

Myasthenia gravis und myasthene Syndrome (1. Teil)

Pathophysiologie – Klinik – Diagnostik

Ulrich Wolf Buettner



Definition

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Erkrankung der neuromuskulären Übertragung mit Verlust der nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) der postsynaptischen Membran und daraus folgender Schwäche und Erschöpfbarkeit der quergestreiften Muskulatur. Die geschichtliche Entwicklung zeichnet die Entdeckung und Beschreibung, den Nachweis der Funktionsstörung und die autoimmune Pathogenese nach. Thomas Willis [1] beschrieb vermutlich als erster eine Patientin mit MG, Jolly [2] schlug den Begriff «Myasthenia gravis pseudoparalytica» vor und wies elektrophysiologisch das Dekrement nach und Mary Walker [3] führte das Physostigmin in die Therapie ein. Während Thymus-Abnormitäten schon frühzeitig im Zusammenhang mit MG gesehen wurden und die Thymektomie schon vor Klärung der Autoimmunogenese der MG durchgeführt wurde [4], konnten die pathophysiologischen Zusammenhänge erst wesentlich später aufgeklärt werden [5–8]. Myasthene Syndrome umfassen über die MG hinaus seltene kongenitale Myasthenien und das erworbene Lambert-Eaton-Syndrom.

Epidemiologie

Epidemiologische Daten sind noch sehr unzuverlässig, da wenige populationsbasierte Studien existieren. Die grösste dieser Studien [9] geht von einer Inzidenz seropositiver MG von 7,4/1 000 000 und einer Punktprävalenz (Gesamtheit der Erkrankungen zu einem gegebenen Zeitpunkt) von ca. 70/1 000 000, einer zweigipfelförmigen geschlechtsabhängigen Altersverteilung sowie einem Geschlechtsquotienten geringfügig zugunsten der Frauen aus. Diese Daten sind für die Bevölkerung Griechenlands erhoben worden. Andere Untersuchungen, die auf wesentlich geringeren Datensätzen basieren, gehen von jährlichen Inzidenzen zwischen 1–15/1 000 000 und Prävalenzen zwischen 3,05–175/1 000 000 aus.

Pathophysiologie (für eine ausführliche Darstellung siehe [10])

Die Entdeckung des Alpha-Bungarotoxins zur Markierung von AChR [11] erlaubte den Schluss, dass die MG eine Erkrankung der postsynaptischen Membran ist und dass die Grösse des Miniatur-Endplattenpotentials mit der Zahl der AChR korreliert. Die Immunisierung von Kaninchen mit Spezies-fremden AChR führte im Tiermodell (der experimentellen Autoimmun-MG) zu schwerer Muskelschwäche, die mit Cholinesterase-Hemmern behandelt werden konnte. Darüber hinaus ermöglichte der passive Transfer der Muskelschwäche den Nachweis, dass es sich nicht um eine Zellgebundene, sondern eine Antikörper-vermittelte Immunantwort handelt [12]. Gegenüber der normalen neuromuskulären Endplatte vermindert sich die Zahl der AChR und es kommt zu einer Vergrößerung der subsynaptischen Membran und einer Erweiterung des synaptischen Spaltes. Diese Veränderungen werden auf Komplement vermittelte Schädigungen zurückgeführt. Daneben wird etwa umgekehrt proportional zur Verminderung der Amplitude der Miniatur-Endplattenpotentiale eine Neubildung veränderter AChR induziert. Die Nervenendigungen bleiben morphologisch normal. Es ist bisher ungeklärt, wieso es zu einer Prädominanz von morphologischen und funktionellen Veränderungen an okulären und proximalen Extremitätenmuskeln kommt. Etwa 10–20% der Patienten mit generalisierter MG haben keine nachweisbaren Antikörper gegen AChR, weshalb diese Situation als seronegative MG bezeichnet wird. Da jedoch auch bei diesen Patienten die Plasmapherese erfolgreich ist, werden Antikörper gegen andere als AChR angenommen. Etwa 70% von Patienten mit seronegativer generalisierter MG binden IgG-Antikörper an den Muskel-spezifischen Tyrosinkinase-Rezeptor (MuSK) [13]. Die Entstehung der Autoimmunantwort bei der MG ist bis heute nicht vollständig geklärt. Dies gilt insbesondere für die Rolle der regulatorischen T-Zellen, der B-Lymphozyten und Plasmazellen, die allesamt im Thymus vorhan-

