

## Myasthenia gravis

**Prof. Dr. F. Schumm**

**Direktor der Neurologischen Klinik Christophsbad Göppingen**

### **Myasthenia gravis**

**Patienten mit Myasthenie, einer Autoimmunkrankheit mit belastungsabhängiger Muskelschwäche, haben heute bei einer optimalen Therapie eine weitgehend normale Lebenserwartung. Über Diagnostik, Therapie, Prognose dieser Muskelschwäche und welche Medikamente aus der Schmerztherapie bei diesen Patienten tunlichst zu vermeiden sind, informiert Prof. Dr. F. Schumm von der Neurologischen Klinik Christophsbad, Göppingen.**

Die Myasthenie ist zwar selten, die Häufigkeit nimmt aber zu. Vor allem bei Älteren sind Prävalenz und Inzidenz steigend (Philipps 2003). Neueste Daten belegen, dass die Prävalenz 100/Mio. und die Inzidenz bei etwa 20 ist (ältester Patient, Erstmanifestation 98 Jahre).

### **Pathogenese:**

Pathogenetisch belangvoll ist eine Dysbalance von zellulären und humoralen Immunreaktionen mit einer T- und B-Zellen vermittelten zellulären und humoralen Autoimmunreaktion gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein.

Histologische und biochemische Befunde belegen, dass der Thymus zumindest initial bei der Pathogenese eine wesentliche Rolle spielt. 90 % der Patienten haben histologisch eine Thymusdysplasie, davon 70 - 80 % eine Hyperplasie, 15 - 20 % ein Thymom. Im Thymus exprimieren „Myoid-Zellen“ das Antigen (Acetylcholin-Rezeptor-Proteine). Polyclonale Antikörper gegen antigene Determinanten des Acetylcholin-Rezeptor bzw. postsynaptischer Membran-Anteile verursachen dann eine Verminderung funktionstüchtiger Acetylcholin-Rezeptoren und schließlich eine Zerstörung der postsynaptischen Membran.

Der natürliche Ersatz von funktionstüchtigen Acetyl-Rezeptoren reicht schließlich nicht mehr aus, um diesen vorzeitigen und beschleunigten Abbau zu kompensieren. Wenn mehr als 50 % der Acetylcholin-Rezeptoren in ihrer Funktion gestört sind, bricht der sog. Sicherheitsfaktor zusammen, und es kommt dann zur belastungsabhängigen Muskelfunktionsstörung.

### **Klinik:**

Leitsymptom ist die fokale (oculär) oder generalisierte, wechselnd ausgeprägte abnorme, asymmetrische schmerzlose und unter anhaltender Belastung

zunehmende Schwäche quergestreifter Muskulatur, die bei 30 - 50 % der Patienten nach langjährigem Verlauf in eine schwere Atrophie der betroffenen Muskeln einmünden kann. Die Schwäche kann im Tagesverlauf zunehmen und im Laufe von Stunden, Tagen und Wochen fluktuieren und jeden Muskel befallen. Typisch ist eine Erholung in Ruhe, eine Verschlechterung durch Infekte, emotionale Belastung, Medikamente, hormonelle Umstellung (Periode) sowie grelles Licht (oculäre Symptome). Die Trias, d.h. die Variabilität der myasthenen Muskelschwäche, die Asymmetrie der Ausprägung, die Erholung in Ruhe kann in jedem Lebensalter manifest werden. Ein erster Häufigkeitsgipfel liegt um das 40. Lebensjahr, ein zweiter in der 6. Dekade. Frauen unter 40 sind 3 - 4 x häufiger betroffen als Männer. Männer über 60 Jahre doppelt so häufig wie Frauen.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten beginnt die Erkrankung an den Augen (Ptosis, Doppelbilder). Rein oculär beschränkt bleibt die Krankheit bei etwa 15 %. Am häufigsten betroffen sind der Musculus obliquus inferior und der M. rectus superior.

Die Oberlidschwäche ist oft einseitig, seitenwechselnd, zunehmend bei anhaltendem Blick nach oben (Simpson-Test). Dabei auch Lidtwitches und ein V-Phänomen mit Divergenz der Bulbi nach wenigen Sekunden mit dann Provokation der Doppelbilder, schließlich das positive „Enhanced-Ptosis“-Zeichen mit Zunahme der weniger betroffenen Oberlidschwäche bei manuellem Hochziehen des stärker betroffenen Oberlides. Die wechselnde Mitbeteiligung bzw. Überinnervation der frontalen Muskulatur mit Enhanced-Ptosis, zeitlich begrenzter Minderung der Ptosis bei Blick nach unten und wieder Anheben der Augen ist für eine myasthene Augenmuskelschwäche typisch.

