

# Myasthenia gravis und myasthene Syndrome – Update

## Teil 1: Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik

Ulrich W. Buettner<sup>a</sup>, Harold Köndgen<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Aarau/Erlinsbach

<sup>b</sup> Neurologische Klinik, Inselspital Bern

### Quintessenz

- Myasthene Syndrome stellen an die Diagnostik hohe Anforderungen, da eine exakte Einordnung des Syndroms entscheidende therapeutische Konsequenzen hat.
- Neben den sogenannten kongenitalen und seronegativen Myasthenien sind die meisten Myasthenien AChR-Antikörper-positiv und MuSK-Antikörper-positiv.
- Eine therapeutisch wichtige Unterscheidung muss zwischen rein okulären und generalisierten Myasthenien getroffen werden.
- Die wichtigsten diagnostischen Schritte sind ausser der Bestimmung der Antikörper die elektrophysiologische Diagnostik mittels Dekrement und die Applikation von Edrophoniumchlorid.

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Erkrankung der neuromuskulären Übertragung mit Verlust der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren (AChR) der postsynaptischen Membran und daraus folgender Schwäche und Erschöpfbarkeit der quergestreiften Muskulatur. Thomas Willis beschrieb im Jahr 1672 vermutlich als Erster eine Patientin mit MG [1], Friedrich Jolly schlug 1895 den Begriff «Myasthenia gravis pseudoparalytica» vor und wies elektrophysiologisch das Dekrement nach [2], und Mary Walker führte 1934 das Physostigmin in die Therapie ein [3]. Während Thymusabnormitäten schon frühzeitig im Zusammenhang mit MG gesehen wurden und die Thymektomie schon vor Klärung der Autoimmunogenese der MG durchgeführt wurde, konnten die pathophysiologischen Zusammenhänge erst wesentlich später aufgeklärt werden [4–8].

Myasthene Syndrome umfassen über die MG hinaus seltene kongenitale Myasthenien und das erworbene Lambert-Eaton-Syndrom. Man unterscheidet verschiedene präsynaptische, synaptische und postsynaptische Pathologien, auf die in diesem Rahmen nur am Rande eingegangen werden kann.



Ulrich W. Buettner

### Epidemiologie

Epidemiologische Daten gründen sich auf zahlreiche populationsbasierte Untersuchungen, die in einem systematischen Review zusammengefasst wurden [9]. Die Inzidenz-Raten (IR) für alle Formen der MG werden mit 1,7–21,3 pro Million Patientenjahre angegeben (4,3–18,0 für die AChR-MG, 0,1–0,32 für die MuSK-MG). Die Geschlechtsverteilung zeigt insgesamt ein Überwiegen der

Frauen; in einigen Studien zeigt sich eine klare Zweigipfligkeit mit einer hohen IR in der 3. Lebensdekade und für beide Geschlechter ein Maximum bei den über 60-jährigen Patienten.

Geschätzte, gepoolte Prävalenzdaten für alle Formen der MG liegen bei 77,7 pro Million Einwohner: für die AChR-MG zwischen 70,6 und 163,5, für die MuSK-MG zwischen 1,9 und 2,9. Für seronegative MG liegen keine Daten vor.

### Pathophysiologie

Die Entdeckung des Alpha-Bungarotoxins zur Markierung von AChR 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 [10, 11]. Die Immunisierung von Kaninchen mit spezie fremden AChR führte im Tiermodell (der experimentellen Autoimmun-MG) zu schwerer Muskelschwäche, die mit Cholinesterasehemmern behandelt werden konnte. Darüber hinaus ermöglichte der passive Transfer der Muskelschwäche den Nachweis, dass es sich nicht um eine zellgebundene, sondern eine antikörpervermittelte Immunantwort handelt [12].

Gegenüber der normalen neuromuskulären Endplatte vermindert sich die Zahl der AChR; es kommt zu einer Vergrößerung der subsynaptischen Membran und einer Erweiterung des synaptischen Spalts. Diese Veränderungen werden auf komplementvermittelte 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 wurde. Da jedoch auch bei diesen Patienten die Plasmapherese erfolgreich ist, werden Antikörper gegen andere Rezeptoren als AChR angenommen.

Etwa 20–50% (Zahlen variieren stark) der Patienten mit AChR-AK-negativer, generalisierter MG binden IgG-Antikörper an dem muskelspezifischen Tyrosinkinase-Rezeptor (MuSK) [13]. Bei den übrigen Patienten liegen wahrscheinlich Antikörper gegen bisher unbekannte Antigene der neuromuskulären Synapse oder «Low level/affinity»-Antikörper vor, die durch die Standardassays nicht detektiert werden. Als möglicherweise wichtiger neuer Marker seronegativer Myasthenien wurde kürzlich ein Low-density-lipoprotein-receptor-related-protein-4-Antikörper beschrieben [14].