Der 2. Teil
folgt im Heft 37 des SMF.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Ulrich Wolf Buettner
Chefarzt Neurologische Klinik
Kantonsspital
CH-5001 Aarau

ubuettnr@hin.ch

den sind. Allein die Tatsache, dass 75% der MG-Patienten Thymus-Abnormitäten haben, davon 85% eine Bildung von Keimzentren (Hyperplasie) und 15% Thymome sowie die Mehrheit der Patienten von einer Thymektomie profitiert [14], lässt den Schluss zu, dass der

Thymus im Beginn die Entstehung und im Verlauf die Aktivität der MG beeinflusst. Verschiedene Hypothesen sind bisher portiert worden, ohne dass die Rolle von Myoid-Zellen des Thymus, die auf ihrer Oberfläche AChR exprimieren, geklärt werden konnte. Auch gene-

Tabelle 1. Klinische Klassifizierung entsprechend der Myasthenia gravis Foundation of America [15].

Klasse I	jegliche Augenmuskel-, Lidschlusschwäche, übrige Muskelkraft ist normal
Klasse II	nicht-okuläre Muskeln sind <i>leicht</i> betroffen, mögliche Augenmuskelbeteiligung jeglichen Schweregrades
IIa	vorwiegend Extremitäten- oder axiale Muskeln oder beides, mögliche geringere Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur
IIb	vorwiegende Beteiligung der oropharyngealen Muskeln oder Atemmuskulatur oder beider, mögliche geringere oder gleiche Beteiligung der Extremitäten- oder axialen Muskeln oder beider
Klasse III	<i>mittelgradige</i> Schwäche anderer als okulärer Muskeln, mögliche Augenmuskelbeteiligung jeglichen Schweregrades
IIIa	vorwiegend Extremitäten- oder axiale Muskeln oder beides, mögliche geringere Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur
IIIb	vorwiegende Beteiligung der oropharyngealen Muskeln oder Atemmuskulatur oder beider, mögliche geringere oder gleiche Beteiligung der Extremitäten- oder axialen Muskeln oder beider
Klasse IV	<i>hochgradige</i> Schwäche anderer als okulärer Muskeln, mögliche Augenmuskelbeteiligung jeglichen Schweregrades
IVa	vorwiegend Extremitäten- oder axiale Muskeln oder beides, mögliche geringere Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur
IVb	vorwiegende Beteiligung der oropharyngealen Muskeln oder Atemmuskulatur oder beider, mögliche geringere oder gleiche Beteiligung der Extremitäten- oder axialen Muskeln oder beider
Klasse V	definiert durch Intubation mit oder ohne mechanische Beatmung ausser im Rahmen eines post-operativen Routine-Managements. Magenschlauch ohne Intubation klassiert den Patienten in IVb.

Tabelle 2. Modifizierter Besinger-Score (klinischer Score für Myasthenia gravis [16]).

Test-Element	normal	leicht	mittel	schwer
0	1	2	3	
1. Arme vorhalten 90° (sec)	>180	>60–180	10–60	<10
2. Beine gestreckt, liegend 45° (sec)	>45	>30–45	5–30	<5
3. Kopf liegend 45° angehoben (sec)	>90	>30–90	5–30	<5
4. Vitalkapazität (Liter)				
Männer	>4,0	>2,5–4,0	1,5–2,5	<1,5
Frauen	>3,0	>2,0–3,0	1,2–2,0	<1,2
5. Kauen / Schlucken	normal	Erschöpfung beim Kauen fester Speisen	nur weiche Speisen möglich	Magenschlauch
6. Gesichtsmuskulatur	normal	leichte Schwäche beim Lidschluss	Lidschluss unvollständig	keine Mimik
7. Doppeltsehen beim Seitwärtsblick (nach sec)	>60	>10–60	>0–10	spontane Fehlstellung
8. Ptosis beim Aufwärtsblick (nach sec)	>60	>10–60	>0–10	spontane Ptosis

Maximale Punktzahl 24

tische Prädispositionen werden aktuell diskutiert. Es ist bemerkenswert, dass zahlreiche andere Autoimmun-Erkrankungen bei Patienten mit MG assoziiert sein können: Hashimoto-Thyreoiditis, Hyperthyreoidismus, perniziöse Anämie, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, Lupus erythematoses, Pemphigus, Lambert-Eaton-Syndrom, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Vitiligo und Alopecia areata.

