiologischer Laktatanstieg im aeroben Fahrradtest sind verdächtig für das Vorliegen einer primären Mitochondriopathie (93, 94). Die genetischen Grundlagen sind komplex und umfassen sowohl Defekte der mitochondrialen DNA (mtDNA) als auch pathogene Veränderungen nukleär kodierter Bestandteile der Mitochondrien. Bei Veränderungen der mtDNA zeigen sich zudem häufig gewebespezifische Unterschiede in der Fraktion der Mitochondrien mit pathogenen mtDNA-

Varianten (gewebespezifischer Grad der Heteroplasmie) (95). Daher sollte auch nach unauffälliger genetischer Diagnostik aus dem peripheren Blut bei weiter bestehendem klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer mitochondrialen Myopathie eine Muskelbiopsie unbedingt in Erwägung gezogen werden.

Gegenwärtig gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie für Pat. mit mitochondrialen Myopathien. Daher beschränkt sich die Behandlung mitochondrialer Myopathien bisher auf unterstützende physiotherapeutische Maßnahmen. Hier zeigt eine zunehmende Anzahl von Studien eine gute Sicherheit und Wirksamkeit von strukturierten Trainingsprogrammen (96). Des Weiteren sei für weiterführende Informationen auf die DGN-Leitlinie „Mitochondriale Erkrankungen“ verwiesen (97).

3.2.4 Degenerative Myopathien

Degenerative Myopathien sind hereditäre Erkrankungen, bei denen ein genetischer Defekt zu einer progredienten Schädigung von Muskelfasern und zu bindegewebigem Umbau der Muskulatur führt. Zu den häufigsten zählen die Duchenne'sche (DMD, fehlende Expression von Dystrophin) und die Becker'sche (BMD, Expression eines verkürzten Dystrophins) Muskeldystrophie. Bei einer Duchenne'schen Muskeldystrophie findet man in ca. 1/3 der Fälle, vorwiegend im Kindesalter, Wadenschmerzen, die später in den Hintergrund treten. Bei der Becker'schen Muskeldystrophie gibt es je nach Art der Mutation eine große Variabilität an klinischen Phänotypen, bei milden Fällen können Paresen und Atrophien gering und die Myalgie deutlicher ausgeprägt sein (98).

Ähnliches gilt für bestimmte Formen der fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (sogenannter inflammatorischer Typ der FSH-Muskeldystrophie) mit überwiegend Schmerzen in der Nacken- und Schulterregion (50 %) (99) und Myopathien aus dem Formenkreis der Gliedergürteldystrophien, insbesondere für den inflammatorischen Typ der Limb Girdle Muscular Dystrophy Typ IIb auf dem Boden eines Dysferlinmangels.

3.2.5 Myotonien

Der Begriff Myotonie bezeichnet die verzögerte Erschlaffung der Muskulatur nach einer kräftigen Kontraktion oder nach Perkussion. Grundsätzlich kann zwischen den dystrophen und den nicht dystrophen Myotonien unterschieden werden. Zu den nicht dystrophen Myotonien gehören die Myotonia congenita (Becker/Thomsen), die Kalium-sensitive Myotonie und die Paramyotonia congenita.

Bei den nicht dystrophen Myotonien handelt es sich um Ionenkanalerkrankungen, das klinische Bild wird vor allem durch die (intermittierende) Muskelsteifigkeit dominiert. Muskelschmerzen werden oft im Zusammenhang mit Myotonie berichtet und treten bei 15–56 % der Pat. auf (100, 101). Myalgien können bei Pat. mit nicht dystrophen Myotonien vorkommen, meist sind diese im Bereich der proximalen Extremitäten und im Bereich der Rumpfmuskulatur lokalisiert (14, 102).

Zu den multisystemischen dystrophen myotonen Myopathien gehören die autosomal dominant vererbte myotone Dystrophie Typ 1 (DM1; syn.: Curschmann-Steinert-Erkrankung) und die proximale

myotone Myopathie (DM2/PROMM) (103). Bei DM1 sind distal betonte Paresen der oberen Extremitäten und proximal betonte Paresen der unteren Extremitäten sowie eine oft ausgeprägte Myotonie typisch. Wenn Patienten mit DM1 Schmerzen berichten, handelt es sich öfter um muskuloskelettale oder neuropathische Schmerzen als um Myalgien (104).

Bei DM2/PROMM finden sich zumeist proximal betonte Paresen mit meist milder ausgeprägter Myotonie. Die Myalgien sind bei DM2/PROMM charakteristisch und treten bei 40–50 % der Pat. auf (105). Sie treten vorwiegend während oder nach körperlicher Aktivität auf, manche Pat. berichten aber auch von Ruheschmerzen (106). Lokalisiert werden die Schmerzen vor allem in den Bereichen der Oberschenkel-, der Waden- und der Rücken- sowie auch der Armmuskulatur (107). Der Schmerzcharakter wird als stechend-brennend, dumpf oder als oberflächliche Missempfindung beschrieben, die meisten Pat. können verschiedene, gut charakterisierte Schmerzmanifestationen beschreiben. Bei einigen Pat. besteht eine starke Druckdolenz und Klopfschmerzhaftigkeit der Muskulatur (108) (109).

Zur Behandlung von Myalgien bei Myotonien kommt einerseits das Klasse-IIb-Antiarrhythmikum Mexiletin infrage (110), vor dessen Einsatz eine kardiologische Abklärung stattfinden muss. Weiterhin kann auch ein Versuch mit Lamotrigin (11) oder Acetazolamid (13) erwogen werden.

3.2.6 Myalgien mit/ohne myopathische Veränderungen bei endokrinologischen Erkrankungen

Verschiedene endokrinologische Erkrankungen können Einfluss auf den Muskel haben und zu Myalgien führen. Bei Verdacht auf Myalgien aufgrund einer endokrinologischen Erkrankung stehen zunächst die internistische Anamnese, die klinische Untersuchung und die Abklärung durch Zusatzuntersuchungen im Vordergrund.

Erkrankungen des Schilddrüsenstoffwechsels

Die häufigsten endokrinologischen Störungen mit Affektion des Muskels betreffen die Schilddrüse. Schilddrüsenhormone haben regulatorische Funktion und Einfluss auf den Protein-, Lipid- und Kohlehydratstoffwechsel und auf die Mitochondrienfunktion des Muskels. Eine Hypothyreose kann weitreichende Veränderungen des Muskelmetabolismus verursachen (111, 112).

Bei 30–80 % der Pat. mit einer symptomatischen Hypothyreose treten neuromuskuläre Symptome auf (113), unter diesen meist proximale Paresen, muskuläre Fatigue und Myalgien, aber auch Polyneuropathien (114). Weiterhin sind auch Rhabdomyolysen bei einer Hypothyreose beschrieben (115). Bei der Hypothyreose kann die Kreatinphosphokinase (CK) normal, aber auch deutlich erhöht sein. Ein Zusammenhang zwischen Muskelschmerzen und erhöhter CK bei Hypothyreosen wird vermutet (116). Zur Diagnostik sollten neben TSH auch die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 bestimmt werden. Selten kann es zum Hoffman-Syndrom kommen, einer Muskel-Pseudohypertrophie bei lang anhaltender Hypothyreose, welche mit schmerzhaften Myotonien einhergehen kann (117).

Auch eine Hyperthyreose kann Paresen und Myalgien, jedoch seltener Muskelkrämpfe verursachen. Hierbei kommt es klassischerweise zu einer rascher auftretenden Muskelschwäche; auch ein bulbärer Befall und eine Beteiligung der Atemmuskulatur sind beschrieben (118).

Erkrankungen der Nebenschilddrüsen

Ein Exzess an Parathormon führt zu einer Hyperkalzämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie. Einerseits können Hyperkalzämie und Magnesiummangel Paresen, Myalgien und muskuläre Fatigue verursachen (119, 120), andererseits scheint auch das Parathormon selbst Einfluss auf den Muskelmetabolismus zu haben (121).

Auch beim sekundären Hyperparathyreoidismus sind Myalgien und Paresen beschrieben (122, 123).

Eine durch einen Mangel an Parathormon verursachte Hypokalzämie kann selten zu einer teils schmerzhaften Tetanieneigung führen (124).

Erkrankungen der Nebennieren

Bei den Störungen der Nebennieren stehen erhöhte oder erniedrigte Cortisolspiegel als Ursache von Myopathien im Vordergrund (125). Ein Hypercortisolismus kann durch eine exogene Steroidzufuhr (iatrogen oder im Rahmen von Lifestyle-Gewohnheiten, dazu siehe auch unter Punkt „Toxische Myopathien“) entstehen. Endogen können Hypophysenadenome, Tumore der Nebennieren oder eine ektope (paraneoplastische) ACTH-Produktion zu einem Kortikosteroidexzess führen. Klinisch äußert sich dies mit einer proximalen beinbetonten Muskelschwäche, teils mit Atrophien der proximalen Beinmuskulatur neben den anderen Symptomen eines Cushing-Syndroms (126). Die Ätiologie der Myopathie ist nicht abschließend geklärt (127). Normalerweise ist die CK nicht erhöht, ferner finden sich nur selten Myalgien (128). Neben einer ausführlichen Medikamenten- und Supplementenanamnese sind diagnostisch die Bestimmung des basalen Cortisolspiegels, ein Dexamethason-Test und die Bestimmung des freien Cortisols im Urin nötig. Im zweiten Schritt sollten ein CRH-Test und, bei Verdacht auf eine ektope Produktion, die Bestimmung von Lipotropin (LPH) als möglicher Tumormarker (129) erfolgen.

Bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz können proximale Myalgien und Fatigue im Vordergrund der Beschwerden stehen, welche wahrscheinlich sekundär durch die assoziierte Hyperkaliämie und Hyponatriämie entstehen (130). Diagnostisch sind hierbei das basale Serumcortisol und das Ansprechen auf ACTH zu bestimmen.

