

I Diagnostik

1 Anamnese

Neuromuskuläre Erkrankungen beinhalten Erkrankungen der Motorneurone in der Medulla oblongata und im Rückenmark, der peripheren Nerven, der neuromuskulären Synapse sowie der Herz- und Skelettmuskulatur. Im Kindes- und Jugendalter sind diese Krankheiten überwiegend genetisch bedingt, als sekundär erworbene Veränderungen sind sie deutlich seltener als im Erwachsenenalter. Insgesamt handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen und eine kausale Therapie steht für die meisten Erkrankungen derzeit noch nicht zur Verfügung. Fortschritte der Molekularbiologie ermöglichen inzwischen allerdings bei einzelnen Erkrankungen eine kausal orientierte Behandlung. Die individuelle Diagnosesicherung spielt zudem für die Beratung der Familien bezüglich der Prognose, für eine gezielte Pränataldiagnostik und eine optimale symptomatische Therapie eine wesentliche Rolle. Trotz der zahlreich zur Verfügung stehenden technischen Untersuchungsmöglichkeiten kommt der ausführlichen Anamnese und der eingehenden klinisch-neurologischen Untersuchung eine zentrale Rolle in der Diagnostik zu. Gerade in Zeiten der Hochdurchsatzgenetik ist eine präzise klinische Einordnung essenziell, um die Kausalität genetischer Varianten einschätzen zu können.

In der *Eigenanamnese* sind besonders zu beachten:

- Pränatale Entwicklung
 - Angaben zur intrauterinen Entwicklung und zur Geburt, um die insgesamt häufigeren erworbenen zentralnervösen Ursachen gegenüber den selteneren neuromuskulären Erkrankungen abzugrenzen
 - Polyhydramnion als Hinweis auf eine bereits pränatal bestehende Schluckstörung
 - Verminderte Kindsbewegungen, wobei hier insbesondere ein Nachlassen der Kindsbewegungen im Verlauf der Schwangerschaft von Bedeutung ist
- Neonatalperiode
 - Floppy-Infant-Syndrom
 - Schluckstörung nach der Geburt (Notwendigkeit der Sondierung)
 - Respiratorische Probleme
 - Angeborene Kontrakturen (Arthrogryposis multiplex) als Hinweis auf eine bereits pränatal bestehende verminderte Bewegung
- Psychomotorische Entwicklung
 - Exakte Dokumentation der motorischen Meilensteine: Diese sind häufig bei kongenitalen Myopathien verzögert. Allerdings können sie auch bei degenerativen Myopathien (z.B. DMD) verzögert sein. Es sollte nicht nur darauf

geachtet werden, ob die Meilensteine zeitgerecht erreicht werden, sondern insbesondere auch darauf, ob die Qualität der Bewegung Gleichaltrigen entsprochen hat. Häufig berichten die Eltern, dass betroffene Kinder immer etwas langsamer und ungeschickter waren als ihre Altersgenossen.

- Mentale Entwicklung: Diese ist in aller Regel bei neuromuskulären Erkrankungen im Bereich der Norm. Ausnahmen von dieser Regel sind Dystrophia myotonica, DMD, einige kongenitale Muskeldystrophien mit zusätzlicher Beteiligung des Gehirns sowie Mitochondriopathien.
- Sprachentwicklung: Diese ist häufig verzögert bei gleichzeitiger mentaler Entwicklungsstörung. Bei Knaben mit Sprachentwicklungsverzögerung sollte auf jeden Fall auch an die Möglichkeit einer DMD gedacht werden.
- Zeitliche Charakteristik
 - Ablauf mit langsam oder rasch progredientem Beginn und Verlauf (abrupt bei toxischen, metabolischen Ursachen, bei Progression über Tage bis Wochen entzündliche Erkrankungen, über Monate bis Jahre eher hereditäre, degenerative Erkrankungen)
 - Hinweise für ein episodisches Auftreten (z.B. Kanalkrankheiten, Störungen der neuromuskulären Transmission)
 - Belastungsabhängige Beschwerden oder Beschwerden mit Zunahme im Verlauf des Tages (bei Störung der neuromuskulären Übertragung)
- Vorausgegangene Erkrankungen (z.B. Durchfallerkrankungen bei Guillain-Barré-Syndrom, Chemotherapie)
- Zusatzsymptome
 - Hinweise für eine kardiale Beteiligung
 - Respiratorische Probleme (insbesondere auch Hinweise auf nächtliche respiratorische Insuffizienz wie Durchschlafstörungen, Alpträume, morgendliche Kopfschmerzen, Inappetenz, neu aufgetretene Gedeihstörung, Nachlassen von Schulleistungen)
 - Myalgien: Hier muss vor allem danach gefragt werden, ob diese in Ruhe, bei Belastung oder im Anschluss an Belastung auftreten.
 - Sensibilitätsstörungen (bei Neuropathien), schlecht heilende Wunden bei sensorischen Neuropathien
 - Deutliche Verschlechterung bei Infekten (häufig bei mitochondrialen Erkrankungen, aber auch bei immunologischen neuromuskulären Erkrankungen)
 - Roter/bierbrauner/Cola-farbener Urin als Hinweis auf Rhabdomyolyse
 - Gelenkschwellung, Arthralgien bei entzündlichen Erkrankungen
- Die *Familienanamnese* gibt Aufschluss über zusätzlich betroffene Familienmitglieder und die Stammbaumanalyse (optimal sind drei Generationen) über mögliche Erbgänge in der Familie. Bei ebenfalls betroffenen Familienmitgliedern sind ausführliche Anamnese und Untersuchung zu ergänzen. Hier muss vor allem gezielt nach Störungen gefragt werden, welche die Familie unter Umständen gar nicht in Zusammenhang mit der Muskelerkrankung sieht:
 - Narkosezwischenfälle als Ausdruck einer Anlage für die maligne Hyperthermie