Klinik

Die überwiegende Zahl der Patienten stellt sich mit einer charakteristischen Klinik, nämlich

einer belastungsabhängigen Schwäche bestimmter Muskelgruppen, vor. Die zunehmende Schwäche bei wiederholter oder andauernder Innervation ist geradezu wegweisend. Bei 60% der Patienten beginnt die Erkrankung mit einer Schwäche der Lidheber und äusseren Augenmuskeln. Ptosis und Doppelbilder treten im Verlauf der Erkrankung bei 90% der Patienten auf. Nur bei 15% der Patienten bleibt die Erkrankung nach einem Verlauf von etwa drei Jahren auf diese Muskeln beschränkt (rein okuläre MG). Bei 85% kommt es zu einer Ausbreitung der Erkrankung auf andere Muskelgruppen, häufig der Gesichts- und der pharyngealen Muskulatur, der Atemmuskulatur und schliesslich auch der Extremitätenmuskulatur. Eine standardisierte Graduierung der MG findet sich in Tabelle 1 [15]. Ein klinischer Score erlaubt eine semiquantitative Dokumentation, die unerlässlich ist, wenn sich sogenannte Krisen entwickeln, oder aber der Effekt der Therapie dokumentiert werden soll (Tab. 2) [16]. Von einer Krise redet man, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen zu einer lebensbedrohenden Situation führen, die intensivmedizinischer Behandlung bedarf (Tab. 3). Die Erkrankung betrifft ausschliesslich die neuromuskuläre Transmission und bei der erworbenen MG die postsynaptische Membran. Im neurologischen Befund ergeben sich keine darüber hinausgehenden Auffälligkeiten. Die Differentialdiagnose bei Auftreten einer okulären oder generalisierten belastungsabhängigen Schwäche ist breit und umfasst im

Tabelle 3. Krisen.

Myasthene Krise	cholinerge Krise
	muskarinerg
weite Pupillen	Miosis
Blässe	Augentränen
Tachykardie	warme gerötete Haut, Schwitzen
schlaffer Muskeltonus	Hypersalivation, Diarrhoe, Koliken
Ateminsuffizienz	Bradykardie
Schluck-, Sprachstörung	nikotinerg
generalisierte Paresen	Faszikulationen
	Wadenkrämpfe
	Tremor
	Verwirrtheit, Koma, Atemlähmung

Tabelle 4. Differentialdiagnose der Myasthenia gravis.

Krankheit	Differenzierende Befunde
kongenitale myasthene Syndrome	maternale Übertragung
medikamentös-induzierte Myasthenie	Vorgeschichte (z.B. D-Penicillamin)
Lambert-Eaton myasthenes Syndrom	kleinzelliges Bronchuskarzinom, autonome Symptome, Elektrophysiologie, Antikörper
Polymyositis, Dermatomyositis	CK, Schmerzen, EMG, Biopsie
mitochondriale Myopathie (CPEO)	Muskelbiopsie
Myotonie (Becker)	EMG, autosomal-rezessiver Erbgang
dyskalämische periodische Lähmungen	K-Blutspiegel, familiär, keine okulären und oropharyngealen Symptome
Motoneuron-Erkrankungen	Elektrophysiologie, Faszikulationen, Reflex-Steigerung
okuläre Symptome im Rahmen einer Multiplen Sklerose	Verlauf, Liquor, MRI, Elektrophysiologie
Hirnnerven-Neuritis	Liquor, sensible Symptome, Pupillen abnormal
intrakranielle Schädelbasisprozesse	Ausfallsmuster, Bildgebung
Guillain-Barré-Syndrom	sensible Symptome, EMG/NLG
endokrine Ophthalmopathie	Schilddrüsendiagnostik
Botulismus	Vorgeschichte, Magen-Darm-Symptome
nicht-organische Schwäche	Vorgeschichte, psychiatrische Evaluation
Chronic-fatigue-Syndrom	Ausschlussdiagnose

wesentlichen Erkrankungen, die sich durch die weiter unten beschriebenen Tests differenzieren lassen (Tab. 4). Der Verlauf ist durch die generalisierte Autoimmunerkrankung charakterisiert, die eine über viele Jahre oder lebenslang benötigte immunsuppressive Therapie benötigt. Nur in etwa 10% besonders schwerer, generalisierter MG kommt es zu ausgeprägten Muskelatrophien. Während vor der immunsuppressiven Therapie eine hohe Mortalität, speziell der generalisierten MG und der myasthenen Krise bestand, sind diese Risiken unter adäquater Therapie heute eher gering. Patienten mit MG und Thymom sind bezüglich ihrer Prognose wesentlich ungünstiger zu beurteilen.