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Tabelle 1**

Klinische Subgruppen der Myasthenia gravis (nach [23]).

	Krankheitsbeginn (Jahre)	Thymuspathologie	Autoantikörper (AK)	HLA-Assoziation	Kommentar
<b>Early onset</b>	<40	Hyperplasie	AChR	DR3–B8, DR9 (bei Asiaten)	Männer : Frauen = 1:3
<b>Late onset</b>	>40	Normal	AChR, Titin-, Ryanodin-Rezeptor	DR2–B7	Anti-Titin- und Ryanodin-Rezeptor-AK mit schwerem Verlauf assoziiert
<b>Thymom</b>	Am häufigsten 40–60	Neoplasie	AChR, Titin-, Ryanodin-Rezeptor, KCNA4	Keine bestimmt	Mögliche Assoziation mit anderen paraneoplastischen Erkrankungen
<b>MUSK</b>	<40 (meist)	Normal	MUSK	DR14–DQ5	Ausgeprägte weibliche Prävalenz, bei einigen Patienten selektiv betroffen oropharyngeal, facial und Atmung
<b>Seronegativ generalisiert</b>	Variabel	Gelegentlich Hyperplasie	Antikörper gegen postsynapt. Clustering von AChR in 66%	Keine bestimmt	Nicht identifizierte Autoantigene in Fällen ohne Low-affinity-AK, Low-density-lipoprotein-rezeptor-protein-4-AK
<b>Okulär</b>	In Asien vorwiegend Kinder, in Europa und den USA Erwachsene	Unbekannt	AChR in 50%	Bw-46 (bei chinesischen Patienten)	Low-affinity-AChR-AK

AChR = Acetylcholinrezeptor, KCNA4 = Voltage-gated K<sup>+</sup> Kanal Unterfamilie A member 4, MUSK = muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase**Tabelle 2**

Modifizierter Besinger-Score (klinischer Score für MG) [24].

Testelement	Normal	Leicht	Mittel	Schwer
	0	1	2	3
<b>1. Arme vorhalten 90° (in Sekunden)</b>	>180	>60–180	10–60	<10
<b>2. Beine gestreckt, liegend 45° (in Sekunden)</b>	>45	>30–45	5–30	<5
<b>3. Kopf liegend 45° angehoben (in Sekunden)</b>	>90	>30–90	5–30	<5
<b>4. Vitalkapazität (Liter)</b>				
<b>Männer</b>	>4,0	>2,5–4,0	1,5–2,5	<1,5
<b>Frauen</b>	>3,0	>2,0–3,0	1,2–2,0	<1,2
<b>5. Kauen und Schlucken</b>	Normal	Erschöpfung beim Kauen fester Speisen	Nur weiche Speisen möglich	Magenschlauch
<b>6. Gesichtsmuskulatur</b>	Normal	Leichte Schwäche beim Lidschluss	Lidschluss unvollständig	Keine Mimik
<b>7. Doppeltsehen beim Seitwärtsblick (in Sekunden)</b>	>60	>10–60	>0–10	Spontane Fehlstellung
<b>8. Ptosis beim Aufwärtsblick (in Sekunden)</b>	>60	>10–60	>0–10	Spontane Ptosis

Maximale Punktzahl: 24

Nahezu sämtliche Patienten mit MG und Thymom sind AChR-positiv. Nur ca. 50% der Patienten mit einer okulären MG sind demgegenüber AChR-positiv.

AK gegen quergestreiften Muskel treten nur bei 30% aller Patienten mit MG, aber bei 80% der Patienten mit MG und Thymom auf. Dies ist diagnostisch bedeutsam. Der Nachweis von AK gegen quergestreiften Muskel bei Patienten in der Altersgruppe 20–50 Jahre bedeutet in 60% der Fälle, dass ein Thymom vorhanden ist (bei hoher Spezifität). Nur 10% sind falsch positiv, und nur 2% sind AK-negativ und haben dennoch ein Thymom [15]. Im Hinblick

auf den Nachweis eines Thymoms spielen andere Skelettmuskel-AK eine gewisse Rolle, so die Titin- und die Ryanodin-AK. Beide haben einen mässigen positiv-prädiktiven Wert für das Auftreten eines Thymoms. Für Titin gilt ein hoher negativer prädiktiver Wert, das heisst, ein negativer Titin-AK bedeutet kein Thymom, für Ryanodin dagegen besteht eine hohe Spezifität für das Auftreten eines Thymoms.