3.2.7 Polymyalgia rheumatica

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist ein ätiologisch unklares Krankheitsbild überwiegend älterer Menschen mit einer deutlichen Bevorzugung von Frauen. Pathogenetisch wird eine enge Verwandtschaft zur Riesenzellarteriitis (RZA) angenommen. Kopfschmerzen bzw. Augensymptome sind als Hinweis auf eine assoziierte Arteriitis temporalis zu werten und sollten zur notfallmäßigen Abklärung dieser Form einer Großgefäßvaskulitis (131) führen.

Das klinische Bild einer PMR wird bestimmt durch Schmerzen mit entzündlichem Charakter, Steifigkeit und Bewegungseinschränkung muskulären Ursprungs im Bereich des Nackens und bilateral im

Schulter- und/oder Beckengürtelbereich, meist verbunden mit beeinträchtigtem Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, subfebrilen Temperaturen und dem Nachweis von Entzündungsparametern. Hervorragend schnelles und gutes Ansprechen auf Glukokortikoide ist typisch.

Bisher existieren keine international anerkannten klinischen Diagnosekriterien. Von der European League Against Rheumatism (EULAR) in Zusammenarbeit mit dem American College of Rheumatology (ACR) wurden 2012 vorläufige Klassifikationskriterien für die PMR entwickelt („EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica“) (132) (Tab. 5).

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

Tabelle 5. Provisorische 2012 ACR-EULAR-Klassifikationskriterien für die Polymyalgia rheumatica nach DeJaco et al. (132–134)

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

Ein Pat. ≥ 50 Jahre mit Polymyalgie-Syndrom wird dann als PMR klassifiziert, wenn *zumindest 4 von 6 Punkten oder #zumindest 5 von 8 Punkten erreicht werden. Ein Punktwert von ≥ 4 weist eine Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 78 % auf, ein Wert von ≥ 5 hat eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 81 %.

RF = Rheumafaktor; ACPA = antizyklisch zitruillierte Peptid-Antikörper

Laborchemisch fehlen spezifische Veränderungen. Typisch sind jedoch ausgeprägte Akute-Phase-Veränderungen (Erhöhung von C-reaktivem Protein = CRP, alpha-1- und alpha-2-Globulinen sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit). Der sensitivste Laborparameter ist das C-reaktive Protein (CRP). Es gibt jedoch selten Fälle von PMR ohne CRP-Erhöhung. Charakteristischerweise sind die Muskelenzyme einschließlich der CK im Serum normal. Standardmäßig sollte eine Gelenkulterschalluntersuchung zum Nachweis einer Bursitis subdeltoidea, einer Bizepssehnen-Tenosynovitis und/oder einer Synovitis der Glenohumeralgelenke erfolgen.

Elektromyographisch findet sich typischerweise ein Normalbefund, was ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum Spektrum der IIM darstellt. Sofern kein Normalbefund registriert wird, ist weitere Diagnostik erforderlich (CK, ggf. Muskelbiopsie). Histologisch fällt die Muskelbiopsie bei der Polymyalgia rheumatica normal aus und sollte deshalb nicht durchgeführt werden. Zur Sicherung einer assoziierten RZA empfiehlt sich zunächst eine Gefäß-Doppler-Untersuchung oder ggf. eine Biopsie der A. temporalis (TAB). Die Evidenz, dass die Ultraschalluntersuchung die TAB ersetzen kann, ist gering (133). Mehr als ein Fünftel der reinen PMR-Pat. weisen Ultraschallbefunde auf, die mit einer subklinischen RZA übereinstimmen (134). Bei PMR mit subklinischer RZA zeigte sich dabei ein vorherrschendes extrakranielles Großgefäßmuster der vaskulitischen Beteiligung im Vergleich zur klassischen RZA (134). Daher kann bei Pat. mit PMR eine Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße (Arteria temporalis, Arteria carotis communis, A. subclavia, A. axillaris) zur Suche nach einem für die RZA typischen Halo-Zeichen erfolgen.

Ein negatives biptisches Ergebnis wiederum schließt die RZA nicht aus (segmentaler multilokulärer Gefäßbefall). Die Gefäßbiopsie ist zwingend, wenn die klinischen Kriterien nicht eindeutig positiv ausfallen. Dabei erhöht die Lokalisationsbestimmung mittels diagnostischen Ultraschalls der Temporalarterie die Sensitivität der Biopsie für die RZA nicht (135), sodass diese grundsätzlich nicht indiziert ist.

Eine PMR tritt häufig in Assoziation mit einer Spätmanifestation einer rheumatoiden Arthritis (LORA, Late Onset Rheumatoide Arthritis) auf. Unter einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann ebenfalls eine Polymyalgia rheumatica als Nebenwirkung auftreten (136).

3.2.8 Myofaszielles Schmerzsyndrom und Fibromyalgie-Syndrom

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

Das myofaszielle Schmerzsyndrom (MFS) ist klinisch definiert durch sogenannte *Triggerpunkte*, welche folgende Charakteristika besitzen: (1) eine lokale schmerzhaft Druckempfindlichkeit, hierbei die größte lokale schmerzhaft Druckempfindlichkeit in einer sogenannten *taut band*, einem gestrafften und damit verkürzten Muskelbündel, (2) die sogenannte *twitch response* (sichtbare lokale Zuckungen des Muskels bei Palpation) sowie (3) den fortgeleiteten Schmerz bei Palpation des Triggerpunkts.

Man unterscheidet zwischen einem primären und einem sekundären myofasziellen Schmerzsyndrom. Das primäre MFS wird ausgelöst durch Überlastungen der Muskulatur (wahrscheinlich Mikrotraumata). Die Entstehung des sekundären MFS ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Die Diagnosestellung erfolgt rein klinisch, das Therapiekonzept ist multimodal (137).

Das FMS ist ein klinischer Symptomenkomplex, dessen Ätiologie und Pathogenese bisher nur lückenhaft geklärt sind (138). Er besteht aus chronischen multilokulären Schmerzen im Bewegungsapparat, vorzugsweise im Bereich der Muskulatur und der Sehnenansätze, multiplen autonomen Funktionsstörungen sowie psychischen Komorbiditäten.

Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology ACR 2010 (139, 140) sowie die deutsche S3-Leitlinie (141) fordern das Vorhandensein von chronischen Schmerzen in der linken und der rechten Körperhälfte, oberhalb und unterhalb der Taille und im Bereich des Achsenskeletts sowie von assoziierten Symptomen. Die Hauptsymptome des FMS sind chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen, Schlafstörungen bzw. nicht erholsamer Schlaf und Müdigkeit bzw. Erschöpfungsneigung (körperlich und/oder geistig). Die neuen diagnostischen Kriterien ersetzen den klinischen Befund der Tenderness bei Daumenpalpation durch die Symptome körperliche und/oder geistige Erschöpfungsneigung (z. B. Konzentrationsstörungen) und nicht erholsamer Schlaf. Der Symptomenkomplex bedarf einer eingehenden internistischen und neurologischen Differenzialdiagnostik. Biomarker für das FMS existieren noch nicht (142). Zeichen der zentralen Sensibilisierung (143) und auch der pathologischen Struktur und Funktion von peripheren Nozizeptoren finden sich bei Subgruppen des FMS und können nicht diagnostisch verwertet werden. Ein sekundäres FMS ist bei internistischen, aber auch bei neurologischen und hier insbesondere bei neuromuskulären Erkrankungen möglich (144, 145). Bei auffälligen Befunden (Paresen, Atrophien, CK-Erhöhung) sollte insbesondere an eine metabolische Myopathie gedacht werden. Aus psychiatrischer Sicht sind die Differenzialdiagnosen somatoformer Schmerzstörungen und Depression relevant.

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

Medikamente und exogene Substanzen wie Alkohol oder Heroin können eine Bandbreite an Muskelbeschwerden auslösen, die von Myalgien, CK-Erhöhrungen, Muskelschwäche und Myoglobulinurie bis hin zur Rhabdomyolyse reichen. Die Symptome sind oft reversibel nach Beendigung der Exposition, können aber bei erneuter Exposition wieder auftreten. Tabelle 6a listet die Substanzen nach ihrem zugrunde liegenden Schädigungsmechanismus auf (146-148).

Cholesterinsenker

Am häufigsten treten unerwünschte Wirkungen am Muskel durch Statine auf. Sie reichen von asymptomatischen CK-Erhöhrungen über Myalgien und toxische Myopathien bis hin zu immunvermittelten Myopathien und Rhabdomyolysen (149, 150). Da Statine zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten zählen und das mögliche Auftreten von Myalgien in der Allgemeinbevölkerung bekannt ist, wird auch ein gewisser Noceboeffekt angenommen, welcher die tatsächliche Häufigkeit der Statin-assoziierten Muskelbeschwerden verfälscht (151-153).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind leichte CK-Erhöhrungen und Myalgien, die keine Parese oder Leistungsminderung verursachen. In solchen Fällen ist ein Absetzen in der Regel nicht notwendig; eine Dosisreduktion oder ein Wechsel des Statins kann oft eine CK-Normalisierung und Beschwerdefreiheit erbringen (154). Die Inzidenz der Statinmyopathie beträgt 11 pro 100.000 Personenjahre, wenn die Definition einer CK-Erhöhrung von mindestens dem 10-Fachen der Norm mit klinischen Symptomen angewandt wird (155). Eine Studie aus dem Jahr 2022 zeigte, dass 28 % von 465 Pat. eine Statin-assoziierte Myopathie mit einer CK-Erhöhrung von weniger als dem 10-Fachen der Norm aufwiesen (7). Risikofaktoren für Statin-assoziierte Myopathie umfassen hohe Statindosen, Co-Medikation mit z. B. Amlodipin, Amiodaron, Ciprofloxacin, Cyclosporin, höheres Alter (> 80 Jahre), weibliches Geschlecht,

Multimorbidität (z. B. Diabetes, Niereninsuffizienz), die perioperative Phase, Infektionen, unbehandelte Hypothyreosen und Alkoholmissbrauch (7). Die Statin-induzierte Myopathie tritt seltener bei Statinen auf, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Fluvastatin, Pravastatin) und hydrophil sind (Pravastatin, Rosuvastatin) (156).