- Katarakt bei Dystrophia myotonica
- Schwierigkeiten beim Schuhkauf als Hinweis auf Ballenhohlfuß

Allerdings kann die Familienanamnese in der Regel nicht die persönliche Untersuchung von möglicherweise betroffenen Familienmitgliedern ersetzen. Man erlebt häufig, dass entweder Symptome überbewertet werden (z. B. etwas hoher Fußrist als Ballenhohlfuß) oder umgekehrt nicht wahrgenommen werden (z. B. Myotonie, für welche Betroffene oft eine ausreichende Kompensation entwickelt haben).

- Frage nach möglichen Ursachen
 - Toxin- und Medikamentenexposition
 - Physikalische Ursachen (z. B. länger andauernder Druck bei peripheren Lähmungen)

2 Klinische Untersuchung

Ganz allgemein lässt sich die klinische Untersuchung beim Kind in die beiden Bereiche

- Beobachtung der Spontanmotorik und
- formale Untersuchung

untergliedern. Je jünger das Kind ist, desto mehr muss man sich auf die Spontanbeobachtung verlassen.

Wenn möglich, sollte das Kind auf jeden Fall animiert werden

- auf einem Gang zu rennen,
- Treppe zu steigen,
- vom Boden aufzustehen,
- aus der Rückenlage aufzustehen und
- nach Gegenständen zu greifen.

Trotz der notwendigen spielerischen Atmosphäre sollte auch hier mit einer gewissen Systematik vorgegangen werden. Kriterien für die Beurteilung sind:

- Kann das Kind Tempo machen? Benötigt das Kind hierzu Ausgleichsstrategien wie vermehrte Mitbewegungen der Arme?
- Kann das Kind ohne Probleme losrennen oder kommt es zu einer Besserung nach Belastung (Warming-Up-Phänomen bei Myotonie)?
- Hochkommen vom Boden möglich? Abstützen an den Oberschenkeln oder an Gegenständen nötig (Gowers-Manöver als Hinweis auf eine proximale Muskelschwäche)?
- Ausgleichbewegungen? Trendelenburg-Zeichen?
- Ist das Gangbild steif (Myotonie oder zentrale Parese) oder schlaff (wie dies bei den meisten neuromuskulären Erkrankungen der Fall ist)?
- Besteht ein unsicheres Gangbild als Hinweis auf eine Störung der sensiblen Afferenz oder eine zusätzliche zentrale Koordinationsstörung? Hierbei muss allerdings immer mit überlegt werden, ob nicht die Muskelschwäche eine Koordinationsstörung vortäuscht.
- Vermehrte Vorfußbelastung?
- Kann das Kind über Kopf Gegenstände greifen? Erfolgen diese Bewegungen kraftvoll oder nur mit Schwungholen (wie dies beim schwachen Muskel häufig

der Fall ist)? Kann das Kind die Extremitäten entgegen der Schwerkraft in einer Position stabil halten?