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-Lymphozy-

ten und Plasmazellen, die sämtlich im Thymus vorhanden sind. Allein die Tatsache, dass 75% der MG-Patienten Thymusabnormalitäten haben, davon 85% eine Bildung von Keimzentren (Hyperplasie) und 15% Thymome, sowie die Mehrheit der Patienten von einer Thymektomie profitiert [16], lässt den Schluss zu, dass der Thymus zu 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 genetische Prädispositionen werden diskutiert. Es ist bemerkenswert, dass zahlreiche andere

Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit MG assoziiert sein können, unter anderem Hashimoto-Thyreoiditis, Hyperthyreoidismus, perniziöse Anämie, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, Lupus erythematodes, Pemphigus, Lambert-Eaton-Syndrom, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Vitiligo und Alopecia areata.

## Klinik

Die überwiegende Zahl der Patienten stellt sich mit einer charakteristischen Klinik vor, nämlich einer belastungsabhängigen Schwäche bestimmter Muskelgruppen. 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% 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 die Gesichts- und die pharyngeale Muskulatur, die Atem- und schliesslich auch die Extremitätenmuskulatur. Eine Einteilung nach Subgruppen findet sich in Tabelle 1 [15]. Ein klinischer Score erlaubt eine semiquantitative Dokumentation, die unerlässlich ist, wenn sich sogenannte Krisen entwickeln oder der Effekt der Therapie dokumentiert werden soll (Tab. 2). 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 Wesentlichen Erkrankungen, die sich durch Tests differenzieren lassen (Tab. 4). Der Verlauf ist durch die generalisierte Autoimmunkrankheit charakterisiert, die durch eine über viele Jahre oder lebenslang benötigte immunsuppressive Therapie charakterisiert ist. Nur in etwa 10% besonders schwerer generalisierter MG kommt es zu ausgeprägten Muskelatrophien. Während vor immunsuppressiver 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 der Prognose wesentlich ungünstiger zu beurteilen.

MuSK-positive MG unterscheiden sich in einigen wenigen Eigenschaften von Patienten mit AChR-positiver MG. Meist besteht eine okulo-bulbäre und proximale Pathologie, die weniger gut auf Acetylcholinesterasehemmer anspricht, dagegen gut auf Immunsuppression und Plasmapherese. Zudem besteht in der Regel keine Thymuspathologie, so dass auch eine Thymektomie nicht indiziert ist.

Für die Beurteilung von Verlauf und Therapie sind einige Formen der Myasthenie zu unterscheiden, die primär und früh generalisierte Myasthenia gravis, die Myasthenie bei Thymom und Thymuskarzinom, die okuläre Myasthenie und die kongenitale Myasthenie.

**Tabelle 3**

Klinische Zeichen bei myasthenen und cholinergen Krisen.

<b>Myasthene Krise</b>	Weite Pupillen Tachykardie Schlaffer Muskeltonus Blässe Ateminsuffizienz Schluck-, Sprachstörung Generalisierte Paresen
<b>Cholinerge Krise</b>	<b>Muskarinerg</b> Miosis Augentränen Warme, gerötete Haut, Schwitzen Hypersalivation, Diarrhoe, Koliken Bradykardie  <b>Nikotinerg</b> Faszikulationen Wadenkrämpfe Tremor Verwirrtheit, Koma, Atemlähmung

**Tabelle 4**

Zusammenfassung diagnostischer Tests bei Myasthenia gravis (nach [23]).

<b>Am Krankenbett</b>	
Edrophoniumchlorid (Tensilon-Test)	Verlässlich bei klar lokalisierbarem und messbarem Defizit
Ice-pack-Test	Diagnostik nur bei Ptosis geeignet
<b>Elektrophysiologie</b>	
Repetitive Nervenstimulation	Diagnostisch bei 75% mit generalisierter MG, <50% bei okulärer MG
Single-fibre-Elektromyographie	Höchst sensitiv (95–99%), jedoch nicht spezifisch
<b>Immunologisch (Autoantikörper)</b>	
Anti-AChR	Bei 85% mit generalisierter MG, 50% bei okulärer MG
Anti-MUSK	Ca. 40% der AChR-negativen generalisierten MG
Low-affinity-anti-AChR	66% der AChR- und MUSK-negativen generalisierten MG
Anti-Titin	95% der MG mit Thymom, 50% der late-onset nicht-Thymom-assoziierten MG
Anti-Ryanodin-Rezeptor	70% der Thymom-assoziierten MG (schwere Erkrankungen)
<b>Andere Untersuchungen</b>	
CT oder MRI des Thorax	Bei allen Patienten mit diagnostisch gesicherter MG
Schilddrüsenfunktionstest	Sinnvolle Ergänzung wegen häufig assoziierter Pathologie

AChR = Acetylcholinrezeptor, MUSK = muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase

## Diagnostische Schritte

MG-Symptome müssen mittels eines semiquantitativen Scores dokumentiert werden (Tab. 2). Der Score erlaubt nicht nur, das Ausmass der Beeinträchtigung abzuschätzen, sondern ist auch zur Klassifizierung der Myasthenie notwendig (okulär versus generalisiert).