Bei Pat., die tolerierbare Muskelsymptome oder eine asymptomatische CK-Erhöhung von weniger als dem 10-Fachen der oberen Norm zeigen, kann eine Statintherapie in gleicher oder reduzierter Dosis unter Kontrollen fortgeführt werden. Die klinischen Symptome sollten im Verlauf zur Entscheidung hinsichtlich einer Therapiefortführung oder -beendigung herangezogen werden. Bei Pat. mit intolerablen Symptomen oder einer CK-Erhöhung über das 10-Fache der Norm oder einer klinisch relevanten Rhabdomyolyse mit einer Erhöhung des Serum-Kreatinins bzw. der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitstherapie sollte die Statintherapie beendet werden (6, 157, 158). Rhabdomyolysen treten bei Kombinationstherapien (z. B. mit Fibraten, Cyclosporin, Makroliden oder Azol-Antimykotika) häufiger auf.

Die toxische Myositis unter Statintherapie tritt typischerweise früh nach Beginn der Medikation auf und zeigt sich vor allem durch eine schmerzhaft, symmetrische Muskelschwäche, die besonders die proximale Muskulatur betrifft (159). Charakteristisch ist dabei die oft moderate bis schwere CK-Erhöhung, wobei die CK-Werte nicht so stark ansteigen wie bei der immunvermittelten Myopathie. Diese Form der Myopathie ist schmerzbetont und Betroffene berichten häufig über belastungsabhängige Muskelschmerzen, die sich in Ruhe verbessern. Die toxische Myositis kann sich nach Absetzen des Statins meist vollständig zurückbilden, obwohl es in einigen Fällen mehrere Wochen dauern kann, bis die Symptome und die CK-Werte wieder normalisiert sind (160). Das Risiko für eine toxische Myositis steigt insbesondere bei höheren Statindosen, bei Co-Medikation mit CYP3A4-Inhibitoren sowie bei multimorbiden Pat. mit Grunderkrankungen wie Niereninsuffizienz, Diabetes oder in der perioperativen Phase. Das frühzeitige Erkennen und Absetzen des Statins ist hier entscheidend, da die Symptome häufig reversibel sind. Falls der Verdacht auf eine toxische Myositis besteht, sollte die Therapie zunächst pausiert und bei Bedarf ein Statin mit niedrigerer Dosierung oder einem geringeren Myopathierisiko in Erwägung gezogen werden.

Die autoimmunvermittelte Statin-assoziierte Myopathie, auch als immunvermittelte nekrotisierende Myopathie bekannt, entwickelt sich klinisch als langsam fortschreitende, symmetrische, proximal betonte Muskelschwäche (160, 161). Die Erkrankung ist typischerweise durch das Vorhandensein von Anti-HMGCR-Antikörpern (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase) gekennzeichnet. Histologisch findet sich eine nekrotisierende Myopathie, oft mit verhältnismäßig wenig entzündlicher Infiltration (10, 162). Ein entscheidendes Merkmal ist die meist stark erhöhte CK, die bei über 90 % der Pat. bei > 2.000 U/l liegt.

Diese Form der Myopathie kann auch nach jahrelanger Statinexposition auftreten und weist darauf hin, dass eine Sensibilisierung gegenüber dem Medikament stattgefunden hat. Das klinische Bild kann sich trotz Absetzen des Statins weiter verschlechtern, was den Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung unterstützt und eine immunmodulierende oder immunsuppressive Therapie erforderlich macht (161). Übliche Behandlungsansätze umfassen Kortikosteroide sowie weitere

Immunsuppressiva, wobei die Behandlung oft langfristig notwendig ist. Eine vollständige Remission wird nicht immer erreicht und die Muskelschwäche kann persistieren.

Es besteht keine sichere Evidenz, dass die HMGC-R-Antikörper direkt pathogen sind, da diese Antikörper auch bei Pat. nachweisbar sind, die nie mit Statinen in Kontakt gekommen sind (163). In solchen Fällen sollte eine umfassende Tumorsuche erwogen werden, da das Vorhandensein von Anti-HMGC-R-Antikörpern auch bei Pat. mit Tumoren dokumentiert ist (154).

Andere Cholesterinsenker wie Fibrate und Ezetimib können ebenfalls leichte CK-Erhöhen und eine Muskelschwäche verursachen. Besonders bei der simultanen Gabe mit Statinen ist das Risiko erhöht (164).

Amiodaron

Amiodaron kann neben der häufiger auftretenden Polyneuropathie selten eine meist allerdings schmerzlose proximale Muskelschwäche sowie eine leichte CK-Erhöhen verursachen (165). Hierbei können die Beschwerden auch erst nach längerer Einnahme des Medikaments auftreten und die Erholungsphase nach Absetzen kann protrahiert verlaufen (166). Weiterhin sollte stets berücksichtigt werden, dass Amiodaron auch eine Hypothyreose mit dem erhöhten Risiko einer konsekutiven Myopathie hervorrufen kann und oft eine Komedikation mit Statinen vorliegt.

(Hydroxy-)Chloroquin

(Hydroxy-)Chloroquin ist ein Quinolon-Derivat, das zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria, zur Therapie des systemischen Lupus erythematoses (SLE) und der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist. Vor allem nach längerer Einnahme kann es eine schleichend progrediente Muskelschwäche verursachen, zudem sind einzelne schwerwiegende Fälle mit Dysphagien beschrieben (167, 168). Meist handelt es sich um eine schmerzlose, proximale und beinbetonte Schwäche, die CK kann normwertig (169) oder nur leicht erhöht (170) sein. Auch Kardiomyopathien wurden beschrieben (167, 168).

HIV-Medikamente

Antiretrovirale Medikamente in der HIV-Therapie können Muskelfasern durch mitochondriale Toxizität schädigen. Vor allem sind CK-Erhöhen, Myalgien und Schwäche bei Einsatz des Medikaments Zidovudin (Nukleosischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor) (171-173) zu nennen, welches aber dank neuerer, besser verträglicher und wirksamer Medikamente in westlichen Ländern kaum noch Anwendung findet. Weiterhin zeigten sich auch Myalgien und CK-Erhöhen beim Einsatz von Raltegravir (174). Bei den neueren Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wie Zalcitabine, Didanosin und Lamivudin treten Muskelsymptome seltener auf (175). Wichtig ist die Differenzierung zwischen Medikamentennebenwirkung und primär durch das HI-Virus verursachten Myopathien (130).

Colchizin

Auch Colchizin, welches vor allem Anwendung zur Behandlung der Gicht findet, kann bei längerfristiger Einnahme eine allerdings meist schmerzlose Myopathie verursachen. In einem Fallbeispiel wurde das Auftreten eines Myoödems beschrieben (176). Die Myopathie kann einerseits durch einen kumulativ toxischen Effekt bei längerer Einnahme, aber auch bei einer akuten Intoxikation auftreten, wobei eine

Nierenfunktionseinschränkung mit konsekutiver Akkumulation des Medikaments oder die Einnahme weiterer nephrotoxischer Medikamente Risikofaktoren darstellen (169, 177, 178). Typischerweise liegt eine CK-Erhöhung vor. Weiterhin liegt ein erhöhtes Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Colchizin und Statinen vor (179).

Cyclosporin

Cyclosporin kann generalisierte Myalgien und eine proximale Muskelschwäche verursachen, welche nach Beendigung der Therapie regredient ist (148). Laborchemisch findet sich üblicherweise eine CK-Erhöhung. Die Pathogenese ist unklar, am ehesten wird von einer Destabilisierung der lipophilen Muskelmembran ausgegangen (170).

Antiepileptika

Verschiedene Antiepileptika wurden mit Myalgien, CK-Erhöhlungen und Rhabdomyolysen in Verbindung gebracht (180). Rhabdomyolysen mit Besserung nach Sistieren der Therapie wurden im Rahmen von Therapien mit Phenytoin (181, 182), Levetiracetam (183, 184), Valproat (185), Gabapentin (186) und Lamotrigin (187) beschrieben. Es handelt sich jedoch fast ausschließlich um vereinzelte Fallberichte, welche zumeist im Zusammenhang mit einer intensivmedizinischen Behandlung beschrieben wurden.

D-Penicillamin

D-Penicillamin wurde früher in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, heutzutage findet es noch Anwendung bei Morbus Wilson. D-Penicillamin kann zu einer der Poly- oder Dermatomyositis ähnlichen entzündlichen Myopathie führen. Meist zeigt sich eine proximale Schwäche mit einem deutlichen Anstieg der CK (188). Ein für die Dermatomyositis typisches Erythem kann auftreten, weiterhin wurden Dysphagien beschrieben (188). Das histopathologische Bild zeigt eine entzündliche Myopathie mit Nekrosen von Muskelfasern. Die meisten Symptome bilden sich nach einer Behandlung mit Kortikosteroiden zurück. Bei einigen Pat. wurde Penicillamin weitergeführt oder erneut verabreicht, ohne dass die Symptome erneut auftraten (148).

Checkpoint-Inhibitoren

Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind eine Gruppe von Medikamenten, welche zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt werden. Ihr Wirkmechanismus kann zu einer Überaktivierung des Immunsystems und somit zu verschiedenen Nebenwirkungen, unter anderem am Muskel, führen. Myalgien sind eine häufige Nebenwirkung, die in klinischen Studien zu diesen Medikamenten gemeldet wurde, beispielsweise bei ca. 5 % der Pat. unter Therapie mit einem Anti-PD-1-Antagonisten (189).

Weiterhin sind auch schmerzhafteste, meist symmetrische Myositiden der proximalen Bein- und der Nackenmuskulatur unter Checkpoint-Inhibitoren beschrieben worden (190). Meistens treten die Symptome früh nach Beginn der Therapie und rasch progredient auf (4), es findet sich typischerweise eine deutlich erhöhte CK (191).