Bei der formalen klinischen Untersuchung sollte auf folgende Aspekte besonders geachtet werden:

- Prüfung der Muskelkraft: Diese sollte möglichst präzise beschrieben werden (sowohl was die Verteilung betrifft als auch den Schweregrad). Bewährt hat sich hier zumindest beim älteren Kind das Medical-Research-Council (MRC)-Schema.
- Umschriebene Atrophie oder Hypertrophie der Muskulatur (z. B. Wadenhypertrophie?)
- Prüfung der Sensibilität (sowohl epikritische als auch protopathische Sensibilität)
- Muskeltonus
- Aktionsmyotonie, Perkussionsmyotonie
- Muskeleigenreflexe (hier vor allem Reflexdifferenzen und Unterschiede zwischen proximal und distal relevant)
- Hauterscheinungen (Cutis laxa? Exanthem im Sinne einer Dermatomyositis?)
- Dysmorphie Stigmata (länglicher Gesichtsschädel, hoher Gaumen, Trichterbrust) als Hinweis auf kongenitale Myopathien
- Orthopädische Aspekte
 - Beurteilung der Wirbelsäule (Skoliose? Rigid-Spine-Syndrom?)
 - Nachweis anderer Kontrakturen (Ellbogen, Hüftgelenk und Kniegelenk, Ulnardeviation der Hände)
 - Ballenhohlfuß, Klumpfuß
 - Hinweise auf Hüftgelenksluxation
 - Schwellungen, schmerzhafte Bewegungseinschränkungen

Bei jeder klinischen Untersuchung sollte auf jeden Fall mit überprüft werden, ob:

- Kardiale Probleme bestehen.
- Respiratorische Probleme vorhanden sind.

3 Technische Untersuchungen

3.1 Labordiagnostik

3.1.1 Biochemische Untersuchungen im Blut

Die Skelettmuskulatur ist reich an Kreatinkinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH), Aldolase und Pyruvatkinase; zusätzlich sind, wie in Leber und Erythrozyten, auch Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in der Skelettmuskulatur vorhanden.

- **CK (Serum):** setzt sich zusammen aus den Isoenzymen CK-MM (Skelettmuskel), CK-MB (Herz- und Skelettmuskel) und CK-BB (ZNS); in der Routine misst man die CK, CK-MB und CK-MM; eine Erhöhung weist im Kindes- und Jugendalter in der Regel auf eine Schädigung der Skelettmuskulatur hin; ein Myokardinfarkt als Ursache ist extrem selten

Cave

- Labor- und altersabhängige Normwerte müssen bei der Interpretation beachtet werden.
 - Bei klinisch gesunden Patienten ist bei einer CK-Erhöhung vor Einleitung einer weiteren Diagnostik eine Makro-CK differenzialdiagnostisch auszuschließen (dies ist allerdings nicht nötig, falls auch andere Enzyme wie GOT, GPT, Aldolase oder LDH gleichsinnig erhöht sind).
 - Eine normale CK schließt eine neuromuskuläre Erkrankung nicht aus.
-
- **GOT und GPT (Serum):** Bei neuromuskulären Erkrankungen handelt es sich um Isoenzyme aus der Skelettmuskulatur. Die Bestimmung der CK sollte Teil der Labordiagnostik bei der Abklärung einer Transaminasenerhöhung sein, um Fehldiagnosen auszuschließen.
 - **LDH (Serum):** Hier gilt das Gleiche wie für GOT und GPT.
 - **Aldolase (Serum):** unspezifische Erhöhung, daher in der Praxis nicht primär eingesetzt, evtl. hilfreich bei Dermatomyositis (kann erhöht sein bei sonst normalen Werten für CK, GOT, GPT und LDH)
 - **Pyruvat und Laktat (Serum, Liquor, Urin):** Vor allem bei Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung. Dann Laktat auch in Urin und Liquor untersuchen!

Ansonsten bei neuromuskulären Krankheiten nicht wegweisend. Häufig finden sich unspezifische Erhöhungen (z. B. bei schwieriger Blutentnahme).