Als nächster Schritt empfiehlt sich der sogenannte Tensilon-Test (Edrophoniumchlorid; über die internationale Apotheke erhältlich, immer wieder Lieferengpässe). Es handelt sich um einen Acetylcholinesterasehemmer, der i.v. 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 etc.). 1 mg Atropin wird in Bereitschaft aufgezogen vorgehalten, ein stabiler venöser Zugang mit NaCl-Infusion wird vorbereitet. Es empfiehlt sich, das Edrophoniumchlorid (10 mg/1 ml) auf 10 ml zu verdünnen. Unter Beobachtung der Indexfunktion (z.B. Ptosis) wird zunächst 1 mg Tensilon injiziert (jeweils mit NaCl gespült) und 45 Sekunden gewartet; bei Verträglichkeit, Ausbleiben von Kreislaufreaktion, Schweissausbruch (bei Auftreten cholinergischer Symptome Gabe von 1 mg Atropin) werden weitere 3 mg injiziert, wiederum 45 Sekunden gewartet, und bei Ausbleiben einer eindeutigen Besserung erfolgt die Injektion des restlichen Tensilons. Routinemässige Zugabe des Atropin oder Anwendung von Mischpräparaten ist ebenfalls möglich. Bei Ausbleiben einer Besserung der Muskelschwäche ist der Tensilon-Test negativ; ein positiver Tensilon-Test ist hochverdächtig auf eine MG, jedoch nicht spezifisch. Die Wirkung des Edrophoniumchlorids lässt nach wenigen Minuten nach, so dass für die Beurteilung maximal 5 Minuten verfügbar sind. Als Alternative zum Tensilon-Test, jedoch mit schwierigerer Interpretation, kann auch ein Pyridostigmin-Test (30 oder 60 mg Mestinon) angewendet werden. Der Ablauf sollte jeweils einen Score vor und ca. 60 Minuten nach Tabletteneinnahme umfassen.

Die elektrophysiologische Untersuchung erlaubt nicht nur mittels Dekrement-Nachweis 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 inklusive Varianten ist auch bei anderen Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung pathologisch, wie beim myasthenen Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) und der kongenitalen Myasthenie.

Eine höhere Sensitivität (aber nicht Spezifität) hat die Einzelfaser-Elektromyographie mit der Bestimmung des Jitters, das heisst der Variabilität von Intervallen einzelner Muskelaktionspotentiale, die einer motorischen Einheit angehören. Diese Technik ist sehr zeitaufwendig und den Spezialisten vorbehalten. Beim LEMS findet sich ebenfalls ein Dekrement bei der Stimulation mit 2–3 Hz, wobei das erste Potential in der Regel sehr klein ist. Nach willkürlicher Vorinnervation von 10 Sekunden oder bei hochfrequenter supramaximaler Stimulation (20–50 Hz) wird eine tetanische Kontraktion des Muskels erreicht mit Potentialamplituden, die im Normalfall weitgehend konstant sind [17]. Ein Inkrement von über 25% ist suggestiv, über 100% beweisend für ein myasthenes Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS).

Im Radioimmunoassay können AChR-Autoantikörper in 100% bei Thymom, in 90% bei generalisierter und in etwa 50% bei okulärer Myasthenia gravis nachgewiesen werden [18]. Sämtliche Autoantikörperbestimmungen 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, Motoneuronenerkrankungen und Muskeldystrophie auf. Bei seronegativen generalisierten Myasthenien können Antikörper gegen den MuSK bestimmt werden [19]. Auch der immunhistochemische Nachweis von Immunablagerungen (Komplementfaktoren) in einer Muskelbiopsie (Endplattenbereich) trägt zur Diagnosesicherung in schwierigen Fällen bei [20, 21].

Die bildgebende Diagnostik dient einerseits bei rein okulären Myasthenien der differentialdiagnostischen Klärung (MRI des Kopfs) und dem Nachweis eines Thymoms (CT oder besser MRI des Thorax). Eine Thymushyperplasie (histologischer Nachweis von Keimzentren) kann nicht bildgebend diagnostiziert werden.

Der vielfach empfohlene Ice-pack-eye-Test kann diagnostisch verwendet werden, ist aber unzuverlässig. Ein durch Abkühlung der Lidhebermuskulatur verursachter verlangsamter Abbau des Acetylcholins dürfte den Effekt einer verbesserten Lidöffnung erklären [22].

Untersuchungen zur Klärung der kongenitalen Myasthenien sind spezialisierten Labors vorbehalten.

---

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Ulrich W. Buettner  
Küttigerstrasse 35A  
CH-5018 Erlinsbach  
[buettner\[at\]hin.ch](mailto:buettner[at]hin.ch)

---

### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).