Das häufigste histopathologische Bild zeigt eine nekrotisierende Myositis mit lokal begrenzten Gebieten mit Nekrosen und T-Lymphozyten- und Makrophagen-Infiltraten (4).

Weiterhin wurden auch Myasthenien unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren beschrieben (192).

Bei mildem Verlauf mit Myalgie und nur geringer oder fehlender CK-Erhöhung sprechen Checkpoint-Inhibitor-assoziierte Myositiden gut auf Steroide an. Klinische Syndrome mit schwerer Funktionseinschränkung oder auch Myokarditiden und erheblicher Erhöhung der CK und/oder Zeichen einer Myasthenie erfordern allerdings eine Beendigung der Therapie und eine intensivere Behandlung einschließlich hoch dosierter Steroide, Plasmapherese, intravenöser Immunglobuline und weiterer Immunsuppressiva (5).

Steroide

Im Abschnitt über endokrine Myopathien wurde bereits auf den Hypercortisolismus eingegangen. Bei den exogen zugeführten Steroiden besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosierung und Art des Kortikosteroids und dem Risiko einer Myopathie. Abgesehen vom grundsätzlichen Risiko, besteht ein höheres Risiko bei fluorinierten Steroiden und bei Einnahme von über 30 mg/d Prednison oder entsprechender Äquivalenzdosis (178, 193). Im Normalfall handelt es sich um eine milde Myopathie meist ohne Myalgien, die sich schleichend entwickelt und vor allem die stamznahe Muskulatur der Beine, seltener auch der Arme betrifft (126). Allerdings kann die Steroidmyopathie auch akut auftreten (194). Diagnostisch stellt sie eine große Herausforderung dar, da Steroide oft als Therapie einer zugrunde liegenden immunvermittelten Erkrankung Anwendung finden, welche selbst mit einer Muskelschwäche einhergehen kann. In der Regel kommt es bei der Steroidmyopathie nicht zu einem CK-Anstieg, sodass dies zur Differenzierung z. B. bei vorliegender Myositis herangezogen werden kann. Auch zunehmende sensible Defizite bei inflammatorischen Neuropathien oder bulbäre Symptome bei Myasthenie-Pat. sind Indikatoren für eine Verschlechterung der Grunderkrankung und weniger für eine Steroidnebenwirkung. Pathogenetisch werden eine veränderte Proteinsynthese, ein veränderter Muskelmetabolismus und eine reduzierte sarkomere Exzitabilität postuliert (128, 195), histopathologisch findet sich eine Atrophie der Typ-II-Fasern (126).

Alkohol

Ein schädlicher Alkoholkonsum kann sowohl durch die Malnutrition als auch durch den toxischen Effekt eine Myopathie mit Schwäche und Muskelatrophie verursachen (159, 196). Typischerweise liegt das Bild einer proximalen, atrophischen Parese vor mit histopathologischem Nachweis einer Typ-II-Faseratrophie (197). Laut Preedy et al. sind in der westlichen Welt mehr als 2 % der gesamten Bevölkerung bzw. zwischen 40–60 % der Alkoholikerinnen/Alkoholiker hiervon betroffen, sodass es die häufigste durch Alkohol induzierte Erkrankung ist (198, 199). Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 60 Jahren bei Pat. mit langjährigem hoch dosiertem Konsum (200). Die chronische Verlaufsform ist allerdings meist schmerzfrei, die CK normwertig, sodass viele subklinische Verläufe postuliert werden (197). Allerdings sind ebenfalls alkoholtoxische akute nekrotisierende Myopathien, die sich in Myalgien und einer CK-Erhöhung oder auch Rhabdomyolyse äußern, beschrieben (197). Die akuten Verlaufsformen sind relativ selten mit einer Prävalenz von 0,5–2 % aller Alkoholikerinnen/Alkoholiker und durch Alkoholexzesse getriggert (201), sie stellen jedoch die

häufigste Ursache einer nicht traumatisch bedingten Rhabdomyolyse und eines akuten Nierenversagens dar (202, 203).

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

entzündlich	nekrotisierend	amphiphil
Cimetidin Penicillamin Interferon Alpha Imatinib Hydroxyurea	Statine (auch autoimmunvermittelt) Fibrate Cyclosporin Tacrolimus Labetalol Propofol Alkohol Checkpoint-Inhibitoren	Chloroquin Hydroxychloroquin Amiodaron
antimikrotubulär	mitochondrial	beeinträchtigte Proteinsynthese
Colchicin Vincristin	antiretrovirale Medikamente	Finasterid Cimetidin Kortikosteroide

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

■ Makrolidantibiotika (Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin) ■ Itraconazol, Ketoconazol ■ Cyclosporin ■ Nefazodon ■ Danazol ■ Fibrate ■ HIV-1-Protease-Hemmer (Indinavir, Amprenavir, Saquinavir, Nelfinavir, Ritonavir) ■ Diltiazem ■ Verapamil ■ Amiodaron ■ Niacin (> 1 g) ■ Grapefruitzubereitungen ■ Alkohol

3.2.10 Myalgien bei seltenen Erkrankungen

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

Tabelle 7. Myalgien bei seltenen neurologischen Erkrankungen

Stiff-Person-Syndrom	episodisch auftretende Steife der Muskulatur, schmerzhafte Muskelspasmen und Myokloni, gleichzeitige Kontraktionen der abdominalen und paraspinalen Muskulatur; Nachweis von Autoantikörpern im inhibitorischen Neurotransmittersystem, meist anti-GAD; Besserung der Symptomatik durch IVIg, Steroide, Benzodiazepine, Baclofen
Neuromyotonie (Isaacs-Mertens-Syndrom)	neurogen ausgelöste kontinuierliche Muskelfaseraktivität; Verspannungen, Myokymien, schmerzhafte Muskelkrämpfe und Muskelsteife; hereditäre und erworbene Ursachen, überwiegend aber autoimmunologische Grundlage (Nachweis von Autoantikörpern gegen den Kaliumkanal-Komplex, meist CASPR2)
Brody-Myopathie	typischerweise durch Muskelarbeit und Kälte provozierbare, schmerzlose Muskelkontraktionen, aber auch belastungsabhängige Myalgien, welche zunächst in Ruhe noch zunehmen können, Muskelsteifigkeit und teils tagelang anhaltende Krämpfe; erbliche Myopathie (ATP2A1-Gen)
Rippling muscle disease	Muskelsteife, belastungsinduzierte Myalgien und krampfähnliche Zustände; häufig Wadenhypertrophie; perkussionsinduzierte, schnelle Muskelkontraktionen und Muskel-„Mounding“ (Myoödem); Ursache hereditär (CAV3, CAVIN1) oder autoimmunologisch
Amyloidmyopathie	proximal betonte Paresen, Muskelverhärtungen, Muskelsteife, in Einzelfällen Myalgien

3.2.11 Myalgien bei Schädigungen des zentralen Nervensystems und des zweiten Motoneurons

Muskelschmerzen bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind häufig. Muskeltonuserhöhungen wie Spastik und Rigor führen zu Spannungsgefühlen und Muskelschmerzen der betroffenen Extremität. Muskelschmerzen in der Schulter-Oberarm-Region können auf eine beginnende Parkinson-Krankheit hinweisen.

Bei spinalen Muskelatrophien und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) können Myalgien bereits in frühen Krankheitsstadien vorkommen (204, 205). Meist handelt es sich dabei um ein myofasiales

Schmerzsyndrom infolge Fehlbelastung. Auch Muskelkrämpfe werden von betroffenen Pat. als Muskelschmerz berichtet.

Nach akuter Poliomyelitis können chronische Myalgien, insbesondere auch wenn diese spät nach 20 bis 40 Jahren auftreten, auf ein Postpoliomyelitis-Syndrom (PPS) hinweisen (206, 207). Zwischen 71 % und 86 % der Pat. mit ehemals akuter Poliomyelitis sind davon betroffen (208, 209).

3.2.12 Myalgien bei Schädigungen des peripheren Nervensystems

Myalgien kommen als unspezifisches Syndrom bei einer Schädigung der afferenten Nervenfasern aus der Skelettmuskulatur vor, wobei der nozizeptiv bedingte Muskelschmerz gegen die sensibel-neuropathische Schmerzsymptomatik im Rahmen der Neuropathie abzugrenzen ist (210). In der klinischen Praxis gelingt eine anamnestische und klinische Differenzierung häufig nicht zweifelsfrei. Grundsätzlich ist das Auftreten von Myalgien bei einer Schädigung des peripheren Nervensystems jedweder Ätiologie möglich, obgleich strukturierte diesbezügliche Erhebungen weitestgehend fehlen. Neben häufigen Ursachen wie Muskelschmerzen bei hereditären Neuropathien, dem Guillain-Barré-Syndrom, der diabetischen Neuropathie oder Chemotherapie-assoziierten toxischen Neuropathien (211-214) ist auch an seltene Ursachen zu denken. So sind Myalgien im Rahmen von Ciguatera-Intoxikationen, die nach Verzehr tropischer Fische auftreten, beschrieben (215, 216).