Diagnostische Schritte

MG-Symptome müssen mittels eines semiquantitativen Scores dokumentiert werden (s. Tab. 2). Der Score erlaubt nicht nur das Ausmass der Beeinträchtigung abzuschätzen, sondern ist auch zur Klassifizierung der Myasthenie (okulär versus generalisiert) notwendig. Als nächsten Schritt empfiehlt sich der sogenannte *Tensilon-Test* (Edrophoniumchlorid; über die internationale Apotheke erhältlich). Es handelt sich um einen Acetylcholinesterase-Hemmer, der intravenös applizierbar ist, mit rasch eintretender Wirkung und Wirkungsdauer für maximal 10 Minuten. Die Durchführung des Tests erfordert das Monitoring der Funktion einer eindeutig betroffenen Muskelgruppe (Ptosis, Doppelbilder bei exzentrischem Blick, Dysarthrie, Schwäche der Schultergürtelmuskulatur usw.). 10 mg (1 ml) Edrophonium werden auf 10 ml verdünnt, 1 mg Atropin wird in Bereitschaft aufgezogen vorgehalten, ein stabiler venöser Zugang mit NaCl-Infusion wird vor-

bereitet. Unter Beobachtung der Index-Funktion (z.B. Ptosis) wird zunächst 1 mg Tensilon® injiziert (jeweils mit NaCl gespült), 45 Sekunden gewartet, bei Verträglichkeit, Ausbleiben von Kreislaufreaktion, Schweissausbruch (bei Auftreten cholinergischer Symptome, Gabe von 1 mg Atropin i.v.) werden weitere 3 mg injiziert, wiederum 45 Sekunden gewartet und bei Ausbleiben einer eindeutigen Besserung erfolgt die Injektion des restlichen Tensilon®. Bei Ausbleiben einer Besserung der Muskelschwäche ist der Tensilon-Test negativ, ein positiver Tensilon-Test ist hoch verdächtig auf eine MG, jedoch nicht spezifisch. Als Alternative zum Tensilon-Test, jedoch mit schwierigerer Interpretation, kann auch ein Pyridostigmin-Test (30 oder 60 mg Mestinon®) angewendet werden. Der Ablauf sollte einen Score vor und ca. 60 Minuten nach Tabletteneinnahme umfassen.

Die elektrophysiologische Untersuchung erlaubt nicht nur mittels *Dekrement*-Nachweises eine Quantifizierung der Muskelschwäche, sondern kann auch zur Unterscheidung verschiedener Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung beitragen. Bevorzugt in proximalen Muskeln kann je nach Schweregrad der MG mit unterschiedlicher Sensitivität bei supramaximaler Stimulation mit 2–3 Hz zwischen 1. und 5. Stimulation ein Dekrement auftreten. Ein reproduzierbares Dekrement von >10% ist als pathologisch zu werten. Ein pathologischer Befund ist wahrscheinlicher, wenn die Untersuchung unmittelbar nach einer maximalen Kontraktion des untersuchten Muskels über mindestens 30 Sekunden erfolgt und in einminütigen Abständen über 5 Minuten wiederholt wird. Dieser Test ist natürlich auch bei anderen Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung pathologisch, wie beim myasthenen Syndrom Lambert-Eaton (LEMS) und der kongenitalen Myasthenie. Eine höhere Sensitivität (aber nicht Spezifität) besitzt die Einzelfaser-Elektromyographie mit der Bestimmung des Jitters, d.h. der Variabilität von Intervallen einzelner Muskelaktionspotentiale, die einer motorischen Einheit angehören. Diese Technik ist sehr zeitaufwendig und wenigen Spezialisten vorbehalten. Beim LEMS findet sich ebenfalls ein Dekrement bei der 2–3-Hz-Stimulation, wobei das 1. Potential in der Regel sehr klein ist. Nach andauernder Muskelanspannung (mindestens 30 Sekunden) oder bei hochfrequenter supramaximaler Stimulation (20–50 Hz) wird eine tetanische Kontraktion des Muskels erreicht mit Potentialamplituden, die im Normalfall weitgehend konstant sind. Ein Inkrement von über 25% ist suggestiv, über 100% beweisend für ein myasthenes Syndrom Lambert-Eaton (LEMS). Im Radioimmunoassay können AChR-Autoantikörper in 100% bei Thymom, in 90% bei