- *Blutbild und C-reaktives Protein (CRP) (Serum)*: Wichtig bei Verdacht auf entzündliche Muskelerkrankungen, wobei hier auch Normalwerte vorkommen können. Bei chronischen oder langsamer verlaufenden Erkrankungen kann die BSG erhöht sein, trotz sonst unauffälligen Entzündungsparametern.
- *Elektrolyte, besonders Kalium (Serum)*: erhöht oder erniedrigt bei periodischen Paresen (hypo- oder hyperkalämisch); hier ist die Aussage der Messung besonders während der Episoden hoch. Wichtiger Parameter bei Rhabdomyolyse (wegen der Gefahr der Hyperkaliämie mit dem Risiko eines Herzstillstands).
- *Blutzucker (BZ)*: Hypoglykämien können in Verbindung mit muskulären Symptomen bei den muskulären Glykogenosen (z.B. Glykogenose Typ III) auftreten.
- *Schilddrüsenparameter (f T3, f T4, TSH) (Serum)*: sollten bei Muskelschwäche (Hyperthyreose/Hypothyreose), Muskelschmerzen (Hypothyreose) und ätiologisch ungeklärter CK-Erhöhung (Hypothyreose) immer mit untersucht werden.
- *Kalziumstoffwechsel (Kalzium, Phosphat, Magnesium und Parathormon)*: im Serum messbar; bei muskulärer Hypotonie, Belastungsintoleranz und übererregbarer Muskulatur müssen Störungen des Kalziumhaushaltes berücksichtigt werden.
- *Ammoniak (Serum)*: erhöht bei Lipidmyopathien
- *Carnitin*: beim systemischen Carnitinmangel vermindert messbar. Beim rein muskulären Carnitinmangel ist allerdings nur eine Bestimmung in der Muskulatur aussagekräftig.
- *Acylcarnitine im Serum*: Bei Lipidspeichermyopathien/beta-Oxidationsdefekten findet sich ein pathologisches Profil. Aus der Verteilung der Acylcarnitine kann auf die möglichen Stoffwechseldefekte rückgeschlossen werden.
- *Dicarbonsäuren im Urin*: bei Lipidmyopathien nachweisbar
- *Selten*: Bei der Kombination CK-Erhöhung, Glycinausscheidung im Urin und klinischer Symptomatik eines adrenogenitalen Syndroms mit Hyponatriämie, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose ist ein größerer Gendefekt auf dem X-Chromosom, ein sogenanntes »Contiguous Gene Syndrome«, auszuschließen oder zu belegen; dieser Defekt betrifft mehrere nebeneinander liegende Gene auf dem X-Chromosom, die die genannte Symptomkonstellation bedingen.
- *Liquoruntersuchung*: In der Differenzialdiagnostik bei neuromuskulären Erkrankungen selten indiziert, wichtig bei: Guillain-Barré-Syndrom, Mitochondriopathie (Laktaterhöhung im Liquor wegweisend) und in Einzelfällen bei der Abgrenzung hereditäre Neuropathie versus entzündliche Neuropathie

3.2 Neurografie

3.2.1 Methodik

Durch elektrische Stimulation mit Oberflächen Elektroden und Ableitung ebenfalls mit Oberflächen Elektroden können sowohl sensible als auch motorische Nerven untersucht werden. Es empfiehlt sich, die Reizstärke unter kontinuierlicher Stimulation schrittweise bis zur adäquaten, supramaximalen Erregung zu erhöhen und die minimal notwendige Stromstärke zu verwenden, um eine unnötige Traumatisierung des Kindes zu vermeiden. Es empfiehlt sich, mit der sensiblen Neurografie zu beginnen, da diese zum einen mit niedrigeren Reizstärken und damit weniger Belastung für das Kind machbar ist, zum anderen beim unruhigen Kind deutlich schwieriger durchzuführen ist.

Eine Sedierung ist in geübten Händen in der Regel nicht notwendig.

3.2.2 Indikation

Bei Kindern mit Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung sollte die Indikation großzügig gestellt werden, da Neuropathien sehr vielgestaltige Bilder (einschließlich proximaler Muskelschwäche) bieten können. Dies umso mehr, da es sich – wenn kindgerecht durchgeführt – um ein wenig invasives Verfahren handelt.

3.2.3 Kontraindikationen

Keine.

3.2.4 Beurteilungskriterien

Die neurografische Untersuchung erlaubt Rückschlüsse auf die Intaktheit von Axon und Myelinscheide. Hierzu werden routinemäßig folgende Parameter untersucht:

- Nervenleitgeschwindigkeit (NLG): Eine Verminderung unter 20% des Normwertes ist ein Hinweis auf eine demyelinisierende Schädigung des peripheren Nerven. Allerdings muss beim Kind darauf geachtet werden, dass die Messung bei normaler Hauttemperatur (34 Grad Celsius) erfolgt oder der Wert korrigiert wird. Es müssen altersabhängige Normwerte zugrunde gelegt werden. Ungefähr ab dem 2. Lebensjahr können die Normwerte der Erwachsenen verwendet werden.
- Distale motorische Latenz (DML): ist ebenfalls ein möglicher Hinweis auf eine demyelinisierende Schädigung. Allerdings sollten die Werte wegen der oft schlecht kontrollierbaren Temperatur sehr kritisch betrachtet werden.