3.2.13 Myalgien während und nach (Virus-)Infekten

Muskelschmerzen sind ein häufig auftretendes Symptom bei (Virus-)Infektionen. Neben den während der akuten Infektion auftretenden und rasch regredienten Beschwerden kommt es bei einem Teil der Pat. zu persistierenden Myalgien, meist im Rahmen eines heterogenen Symptomenkomplexes, der unter anderem auch Arthralgien, eine Belastungsintoleranz (Fatigue), affektive Störungen und Schlafstörungen beinhalten kann. Es besteht ein fließender Übergang zum Krankheitsspektrum der myalgischen Enzephalomyelitis/des Chronic-Fatigue-Syndroms (ME/CFS) (217). Obgleich sich die Klinik dieses auch als postvirales Fatigue-Syndrom bezeichneten Krankheitsbilds sehr heterogen darstellt, sind muskuloskelettale Beschwerden eines der häufigsten Symptome und führen entsprechend hochfrequent zu einer neurologischen Vorstellung (218, 219). Prinzipiell werden postviral persistierende Myalgien bei einer Reihe von Viruserkrankungen (z. B. Epstein-Barr-Virus, humane Herpesviridae und Zytomegalievirus) beobachtet, von aktuell besonderer Bedeutung sind sie jedoch als Teil des sog. Post-COVID-/Long-COVID-Syndroms (220). In der klinischen Untersuchung finden sich in aller Regel keine manifesten Paresen, wohingegen Funktionsuntersuchungen eine reduzierte Maximalkraft und eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit mit schnellerer Erschöpfung nahelegen (221). Die elektrophysiologische Diagnostik ist bei vielen Pat. unauffällig, bei einem Teil finden sich elektromyographisch milde unspezifische Hinweise auf eine chronisch-myopathische Schädigung ohne Zeichen einer floriden Schädigung (222, 223). Ätiologie und Pathogenese dieses Krankheitsbilds sind bisher kaum verstanden, rezente Arbeiten legen eine mitochondriale Funktionsstörung des Muskels und eine Störung der muskulären Mikrozirkulation mit Gefäßrarefizierung nahe (224). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bestehen keine evidenzbasiert wirksamen Therapieoptionen.

3.2.14 Somatoforme Störungen und Myalgien

Somatoforme Störungen umfassen Krankheitsbilder, deren körperliche Beschwerden sich nicht ausreichend auf eine organische Grunderkrankung zurückführen lassen. Die Prävalenz von somatoformen Störungen wird unter Pat. der Allgemeinmedizin, der Inneren Medizin und der Neurologie bei ca. 29 % angegeben (225). Zwischen 25 % und 66 % der in Spezialambulanzen vorstelligen Pat. leiden an funktionellen Beschwerden (226, 227).

Etwa 10 % der Bevölkerung leiden an muskuloskelettalen Beschwerden (228, 229). Bei einigen dieser Pat. lässt sich eine somatoforme Störung diagnostizieren. Da Myalgien als Symptom nicht objektivierbar sind, somatoforme Beschwerden aber disproportional zur geringen organischen Beschwerdelast häufig mit Einschränkungen von Lebensqualität und Leistungsfähigkeit einhergehen, ist die Abgrenzung von Myalgien im Rahmen von somatoformen Störungen wichtig. Die S3-Leitlinie „Funktionelle Körperbeschwerden“ gibt einen ausführlichen Überblick über somatoforme Störungen (230). In der ICD-10-Klassifikation werden verschiedene Störungsformen gelistet, die sich vor allem in Hinblick auf Dauer sowie Diversität der Symptomatik unterscheiden. Neben Myalgien, die neben anderen Schmerzsyndromen vorkommen können, werden auch gastrointestinale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Emesis, Nausea, Diarrhoen), kardiovaskuläre Symptome (z. B. Brustschmerzen, (Ruhe-)Dyspnoe) sowie urogenitale Symptome (z. B. Dysurie) häufig berichtet. Psychische Komorbiditäten wie Angststörungen oder Depressionen sind mit einem schweren Verlauf vergesellschaftet. Für die Unterscheidung von organischen Beschwerdebildern wichtig ist insbesondere die Diskrepanz zwischen geschilderten körperlichen Symptomen, Leidensdruck und tatsächlich objektivierbarer Symptomatik. Je nach Ausprägung der somatoformen Störung sind Symptomkomplexe aus vielfältigen Symptomen oder auch nur wenige umschriebene Symptome möglich.

Somatoforme Störungen unterscheiden sich damit vom Fibromyalgie-Syndrom und dem myofaszialen Schmerzsyndrom, bei dem letztlich die myofaszialen Schmerzen im Vordergrund stehen. Bei jeglicher Auffälligkeit in der (apparativen) Diagnostik (CK-Erhöhung, Paresen, Atrophien) muss an eine somatische Myopathie gedacht werden.

4 Therapie

Keine Ausführungen, da Leitlinie zur Diagnostik und Differenzialdiagnose.

5 Versorgungskoordination

In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung nicht zuletzt auch unter Berücksichtigung der G-AEP- (German Appropriateness Evaluation Protocol-)Kriterien ambulant und stationär.

6 Finanzierung der Leitlinie

Keine.

7 Methodik der Leitlinienentwicklung

7.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Siehe Redaktionskomitee und beteiligte Fachgesellschaften auf Seite 3.

7.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die Leitlinie der vorherigen Auflage aus 2020 wurde aktualisiert. Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung der einschlägigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Cochrane Library, DIMDI-Recherche.

7.3 Verfahren zur Konsensfindung

Modifiziertes Delphi-Verfahren via E-Mail-Umlauf.

7.4 Verabschiedung

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

8 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mithilfe des AWMF-Portals „Interessenerklärungen online“ zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben vollständig ausgefüllt bei den Koordinatorinnen/Koordinatoren bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen der Mitwirkenden auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinator Herr Prof. Heuß, seine Interessen wurden von den Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

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

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden. Dies hat neben einer Limitierung der Leitungsfunktionen keine weiteren Einschränkung zur Folge.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden. Moderate Interessenkonflikte führen zu einer Stimmenthaltung bei dem Thema, bei dem das betroffene Produkt behandelt wird.

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

Bewertung der dargelegten Interessen

Bei sämtlichen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine Interessenkonflikte vor – auch im Hinblick darauf, dass es sich hier um eine reine Diagnostik-Leitlinie handelt.

Die 50-%-Regel der DGN wurde eingehalten.

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

Literatur

1. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Mongini T, Siciliano G, Sacconi S, et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. *European journal of neurology*. 2013;20(7):997-1005.
2. Te Riele MG, Schreuder TH, van Alfen N, Bergman M, Pillen S, Smits BW, et al. The yield of diagnostic work-up of patients presenting with myalgia, exercise intolerance, or fatigue: A prospective observational study. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2017;27(3):243-50.
3. Labella B, Cotti Piccinelli S, Risi B, Caria F, Damioli S, Bertella E, et al. A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease. *Biomolecules*. 2023;13(9).
4. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Aure K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018;91(10):e985-e94.
5. Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Myositis as an adverse event of immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;48(4):736-40.
6. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(6):687-700.
7. Abed W, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. Statin Induced Myopathy Among Patients Attending the National Center for Diabetes, endocrinology, & genetics. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;74:103304.
8. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *The New England journal of medicine*. 2008;359(8):789-99.
9. Khoo T, Chinoy H. Anti-HMGCR immune-mediated necrotising myopathy: Addressing the remaining issues. *Autoimmun Rev*. 2023;22(12):103468.
10. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donato A. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: A Systematic Review of 100 Cases. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2017;23(3):149-54.
11. Andersen G, Hedermann G, Witting N, Duno M, Andersen H, Vissing J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain*. 2017;140(9):2295-305.
12. De Bellis M, Boccanegra B, Cerchiara AG, Imbrici P, De Luca A. Blockers of Skeletal Muscle Na(v)1.4 Channels: From Therapy of Myotonic Syndrome to Molecular Determinants of Pharmacological Action and Back. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1).
13. Phillips L, Trivedi JR. Skeletal Muscle Channelopathies. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2018;15(4):954-65.

14. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, Statland JM, Griggs RC, Woertman W, et al. Effect of Mexiletine on Muscle Stiffness in Patients With Nondystrophic Myotonia Evaluated Using Aggregated N-of-1 Trials. *Jama*. 2018;320(22):2344-53.
15. Witting N, Laforet P, Voermans NC, Roux-Buisson N, Bompaigne F, Rendu J, et al. Phenotype and genotype of muscle ryanodine receptor rhabdomyolysis-myalgia syndrome. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018;137(5):452-61.
16. Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol*. 2002;52(2):153-9.
17. Hanisch F, Kronenberger C, Zierz S, Kornhuber M. The significance of pathological spontaneous activity in various myopathies. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014;125(7):1485-90.
18. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):816-28.
19. Gempel K, Kiechl S, Hofmann S, Lochmuller H, Kiechl-Kohlendorfer U, Willeit J, et al. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(1):17-27.
20. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(7):955-69.
21. Veerapandiyan A, Shashi V, Jiang YH, Gallentine WB, Schoch K, Smith EC. Pseudometabolic presentation of dystrophinopathy due to a missense mutation. *Muscle & nerve*. 42(6):975-9.
22. Penisson-Besnier I, Richard I, Dubas F, Beckmann JS, Fardeau M. Pseudometabolic expression and phenotypic variability of calpain deficiency in two siblings. *Muscle & nerve*. 1998;21(8):1078-80.
23. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, Bernard R, Laforet P, Labelle V, et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1176-82.
24. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):623-7.
25. Bayer PM, Wider G, Unger W, Kohn H, Hajdusich P, Hotschek H. [Variant creatine kinase isoenzymes: frequency and clinical significance (author's transl)]. *Klin Wochenschr*. 1982;60(7):365-9.
26. Pointner H. Enzymaktivitäten im Plasma. In: Deutsch E GG, Wenger R, editor. *Laboratoriumsdiagnostik*. 3.Auflage ed: Medizinisch wissenschaftliche Buchreihe von Schering; 1992. p. 781-3.

27. Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem*. 1994;40(7 Pt 1):1278-83.
28. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *European journal of neurology*. 2010;17(6):767-73.
29. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun*. 2019;101:48-55.
30. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(5):290-302.
31. Heuss D. Muskelschmerzen. *Nervenheilkunde*. 1998;17:201-6.
32. Nascimento J, Pinho R, Pimenta de Castro A, Bernardino Vieira N. McArdle's Disease: A Differential Diagnosis of Metabolic Myopathies. *Cureus*. 2024;16(9):e70000.
33. Baumeister FA, Gross M, Wagner DR, Pongratz D, Eife R. Myoadenylate deaminase deficiency with severe rhabdomyolysis. *Eur J Pediatr*. 1993;152(6):513-5.
34. Livingstone C, Chinnery PF, Turnbull DM. The ischaemic lactate-ammonia test. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(Pt 4):304-10.
35. Nogales-Gadea G, Godfrey R, Santalla A, Coll-Cantí J, Pintos-Morell G, Pinós T, et al. Genes and exercise intolerance: insights from McArdle disease. *Physiol Genomics*. 2016;48(2):93-100.
36. Blijham PJ, Hengstman GJ, Hama-Amin AD, van Engelen BG, Zwarts MJ. Needle electromyographic findings in 98 patients with myositis. *Eur Neurol*. 2006;55(4):183-8.
37. Nojszewska M, Gawel M, Szmidt-Salkowska E, Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A, Lusakowska A, et al. Abnormal spontaneous activity in primary myopathic disorders. *Muscle & nerve*. 2017;56(3):427-32.
38. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013;24(1):193-207.
39. Heuss D, Claus D, Neundörfer B. Fibrillations in regenerating muscle in dystrophic myopathies. *Clin Neuropathol*. 1996;15(4):200-8.
40. Rubin DI. Needle Electromyography Waveforms During Needle Electromyography. *Neurologic clinics*. 2021;39(4):919-38.
41. Smith EC, El-Gharbawy A, Koeberl DD. Metabolic myopathies: clinical features and diagnostic approach. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(2):201-17, vi.
42. Jansen PH, Gabreëls FJ, van Engelen BG. Diagnosis and differential diagnosis of muscle cramps: a clinical approach. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002;4(2):89-94.

43. Wattjes MP, Fischmann A, Fischer D. [Imaging of primary muscular diseases : What do neurologists expect from radiologists?]. *Der Radiologe*. 2017;57(12):1005-11.
44. Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr*. 1982;101(5):656-60.
45. Wenzel S, Herrendorf G, Scheel A, Kurth C, Steinhoff BJ, Reimers CD. Surface EMG and myosonography in the detection of fasciculations: a comparative study. *J Neuroimaging*. 1998;8(3):148-54.
46. Grimm A, Prell T, Decard BF, Schumacher U, Witte OW, Axer H, et al. Muscle ultrasonography as an additional diagnostic tool for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015;126(4):820-7.
47. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R227.
48. Heckmatt JZ, Dubowitz V, Leeman S. Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. *Lancet*. 1980;1(8183):1389-90.
49. Leeuwenberg KE, van Alfen N, Christopher-Stine L, Paik JJ, Tiniakou E, Mecoli C, et al. Ultrasound can differentiate inclusion body myositis from disease mimics. *Muscle & nerve*. 2020;61(6):783-8.
50. Albayda J, Demonceau G, Carlier PG. Muscle imaging in myositis: MRI, US, and PET. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36(2):101765.
51. de Visser M, Carlier P, Vencovsky J, Kubinova K, Preusse C, group EMIIIMws. 255th ENMC workshop: Muscle imaging in idiopathic inflammatory myopathies. 15th January, 16th January and 22nd January 2021 - virtual meeting and hybrid meeting on 9th and 19th September 2022 in Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2023;33(10):800-16.
52. Goncalves DVC, da Silva LNM, Guimaraes JB, da Cruz IAN, Filho AGO. Imaging spectrum of atraumatic muscle disorders: a radiologist's guide. *Skeletal Radiol*. 2024.
53. Smitaman E, Flores DV, Mejia Gomez C, Pathria MN. MR Imaging of Atraumatic Muscle Disorders. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2018;38(2):500-22.
54. Pipitone N. Value of MRI in diagnostics and evaluation of myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(6):625-30.
55. Zandee van Rilland ED, Yao L, Stevens KJ, Chung LS, Fiorentino DF, Boutin RD. Myositis and Its Mimics: Guideline Updates, MRI Characteristics, and New Horizons. *AJR Am J Roentgenol*. 2024.

56. Kalia V, Leung DG, Sneag DB, Del Grande F, Carrino JA. Advanced MRI Techniques for Muscle Imaging. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2017;21(4):459-69.
57. Schlaffke L, Rehmann R, Guttsches AK, Vorgerd M, Meyer-Friessem CH, Dinse HR, et al. Evaluation of Neuromuscular Diseases and Complaints by Quantitative Muscle MRI. *J Clin Med*. 2024;13(7).
58. Zeng R, Schlaeger S, Tuerk M, Baum T, Deschauer M, Janka R, et al. Expert recommendations for magnetic resonance imaging of muscle disorders. *Radiologie (Heidelberg, Germany)*. 2024.
59. Wang F, Zhou S, Hou B, Santini F, Yuan L, Guo Y, et al. Assessment of idiopathic inflammatory myopathy using a deep learning method for muscle T2 mapping segmentation. *Eur Radiol*. 2023;33(4):2350-7.
60. Tomas X, Milisenda JC, Garcia-Diez AI, Prieto-Gonzalez S, Faruch M, Pomes J, et al. Whole-body MRI and pathological findings in adult patients with myopathies. *Skeletal Radiol*. 2019;48(5):653-76.
61. Krenn M, Wagner M, Zulehner G, Weng R, Jager F, Keritam O, et al. Next-generation sequencing and comprehensive data reassessment in 263 adult patients with neuromuscular disorders: insights into the gray zone of molecular diagnoses. *Journal of neurology*. 2024;271(4):1937-46.
62. Deschauer M. Diagnostik von Myopathien, S1-Leitlinie 2021 [Available from: <https://dgn.org/leitlinie/180>].
63. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86.
64. Filosto M, Tonin P, Vattermi G, Bertolasi L, Simonati A, Rizzuto N, et al. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology*. 2007;68(3):181-6.
65. Johannssen K, Schwab N, Wessig CP, Reiners K, Wiendl H, Sommer C. Myalgia with the presence of pathologic EMG correlates with perimysial inflammatory infiltrates. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2019;6:1-8.
66. Echaniz-Laguna A, Chanson JB. Electromyography and muscle biopsy in chronic isolated Myalgia: A prospective study. *Muscle & nerve*. 2016;54(2):321-4.
67. O'Ferrall EK, Sinnreich M. The role of muscle biopsy in the age of genetic testing. *Current opinion in neurology*. 2009;22(5):543-53.
68. Bayas A, Gold R. Diagnostische Prinzipien bei Muskelerkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003;71(2):61-6.
69. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):689-701.

70. Khoo T, Lilleker JB, Thong BY, Leclair V, Lamb JA, Chinoy H. Reply to: Current classification criteria underestimate the incidence of idiopathic inflammatory myopathies by ignoring subgroups. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(5):313-4.
71. Lilleker JB, Naddaf E, Saris CGJ, Schmidt J, de Visser M, Weihl CC, et al. 272nd ENMC international workshop: 10 Years of progress - revision of the ENMC 2013 diagnostic criteria for inclusion body myositis and clinical trial readiness. 16-18 June 2023, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2024;37:36-51.
72. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):1955-64.
73. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, Algra A, van der Tweel I, van der Pol WL, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2010;20(6):382-9.
74. Leclair V, Tsui H, Hudson M. Pain in autoimmune inflammatory myopathies: a scoping review. *RMD Open*. 2023;9(1).
75. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Current opinion in neurology*. 2013;26(5):554-60.
76. Fermon C, Authier FJ, Gallay L. Idiopathic eosinophilic myositis: a systematic literature review. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2022;32(2):116-24.
77. Gallay L, Hot A, Petiot P, Thivolet-Bejui F, Maucourt-Boulch D, Streichenberger N. Focal myositis: New insights on diagnosis and pathology. *Neurology*. 2018;90(12):e1013-e20.
78. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. *Practical neurology*. 2018;18(1):14-26.
79. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2017;264(4):621-30.
80. Angelini C, Trevisan C, Isaya G, Pegolo G, Vergani L. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clinical biochemistry*. 1987;20(1):1-7.
81. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol*. 2005;62(1):37-41.
82. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Phenotype of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: A questionnaire-based survey. *J Clin Neurosci*. 2019;59:32-6.
83. Sabina RL. Myoadenylate deaminase deficiency. A common inherited defect with heterogeneous clinical presentation. *Neurologic clinics*. 2000;18(1):185-94.

84. Sinkeler SP, Joosten EM, Wevers RA, Oei TL, Jacobs AE, Veerkamp JH, et al. Myoadenylate deaminase deficiency: a clinical, genetic, and biochemical study in nine families. *Muscle & nerve*. 1988;11(4):312-7.
85. Klopstock T, Priglinger C, Yilmaz A, Kornblum C, Distelmaier F, Prokisch H. Mitochondrial Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(44):741-8.
86. Ng YS, Bindoff L, Gorman G, Klopstock T, Kornblum C, Mancuso M, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *The Lancet Neurology*. 2021;20:573-84.
87. Löffler M, Gamroth C, Becker S, Flor H. Chronic pain as a neglected core symptom in mitochondrial diseases. *Neurology*. 2020;94(8):357-9.
88. Smits BW, Fermont J, Delnooz CC, Kalkman JS, Bleijenberg G, van Engelen BG. Disease impact in chronic progressive external ophthalmoplegia: more than meets the eye. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2011;21(4):272-8.
89. van den Aemeele J, Fuge J, Pitceathly RDS, Berry S, McIntyre Z, Hanna MG, et al. Chronic pain is common in mitochondrial disease. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2020;30(5):413-9.
90. Chowdhary VR, Crowson CS, Liang KP, Michet CJ, Jr., Miller DV, Warrington KJ, et al. Cardiovascular risk factors and acute-phase response in idiopathic ascending aortitis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R29.
91. Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):35-41.
92. Lehtonen JM, Auranen M, Darin N, Sofou K, Bindoff L, Hikmat O, et al. Diagnostic value of serum biomarkers FGF21 and GDF15 compared to muscle sample in mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(2):469-80.
93. Bleistein J, Zierz S. Partial deficiency of complexes I and IV of the mitochondrial respiratory chain in skeletal muscle of two patients with mitochondrial myopathy. *Journal of neurology*. 1989;236(4):218-22.
94. Finsterer J, Mittendorfer B, Neuhuber W, Loscher WN. Influence of disposable, concentric needle electrodes on muscle enzyme and lactate serum levels. *J Electromyogr Kinesiol*. 2002;12(4):329-37.
95. Arena IG, Pugliese A, Volta S, Toscano A, Musumeci O. Molecular Genetics Overview of Primary Mitochondrial Myopathies. *J Clin Med*. 2022;11(3).
96. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med*. 2013;45(1):4-16.
97. Kornblum C. Mitochondriale Erkrankungen 2021 [Available from: <https://dgn.org/leitlinie/mitochondriale-erkrankungen>].