Die Ausbreitung der myasthenen Muskelschwäche zeigt sich in asymmetrischer, z.T. isolierter Schwäche der mimischen Muskeln mit oft vermindertem Lidschluss. Typisch sind eine schwache Mimik mit schlaffen Gesichtszügen bei angestrenghem Gespräch, ein Lachen mit „vertikalem Lachen“ bis zum „Snarling“, abendliches Ektropium sowie gestörte Artikulation mit vermindertem Mundschluss. Die pharyngeale und hypoglossale Schwäche führt zu einer schlechten Artikulation mit Dysarthrie und nasalem Sprechen sowie schließlich bulbärer Sprechweise bis Stridor. Die Schluckstörungen sind oft begleitet von einer Schwäche der Kau- und Unterkiefermuskeln. Der Unterkiefer kann schließlich nicht mehr gegen die Eigenschwere angehoben und so der Mund nicht mehr richtig geschlossen werden. Die Schwäche des Kopfhaltapparates führt zur Instabilität des Kopfes mit z.B. Kippen nach vorne. Manuelle Hilfe zur Abstützung des Kopfes beim Aufrichten und beim Sitzen im Stuhl ist notwendig. Die Ausbreitung der Muskelschwäche auf die proximale Schultergürtel-, Oberarm-, Becken-, Oberschenkel- und schließlich die gesamte Willkürmuskulatur unter Einschluß der Atmung verläuft individuell verschieden schnell und stark. Die Ermüdung der Arme ist meist proximal betont. Bei Halteversuchen sieht man vor der Schwäche mit Absinken einen Tremor, ebenso wie bei Extension der Hände bzw. der Langfinger. Arbeiten mit erhobenen Armen werden schwieriger und sind schließlich unmöglich.

Nach Ausprägung, Verlauf und Schweregrad werden verschiedene Manifestationen der Myasthenien definiert und nach der amerikanischen Myasthenia-gravis-Gesellschaft folgendermaßen klassifiziert (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis

Klasse I	Oculäre Myasthenie <i>beschränkt auf äußere Augenmuskeln und ggf. den Lidschluß</i>
Klasse II	Leichtgradige generalisierte Myasthenie <i>mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen ggf. einschl. der Augenmuskeln</i>
IIa	<i>Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen</i>
IIb	<i>Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen</i>
Klasse III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie
IIIa	<i>Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen</i>
III b	<i>besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen</i>
Klasse IV	Schwere generalisierte Myasthenie
IVa	<i>Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen</i>
IVb	<i>besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen</i>
Klasse V	<b>Intubationsbedürftigkeit</b> <i>mit und ohne Beatmung abgesehen von einer postoperativen Nachbehandlung</i> <i>Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit entspricht der Klasse Ivb</i>

### Medikamentös induzierte Myasthenie

Hierbei besteht infolge des reduzierten Sicherheitsfaktors im Bereich der neuromuskulären Überleitung eine geringere Toleranz gegenüber Medikamenten, die direkt oder indirekt die Funktion der dort befindlichen Ionenkanäle bzw. Cholinesterase beeinflussen. Viele Medikamente können bei der Neurotransmission interferieren, dabei die Myasthenie verschlechtern oder eine latente Myasthenie sogar demaskieren. Daher sollte beim Beginn einer Behandlung mit neuen Medikamenten bei bekannter Myasthenie auf entsprechende Verschlechterungen geachtet werden.

Relevant einige Analgetika, wie vor allem Morphinpräparate, die Myasthenie verstärken können, ebenso wie Codein, Propyphenazon (Optalidon ®) sowie Flupirtinmaliat (Katadolon ®). Dies gilt auch für die neuerdings häufiger eingesetzten Botulinumtoxin-Therapien. Bei Schmerzen problemlos sind in der Regel Paracetamol, Pentazocin, Buprenorphin, Tramadol, Piritramid, Tilidin und Beruhigungsmittel wie Atosil. Dies gilt auch für Antidepressiva wie Trimipramin und die große Gruppe der Serotonin-Reuptake-Hemmer (z.B. Seroxat ®, Fevarin ®, Cipramil ®). Auch das bei schmerzhaften Missempfindungen, Neuralgien und Wadenkrämpfen heute gerne eingesetzte Gabapentin kann die Myasthenie verschlechtern, Alternativen wären dann z.B. Topiramamat oder Oxcarbamazepin.

Bezüglich Einzelheiten und der einzelnen Substanzgruppen siehe Leitfaden für Myasthenia-gravis-Patienten (Schumm 2004). Fast immer verschlechternd wirken hochdosiert Glukokortikoide, muskelrelaxierende Substanzen vom Curare-Typ, Benzodiazepine, einige Antibiotika (Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Makrolide, Ketolide). D-Penicillamin und Chloroquin können Antikörper positive Myasthenien auslösen, die sich nach Absetzen dieser Medikamente wieder ganz zurückbilden. Begleitautoimmunopathien, wie z.B. Hashimoto Autoimmunthyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa sind bei der Myasthenie wohl auf dem Boden der besonderen genetischen Disposition nicht selten. Sie können den Verlauf und die Prognose entscheidend mitprägen.

### **Prognose:**

Noch vor Einführung der heute üblichen Immunsuppressionstherapien starben 30 - 40 % der Patienten innerhalb weniger Jahre nach Beginn infolge Ateminsuffizienz bei myasthener Krise. Heute haben nur noch Patienten mit bösartigen Thymustumoren und schweren Begleiterkrankungen eine schlechtere Prognose. Fachgerecht und konsequent behandelte Patienten haben eine weitgehend normale Lebenserwartung mit oft nur geringer Beeinträchtigung durch myasthene Symptome.

### **Diagnostik:**

Die Diagnose wird durch spezielle Laboruntersuchungen sowie neurophysiologische und radiologische Befunde gesichert (diagnostische Vorgehen siehe Tab. 2).

### **Tab. 2: Diagnostische Schritte bei V. a. Myasthenie bzw. anderen neuromuskulären Erkrankungen**

#### **Anamnese:**

Daran denken und beachten die wechselnd ausgeprägte, oft asymmetrische Lähmung der Augen-, Gesichts- Schlund- und stammnahen Extremitätenmuskeln mit Tagesschwankungen, Verstärkung bei Belastung bzw. gegen Abend, Erholung in - Ruhe, Verschlechterung bei Fieber und anderen interkurrenten Erkrankungen.

#### **Klinische Befunde:**

Rein motorische Störung, keine Sensibilitätsbeeinträchtigung, keine Reflexauffälligkeiten, zunehmende Muskelschwäche bei anhaltender Belastung der betroffenen Muskeln, z.B. zunehmende Oberlidschwäche bei anhaltendem Blick nach oben (Simpson-Test). Zunehmende Doppelbilder beim Blick in Richtung der gelähmten Augenmuskeln, Ermüdung der Sprech-, Schluck- und Kaumusculatur beim Sprechen bzw. Essen, reduzierte Ausdauerleistung der proximalen Schultergürtelmuskeln (Armhaltetest etc.).

#### **Labordiagnostik:**

AK gegen AchR, gegen muskelspezifische Thyrosinkinase (MUSK), gegen Titin, Schilddrüsengewebe usw., Camsilon-Test.

#### **Neurophysiologie:**

Endplattenfunktionsteste mit nieder- und hochfrequenter supramaximaler Nervenstimulation an verschiedenen, V. a. klinisch betroffenen Muskeln, vor und nach Belastung. EMG, Einzelfaser-EMG.

**Neuroradiologie:**

CT oder NMR des Mediastinums, bei rein oculärer Symptomatik auch Auge, Augenmuskeln, Schädel und Schädelbasis.

**Camsilon-Test:**

10 mg (entspricht 1 ml) Edrophoniumchlorid, ein schnell und kurz wirksamer Cholinesterasehemmer, bewirkt eine rasche Rückbildung der Muskelschwäche für etwa 2 - 3 Minuten. Der Test ist diagnostisch wichtig, aber nicht spezifisch. Bei der Therapieüberwachung kann er vor allem zur Feineinstellung der Cholinesterasehemmerdosis wertvoll sein. Wegen muskarinerger Nebenwirkungen ist als Antidot 1 Amp. Atropin bereitzuhalten.

**Radiologische Befunde:**

Bei oculärer und facio-pharyngealer Symptomatik sollte eine kernspintomographische Untersuchung des Schädels, der Schädelbasis und des Hirnstammes durchgeführt werden, um chronisch entzündliche, tumoröse oder ähnliche Prozesse nicht zu übersehen.

Eine Computertomographie oder ein Kernspintogramm des Thorax (Mediastinum) ist zum Nachweis bzw. soweit möglich Ausschluß einer Thymusvergrößerung sinnvoll.

**Therapie:****Allgemeine Maßnahmen:**

Myasthenie-Patienten sollen über die Art und Problematik ihrer Erkrankung aufgeklärt sein. Hilfreich ist dabei der Kontakt mit einer Selbsthilfegruppe, z.B. Deutsche Myasthenie-Gesellschaft (Informationsmaterial, vor allem ein Leitfaden gibt wertvolle Informationen; Schumm 2004).

Es ist zu beachten, dass Infektionen, aber auch psychische Probleme, immer eine Verschlechterung verursachen können, ebenso droht eine Gefährdung und Verschlechterung durch ungeeignete Zusatzmedikation. So können bei stabilen Patienten wieder bedrohliche Symptome bzw. Verschlechterungen bis zur Ateminsuffizienz manifest werden, die sich oft erst verzögert wieder stabilisieren lassen.

Wichtig ist auch die Einbeziehung des Lebenspartners in die Therapie. Er sollte z.B. den „Heimlich-Handgriff“ kennen (subdiaphragmaler abdomineller Druckstoß zum Herauspressen eines Fremdkörpers aus der Luftröhre) und so bei einer akuten Verlegung der Luftröhre, z.B. durch Verschlucken, lebensrettend eingreifen zu können. Leichte Myasthenien, die nur geringe Symptome verursachen, werden symptomatisch mit Cholinesterasehemmern behandelt. Ihre Feineinstellung erfordert Geduld (Schumm 2004).

Initial sind Nebenwirkungen muskarinerger Art störend. Auch bei der Kombination mit immunsupprimierenden Medikamenten ist der Therapieeffekt erst mit Latenz von 2 - 4 Monaten zu beurteilen.

Bei Progression ist frühzeitig eine Thymektomie indiziert, davor ist oft schon eine immunsuppressive Behandlung notwendig. Am besten bewährt ist eine Kombinationsbehandlung von Kortikosteroiden mit z.B. Azathioprin. Bei nicht ausreichender Stabilisierung bzw. krisenhafter Dekompensation stehen für die Akuttherapie hochwirksame Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

- Cholinesterasehemmer
- Immunglobuline
- Plasmapherese
- Immunadsorption

Es handelt sich bei der Behandlung immer um eine Individualtherapie.

### **Tab. 3: Therapiestrategien bei oculärer und generalisierter Myasthenie**

- 1.a) Aufklärung, Risiken, verschlechternde Faktoren, Verhalten bei interkurrenten Krankheiten  
gefährliche Medikamente, Notfallausweis.
  - b) Cholinesterasehemmer, Pyridostigmin (Mestinon®, Kalymin ®) bei oculärer Myasthenie  
maximal 240 - 300 mg, verteilt auf 4 - 5 Portionen, bei generalisierter Myasthenie  
maximal 450 - 600 mg, verteilt auf 4 - 5 Portionen, und abends evtl. zusätzlich 1/2 - 1 Retard-Präparat (Mestinon ®). Evtl. zusätzlich Kalium, z.B. 2 x 1 Kalinor ® ret. zwischen den Einnahmezeiten von Pyridostigmin, bei starken muskarinergen Nebenwirkungen Atropinsulfat, z.B. 4 - 5 x 0,25 - 0,5 mg Tbl., evtl. Austausch von Pyridostigmin gegen Ambenoniumchlorid (Mytelase ®).
  - c) Bei deutlicher prämenstrueller Verschlechterung zusätzlich Ovulationshemmer.
2. Thymektomie
    - a) Bei Verdacht auf Thymom. Sofern inoperabel oder inkomplette Operation: evtl. + Radiatio.
    - b) Wenn 1b) nicht ausreichend bzw. nach 6 Monaten keine befriedigende oder spontane Remission bei generalisierter oder oculärer Myasthenie, sofern Lebenserwartung noch mindestens 5 Jahre und Operationsfähigkeit vorhanden, auch bei unauffälligem CT- oder MR-Befund (Mediastinum).
  3. Kombinierte immunsuppressive Therapie  
Prednison 1 - 1,5 mg/kg KG, einschleichend, nach Besserung Umstellung auf niedrig dosierte alternierende Therapie, z.B. 5 - 10 mg jeden zweiten Tag + 2 - 3 mg/kg Azathioprin (z.B. Imurek ®). Beachte: Cortisoninduzierte Osteoporose, Glaukom, etc.
    - a) Bei schweren generalisierten oder oculären Myasthenien immer, auch vor der Thymektomie.
    - b) Nach Thymektomie unabhängig vom histologischen Befund, spätestens 6 Monate postoperativ, wenn bis dahin keine eindeutige Besserung erkennbar.

- c) Bei allen Patienten, die eine Thymektomie ablehnen oder nicht mehr operationsfähig sind.
4. Plasmapherese oder Immunabsorption
    - a) Akut bei schwerer Myasthenie und krisenhafter Verschlechterungen, auch vor und nach Thymektomie mit beginnender oder schon manifester Ateminsuffizienz, immer in Kombination mit immunsuppressiver Therapie (z.B. 75 - 100 mg Prednison).
    - b) Chronisch-intermittierend (alle 3 - 4 Wochen), wenn immunsuppressive Therapie ausgereizt z.B. der Austausch von Azathioprin, z.B. gegen Cyclosporin, Methotrexat, Mykophenolat-Mofetil Tacrolimus oder Cyclophosphamid nicht ausreichend wirken.
  5. Immunglobuline, 0,4 g/kg KG, Indikation wie bei 4a) oder 4b), evtl. in Kombination mit Plasmapherese.
  6. Hochdosiert Prednisontherapie 0,5 g/die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 - 4 Monate bei Azathioprin-, Cyclosporin-, Methotrexat oder Cyclophosphamidunverträglichkeit bzw. ungenügender Wirksamkeit evtl. als Zusatztherapie.
  7. Splenektomie und/oder Milz- und Ganzkörperbestrahlung, wenn 1 - 6 erfolglos.

Insgesamt erfordert die Therapie große Erfahrung, die an entsprechenden Zentren zur Verfügung steht (Information über die Deutsche Myasthenie-Gesellschaft, Langemarckstr. 106, 28199 Bremen).

#### Interkurrente Erkrankungen:

Myasthenie-Patienten sollten eine Reihe von Medikamenten nicht erhalten. Spezielle Medikamentenunverträglichkeiten sind zu beachten, ebenso wie spezielle Narkoseverfahren (Schumm, 1998, 2004). Umfangreiche Auskunft gibt der Leitfaden für Myasthenie-gravis-Patienten (Schumm, 2004), der für Betroffene, Angehörige und Ärzte vielfältige Informationen gibt. Dieser Leitfaden ist über die Deutsche Myasthenie-Gesellschaft, Langemarckstr. 106, 28199 Bremen, erhältlich.

Das sehr viel seltenere Lambert-Eaton-Syndrom (LES) kommt in etwa 60 % als immunvermitteltes paraneoplastisches Syndrom (am häufigsten beim kleinzelligen Bronchial-Carcinom) vor, wobei Antikörper gegen Spannungsabhängige Kalzium-Kanäle (VGKC) die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt behindern.

Beim nicht paraneoplastischen Lambert-Eaton-Syndrom ist der Pathomechanismus unbekannt. Die vorschnelle Ermüdbarkeit betrifft vorwiegend die proximale Beckengürtelmuskulatur, weiterhin aber auch Augensymptome mit Ptosis, Doppelbildern und facio-pharyngeal. Manifestationen mit Dysarthrien, Dysphagien sowie frühzeitig auch vegetative Störungen mit Schweiß- und Speichelsekretionsminderung und urogenitale Störungen, vor allem erektile Dysfunktion.

Diagnostisch stehen verlässliche biochemische und neurophysiologische Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung. Bei allen Patienten ist immer ein Carcinom auszuschließen, evtl. durch wiederholte Untersuchungen im Abstand von 1/2 Jahr. Wertvoll ist dabei die Positronenemissionstomographie.

Die Therapie ist ähnlich wie bei der Myasthenie, einerseits symptomatisch mit Acetylcholin-Freisetzungsförderern präsynaptisch sowie Cholinesterasehemmern. Weiterhin immunsuppressiv und immunmodulatorisch, je nach zugrundeliegender Pathogenese. Mit effektiver Behandlung eines zugrundeliegenden Carcinoms kommt es oft zu einer Besserung. Bei krisenhafter Verschlechterung stehen Interventionsmöglichkeiten mit Immunglobulinen und Plasmapherese zur Verfügung.

Die Neuromyotonie ist selten paraneoplastisch bei Thymomen nachweisbar. Antikörper gegen Spannungsabhängige Kalzium-Kanal (VGKC) stören präsynaptisch die Überleitung des Nervenimpulses vom Axon über die Synapse zur Muskelfaser.

Leitsymptome sind Muskelkrämpfe, Faszikulationen, schnelle proximal betonte Muskelermüdung und muskuläre Missempfindungen.

Auch bei dieser Erkrankung ist die Therapie einerseits symptomatisch mit Stabilisierung der Membranpotentiale sowie immunsuppressiv und immunmodulatorisch je nach Ausprägung und Schweregrad der Neuromyotoniemanifestation.

Prof.Dr.F.Schumm  
Chefarzt Neurologische Klinik  
Christophsbad Göppingen