Quintessenz

- Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Autoimmunerkrankung der neuromuskulären Synapse mit Verlust der Acetylcholinrezeptoren der postsynaptischen Membran.
- Die Entstehung der Autoimmunantwort bei der MG ist bis heute nicht vollständig geklärt. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Beeinflussung des Verlaufes der MG nimmt der Thymus ein.
- Die Klinik wird durch eine belastungsabhängige und fluktuierende Schwäche der okulären und proximalen Extremitätenmuskulatur gekennzeichnet. Lebensbedrohliche Komplikationen wie die myasthene Krise sind zwar selten, treten jedoch immer wieder – insbesondere bei Therapiefehlern – auf.
- Neben der Klinik sind die Bestimmung der Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper, der Tensilon-Test und die Bestimmung des Dekrements durch Elektroneuromyographie die wichtigsten Bausteine der Diagnose.

generalisierter und in etwa 50% bei okulärer Myasthenia gravis nachgewiesen werden [17]. Sämtliche Autoantikörper-Bestimmungen werden in spezialisierten Labors durchgeführt, wobei diese Labors seltene Untersuchungen in der Regel selbständig weiterleiten. Die Konzentration der AChR-Autoantikörper korreliert relativ schlecht mit der interindividuellen Schwere der Myasthenie, dagegen intraindividuell wesentlich besser. Positive Werte $>0,4$ nM Alpha-Bungarotoxin-Bindungsstellen/L treten selten falsch positiv bei verschiedenen Erkrankungen wie Thymomen ohne MG, Motoneuron-erkrankungen und Muskeldystrophie auf ([1] in Teil II). Bei seronegativen generalisierten Myasthenien können Antikörper gegen den muskelspezifischen Tyrosinkinase-Rezeptor (MuSK) bestimmt werden [13]. Auch der immunhistochemische Nachweis von Immunablagerungen (Komplement-Faktoren) in einer

Muskelbiopsie (Endplattenbereich) trägt zur Diagnosesicherung in schwierigen Fällen bei [18, 19].

Die bildgebende Diagnostik dient einerseits bei rein okulären Myasthenien der differentialdiagnostischen Klärung (MRI des Kopfes) und dem Nachweis eines Thymomes (CT oder besser MRI des Thorax). Eine Thymushyperplasie (histologischer Nachweis von Keimzentren) kann nicht bildgebend diagnostiziert werden. Der verschiedentlich [20, 21] empfohlene «ice-pack test» ist nur bei Ptosis anwendbar, ausserdem ist sein Wirkungsmechanismus nicht bekannt.

Danksagung

Für die Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Anregungen durch die Redaktion und Frau Dr. Eva Streit, Paracelsusspital, Richterswil, sei herzlich gedankt.

Literatur

- Willis T. De anima brutorum. Teatro Sheldoniano, Oxford, England; 1672. p. 406-7.
- Jolly F. Über Myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl Klin Wochenschr 1895;32:1-7.
- Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmin. Lancet 1934;1:1200-1.
- Sauerbruch H, Schumacher CB, Roth J. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. Mitteil Grenzgeb Med Chir 1913;25:746.
- Nastuk WL, Strauss AJL, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. Am J Med 1959;26:394.
- Strauss AJL, Seegal BC, Hsu KC, et al. Immunofluorescence demonstration of muscle binding, complement fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med 1960;105:184-91.
- Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE. Changes of serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med 1960;105:177-84.
- Simpson JA. Myasthenia gravis, a new hypothesis. Scott Med J 1960; 5:419-36.
- Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:352-6.
- Vincent A, Drachman DB. Myasthenia gravis. In: Pourmand R, Harati Y, eds. Neuromuscular Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 159-88.
- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 1973;182:293-5.
- Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science 1975;190: 397-9.
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001;7:365-8.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55:7-15.
- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology 2000;55: 16-23.
- Besinger UA, Toyka KV, Heininger K, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Sandel PC, et al. Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1981;377:812-3.
- Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. Clin Exp Immunol 1982; 49:257-65.
- Tsujihata M, Yoshimura T, Satoh A, Kinoshita I, Matsuo H, Mori M, et al. Diagnostic significance of IgG, C3 and C9 at the limb muscle end-plate in minimal myasthenia gravis. Neurology 1989;39:1359-63.
- Nakano S, Engel AG. Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the end-plate in 30 patients. Neurology 1993;43:1167-72.
- Borenstein S, Desmedt JE. Local cooling in myasthenia. Improvement of neuromuscular failure. Arch Neurol 1975;32:152-7.
- Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia gravis. J Neurol 2003;250:883-4.