98. Gold R, Kress W, Meurers B, Meng G, Reichmann H, Muller CR. Becker muscular dystrophy: detection of unusual disease courses by combined approach to dystrophin analysis. *Muscle & nerve*. 1992;15(2):214-8.
99. Deenen JCW, Kools J, Greco A, Thewissen R, van de Put W, Lanser A, et al. Living with facioscapulohumeral muscular dystrophy during the first two COVID-19 outbreaks: a repeated patient survey in the Netherlands. *Acta Neurol Belg*. 2024;124(2):559-66.
100. Trip J, Drost G, Verbove DJ, van der Kooi AJ, Kuks JB, Notermans NC, et al. In tandem analysis of CLCN1 and SCN4A greatly enhances mutation detection in families with non-dystrophic myotonia. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(8):921-9.
101. Trivedi JR, Bundy B, Statland J, Salajegheh M, Rayan DR, Venance SL, et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. *Brain*. 2013;136(Pt 7):2189-200.
102. Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, Barohn RJ, Cannon SC, Fontaine B, et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle & nerve*. 2020;62(4):430-44.
103. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology*. 1994;44(8):1448-52.
104. Solbakken G, Loseth S, Froholdt A, Eikeland TD, Naerland T, Frich JC, et al. Pain in adult myotonic dystrophy type 1: relation to function and gender. *BMC Neurol*. 2021;21(1):101.
105. Schneider C, Reiners K, Toyka KV. Myotone Dystrophy (DM/Curschmann-Steinert-Erkrankung) und proximale myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom). *Myotone Muskelerkrankungen mit multisystemischen Manifestationen*. *Nervenarzt*. 2001;72(8):618-24.
106. Suokas KI, Haanpaa M, Kautiainen H, Udd B, Hietaharju AJ. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: a postal survey in Finland. *Muscle & nerve*. 2012;45(1):70-4.
107. van Vliet J, Tieleman AA, Verrips A, Timmerman H, van Dongen RTM, van Engelen BGM, et al. Qualitative and Quantitative Aspects of Pain in Patients With Myotonic Dystrophy Type 2. *J Pain*. 2018;19(8):920-30.
108. Schneider C, Koch MC. Multisystemische myotone Myopathien. In: Pongratz D ZS, editor. *Neuromuskuläre Erkrankungen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003. p. 117-39.
109. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1938-42.
110. Singh S, Kerndt CC, Chauhan S, Zeltser R. Mexiletine. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Connor Kerndt declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Shaylika Chauhan declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Roman Zeltser declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2025.

111. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-82.
112. Winter S, Heiling B, Eckardt N, Kloos C, Axer H. Hoffmann's syndrome in the differential work-up of myopathic complaints: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):473.
113. Fariduddin MM, Haq N, Bansal N. Hypothyroid Myopathy. *StatPearls.* Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Nowreen Haq declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Nidhi Bansal declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2024.
114. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2000;68(6):750-5.
115. Zhou Q, Li B, Tian X. Rhabdomyolysis Caused by Hypothyroidism: Research Progress. *Horm Metab Res.* 2022;54(11):731-5.
116. Brzozowska MM, Banthia S, Thompson S, Narasimhan M, Lee J. Severe Hypothyroidism Complicated by Myopathy and Neuropathy with Atypical Demyelinating Features. *Case Rep Endocrinol.* 2021;2021:5525156.
117. Takkar A, Sachdeva J, Vojjala N, Lal V. Myoedema with pseudohypertrophic hypothyroid myopathy (Hoffman's syndrome). *Practical neurology.* 2021;21(4):360-2.
118. Hoshina Y, Setterquist H, McConnell TD, Renner DR. Thyrotoxic periodic paralysis presenting with quadriparesis and hyperreflexia. *BMJ Case Rep.* 2023;16(12).
119. Chiodini I, Cairoli E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):805-20.
120. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu JM, et al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2330-50.
121. Romagnoli C, Brandi ML. Muscle Physiopathology in Parathyroid Hormone Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:764346.
122. Duque EJ, Crispilho SF, Oliveira IB, Dominguez WV, Silva C, Furukawa L, et al. The role of osteopontin and osteocyte-derived factors in secondary hyperparathyroidism-induced myopathy. *JBMR Plus.* 2024;8(8):ziae084.
123. Hajjar K, Hagenacker T. Neuromuscular Disorder as Initial Manifestation of Secondary Hyperparathyroidism - A Case Report. *Eur J Transl Myol.* 2017;27(1):6100.
124. Rodolico C, Bonanno C, Pugliese A, Nicocia G, Benvenga S, Toscano A. Endocrine myopathies: clinical and histopathological features of the major forms. *Acta Myol.* 2020;39(3):130-5.

125. Surmachevska N, Tiwari V. Corticosteroid Induced Myopathy. StatPearls. Treasure Island (FL) with ineligible companies. Disclosure: Vivekanand Tiwari declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2024.
126. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E, Kesari S. Diagnostic work-up in steroid myopathy. Endocrine. 2018;60(2):219-23.
127. Tsetlina V, Stanford RA, Syrkin G, Ibanez K. Steroid myopathy and rehabilitation in patients with cancer. PM R. 2024;16(8):908-18.
128. Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G. Steroid myopathy: some unresolved issues. Journal of endocrinological investigation. 2011;34(5):370-5.
129. Herold G. Innere Medizin 2025: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung. Köln: Selbstverl; 2025.
130. Rao A, Nawaz I, Arbi FM, Ishtiaq R. Proximal myopathy: causes and associated conditions. Discoveries (Craiova). 2022;10(4):e160.
131. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, al. e. S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. Z Rheumatol. 2020;79:67–95.
132. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Arthritis and rheumatism. 2012;64(4):943-54.
133. Pouncey AL, Yeldham G, Magan T, Lucenteforte E, Jaffer U, Virgili G. Halo sign on temporal artery ultrasound versus temporal artery biopsy for giant cell arteritis. Cochrane Database Syst Rev. 2024;2(2):CD013199.
134. De Miguel E, Macchioni P, Conticini E, Campochiaro C, Karalilova R, Monti S, et al. Prevalence and characteristics of subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. Rheumatology (Oxford). 2024;63(1):158-64.
135. Germano G, Muratore F, Cimino L, Lo Gullo A, Possemato N, Macchioni P, et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. Rheumatology (Oxford). 2015;54(3):400-4.
136. Defoe M, Bermas BL. Rheumatologic immune checkpoint inhibitor-related adverse events. Current opinion in rheumatology. 2023;35(3):141-8.
137. Lam C, Francio VT, Gustafson K, Carroll M, York A, Chadwick AL. Myofascial pain - A major player in musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024:101944.
138. Uceyler N, Burgmer M, Friedel E, Greiner W, Petzke F, Sarholz M, et al. [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups]. Schmerz. 2017;31(3):239-45.

139. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(3):319-29.
140. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
141. Schmerzgesellschaft D. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V.: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS); 2017 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-004.html>].
142. Favretti M, Iannuccelli C, Di Franco M. Pain Biomarkers in Fibromyalgia Syndrome: Current Understanding and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13).
143. Smeets Y, Soer R, Chatziantoniou E, Preuper R, Reneman MF, Wolff AP, et al. Role of non-invasive objective markers for the rehabilitative diagnosis of central sensitization in patients with fibromyalgia: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2024;37(3):525-84.
144. Evdokimov D, Frank J, Klitsch A, Unterecker S, Warrings B, Serra J, et al. Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. *Ann Neurol*. 2019;86(4):504-16.
145. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-67.
146. Doughty CT, Amato AA. Toxic Myopathies. *Continuum*. 2019;25(6):1712-31.
147. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle & nerve*. 2003;27(4):407-25.
148. Miernik S, Matusiewicz A, Olesinska M. Drug-Induced Myopathies: A Comprehensive Review and Update. *Biomedicines*. 2024;12(5).
149. Hoste E, Haufried V, Deldicque L, Balligand JL, Elens L. Atorvastatin-associated myotoxicity: A toxicokinetic review of pharmacogenetic associations to evaluate the feasibility of precision pharmacotherapy. *Clinical biochemistry*. 2024;124:110707.
150. Shah M, Shrestha K, Tseng CW, Goyal A, Liewluck T, Gupta L. Statin-associated muscle symptoms: A comprehensive exploration of epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and clinical management strategies. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(9):e15337.
151. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(4):464-74.

152. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210-22.
153. Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(8):891-6.
154. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Practical neurology*. 2018;18(2):97-105.
155. Mor A, Mitnick HJ, Pillinger MH, Wortmann RL. Drug-induced myopathies. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009;67(4):358-69.
156. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res*. 2019;124(2):328-50.
157. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Current atherosclerosis reports*. 2010;12(5):322-30.
158. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):89C-94C.
159. Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. *Continuum*. 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1815-28.
160. Wright J, Christopher-Stine L. Breaking down statin myopathy: understanding the self-limited and autoimmune subtypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(10):2648-59.
161. Suh J, Amato AA. Management of immune-mediated necrotizing myopathy. *Muscle & nerve*. 2024;70(2):166-72.
162. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *The New England journal of medicine*. 2016;374(7):664-9.
163. Julien S, Challier I, Malleter M, Jouen F, Drouot L, Boyer O. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy (IMNM): A Story of Antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2024;13(1).
164. Balasubramanian R, Maideen NMP. HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and their Drug Interactions Involving CYP Enzymes, P-glycoprotein and OATP Transporters-An Overview. *Curr Drug Metab*. 2021;22(5):328-41.
165. Pulipaka U, Lacomis D, Omalu B. Amiodarone-induced neuromyopathy: three cases and a review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002;3(3):97-105.
166. Flanagan EP, Harper CM, St Louis EK, Silber MH, Josephs KA. Amiodarone-associated neuromyopathy: a report of four cases. *European journal of neurology*. 2012;19(5):e50-1.
167. Bigueti CC, Junior JFS, Fiedler MW, Marrelli MT, Brotto M. The toxic effects of chloroquine and hydroxychloroquine on skeletal muscle: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):6589.
168. Naddaf E, Paul P, AbouEzzeddine OF. Chloroquine and Hydroxychloroquine Myopathy: Clinical Spectrum and Treatment Outcomes. *Front Neurol*. 2020;11:616075.

169. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(8):832-8.
170. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. *Neurologic clinics*. 2014;32(3):647-70, viii.
171. Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle & nerve*. 2005;32(3):247-60.
172. Klopstock T. Drug-induced myopathies. *Current opinion in neurology*. 2008;21(5):590-5.
173. Scruggs ER, Dirks Naylor AJ. Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy. *Pharmacology*. 2008;82(2):83-8.
174. Calza L, Danese I, Colangeli V, Vandi G, Manfredi R, Girometti N, et al. Skeletal muscle toxicity in HIV-1-infected patients treated with a raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(12):1162-9.
175. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. 2014;10(1):26-39.
176. Le Tri S, Nguyen Vinh K, Dang TQ, Umapathi T. Myoedema: a forgotten sign in acute colchicine myopathy. *BMJ Case Rep*. 2023;16(10).
177. Mammen AL. Toxic myopathies. *Continuum*. 2013;19(6 Muscle Disease):1634-49.
178. Teener JW. Inflammatory and toxic myopathy. *Seminars in neurology*. 2012;32(5):491-9.
179. Liu Y, Wei C, Yuan Y, Zou D, Wu B. Muscular toxicity of colchicine combined with statins: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system database from 2004-2023. *Front Pharmacol*. 2024;15:1418498.
180. Deng Z, Wang S, Wu C. Rhabdomyolysis associated with newer-generation anti-seizure medications (ASMs): a real-world retrospective and pharmacovigilance study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1197470.
181. Kim H, Jo S, Park KW, Han SH, Lee SA. A Case of Phenytoin-induced Rhabdomyolysis in Status Epilepticus. *J Epilepsy Res*. 2016;6(1):36-8.
182. Santos-Calle FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Plaza Macías I. Unsuspected rhabdomyolysis associated with phenytoin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(9):436-40.
183. Aslan N, Yildizdas D, Huseyinli B, Horoz OO, Mert GG, Ekinci F, et al. Levetiracetam Treatment-Associated Acute Rhabdomyolysis in an Adolescent. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(2):139-40.
184. Thomas L, Mirza MMF, Shaikh NA, Ahmed N. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of levetiracetam. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8).

185. Walker CP, Deb S. Rhabdomyolysis and Hepatotoxicity From Valproic Acid: Case Reports. *J Pharm Pract.* 2021;34(4):648-52.
186. Qiu X, Tackett E, Khitan Z. A case of gabapentin overdose induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Clin Case Rep.* 2019;7(8):1596-9.
187. Karaoulanis SE, Syngelakis M, Fokas K. Rhabdomyolysis after lamotrigine overdose: a case report and review of the literature. *Ann Gen Psychiatry.* 2016;15:6.
188. Caravan S, Lopez CM, Yeh JE. Causes and Clinical Presentation of Drug-Induced Dermatomyositis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2024;160(2):210-7.
189. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020-30.
190. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML. PD-1 Inhibitor-associated Myopathies: Emerging Immune-mediated Myopathies. *J Immunother.* 2018;41(4):208-11.
191. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases.* 2021;80(1):36-48.
192. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology.* 2017;89(11):1127-34.
193. Suresh E, Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management. *Postgraduate medical journal.* 2013;89(1054):470-7.
194. Haran M, Schattner A, Kozak N, Mate A, Berrebi A, Shvidel L. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity. *QJM.* 2018;111(5):307-11.
195. Thapaliya S, Runkana A, McMullen MR, Nagy LE, McDonald C, Naga Prasad SV, et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. *Autophagy.* 2014;10(4):677-90.
196. Le Quang M, Sole G, Martin-Negrier ML, Mathis S. Clinical and pathological aspects of toxic myopathies. *Journal of neurology.* 2024;271(9):5722-45.
197. Lang CH, Kimball SR, Frost RA, Vary TC. Alcohol myopathy: impairment of protein synthesis and translation initiation. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2001;33(5):457-73.
198. Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J, Koll M, Sneddon A, Hunter R, et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *Journal of muscle research and cell motility.* 2003;24(1):55-63.
199. Shenkman BS, Belova SP, Zinovyeva OE, Samkhaeva ND, Mirzoev TM, Vilchinskaya NA, et al. Effect of Chronic Alcohol Abuse on Anabolic and Catabolic Signaling Pathways in Human Skeletal Muscle. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2018;42(1):41-52.

200. Urbano-Marquez A, Fernandez-Sola J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle & nerve*. 2004;30(6):689-707.
201. Simon L, Jolley SE, Molina PE. Alcoholic Myopathy: Pathophysiologic Mechanisms and Clinical Implications. *Alcohol research : current reviews*. 2017;38(2):207-17.
202. Chandrasekhar V, Singh H, Subramanian A, Dhibar DP, Suri V, Bhalla A. Rhabdomyolysis Due to Acute Alcohol Intoxication. *The American journal of medicine*. 2024;137(8):e151-e2.
203. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*. 1982;61(3):141-52.
204. Cuisset JM, Estournet B, French Ministry of H. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(12):902-9.
205. Hurwitz N, Radakovic R, Boyce E, Peryer G. Prevalence of pain in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021;22(7-8):449-58.
206. Dalakas M. Postpolio syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 1990;2(6):901-7.
207. Laffont I, Duflos C, Hirtz C, Bakhti K, Gelis A, Palayer C, et al. Post-polio syndrome is not a dysimmune condition. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2024;60(2):270-9.
208. Jubelt B, Agre JC. Characteristics and management of postpolio syndrome. *Jama*. 2000;284(4):412-4.
209. Yelnik A, Laffont I. The psychological aspects of polio survivors through their life experience. *Ann Phys Rehabil Med*. 2010;53(1):60-7.
210. Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, Marangoni C. Painful peripheral neuropathies. *Curr Neuropharmacol*. 2006;4(3):175-81.
211. Bradley WG, Lassman LP, Pearce GW, Walton JN. The neuromyopathy of vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies. *J Neurol Sci*. 1970;10(2):107-31.
212. Chen X, Green PG, Levine JD. Abnormal muscle afferent function in a model of Taxol chemotherapy-induced painful neuropathy. *J Neurophysiol*. 2011;106(1):274-9.
213. Orlando G, Balducci S, Boulton AJM, Degens H, Reeves ND. Neuromuscular dysfunction and exercise training in people with diabetic peripheral neuropathy: A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109183.
214. Pentland B, Donald SM. Pain in the Guillain-Barre syndrome: a clinical review. *Pain*. 1994;59(2):159-64.
215. Centers for Disease C, Prevention. Cluster of ciguatera fish poisoning--North Carolina, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(11):283-5.
216. Pearn J. Neurology of ciguatera. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(1):4-8.

217. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf.* 2011.
218. Buttery S, Philip KEJ, Williams P, Fallas A, West B, Cumella A, et al. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1).
219. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019.
220. Mantle D, Hargreaves IP, Domingo JC, Castro-Marrero J. Mitochondrial Dysfunction and Coenzyme Q10 Supplementation in Post-Viral Fatigue Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1).
221. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nat Commun.* 2024;15(1):17.
222. Agergaard J, Yamin Ali Khan B, Engell-Sørensen T, Schjøttz-Christensen B, Østergaard L, Hejbøl EK, et al. Myopathy as a cause of Long COVID fatigue: Evidence from quantitative and single fiber EMG and muscle histopathology. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 2023;148:65-75.
223. Haykal MA, Menkes DL. The clinical neurophysiology of COVID-19-direct infection, long-term sequelae and para-immunization responses: A literature review. *Clin Neurophysiol Pract.* 2023;8:3-11.
224. Scheibenbogen C, Wirth KJ. Key Pathophysiological Role of Skeletal Muscle Disturbance in Post COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Accumulated Evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2025;16(1):e13669.
225. Fink P, Toft T, Hansen MS, Ornbol E, Olesen F. Symptoms and syndromes of bodily distress: an exploratory study of 978 internal medical, neurological, and primary care patients. *Psychosom Med.* 2007;69(1):30-9.
226. Henningsen P, Zipfel S, Sattel H, Creed F. Reply to the Letter by Van Den Eede and Van der Feltz-Cornelis Related to Our Paper "Management of Functional Somatic Syndromes and Bodily Distress". *Psychother Psychosom.* 2018;87(4):236.
227. Henningsen P, Zipfel S, Sattel H, Creed F. Management of Functional Somatic Syndromes and Bodily Distress. *Psychother Psychosom.* 2018;87(1):12-31.
228. Eliassen M, Jorgensen T, Schroder A, Dantoft TM, Fink P, Poulsen CH, et al. Somatic symptom profiles in the general population: a latent class analysis in a Danish population-based health survey. *Clin Epidemiol.* 2017;9:421-33.
229. Eliassen M, Schroder A, Fink P, Kreiner S, Dantoft TM, Poulsen CH, et al. A step towards a new delimitation of functional somatic syndromes: A latent class analysis of symptoms in a population-based cohort study. *J Psychosom Res.* 2018;108:102-17.

230. C R, C H-W, R S, H S, P H. S3 Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden": AWMF online; 2018 [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/051-001l_S3_Funktionelle_Koerperbeschwerden_2018-11-abgelaufen.pdf]

Impressum

© 2025 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch die Präsidentin:

Prof. Dr. Daniela Berg
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)
Direktorin der Klinik für Neurologie
Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt