
Myasthenia gravis

abnorme Ermüdbarkeit der
Willkürmuskulatur unter Belastung, die
sich -anfänglich- in Ruhe wieder
zurückbildet.

Myasthenia gravis

Epidemiologie und Ätiologie

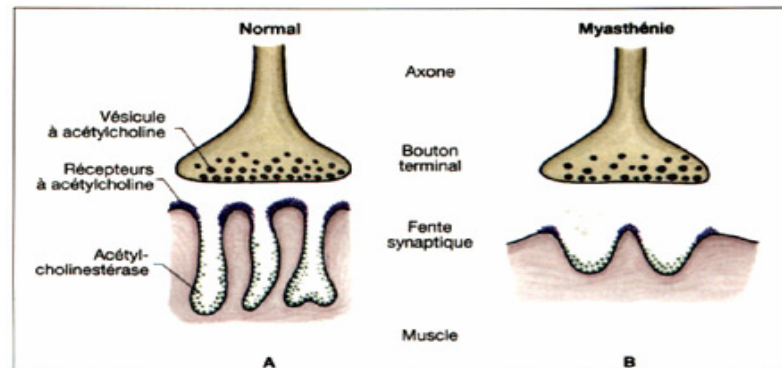
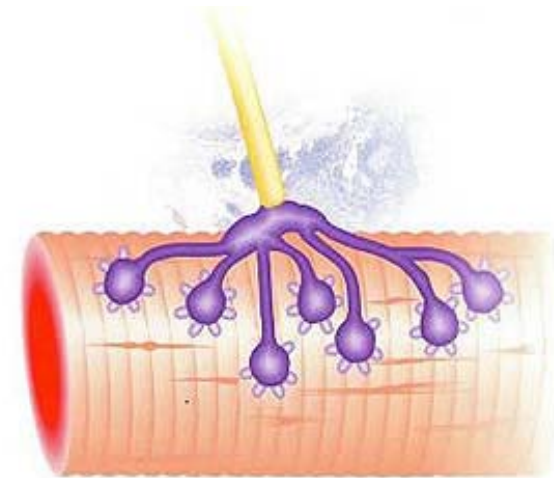
- Prävalenz ca. 3-10:100.000
 - Frauen : Männer = 3 : 2
 - am häufigsten zwischen dem 20.-40Lj. und dem 60-70Lj.
 - genetische Determination wahrscheinlich
 - Thymus-Veränderungen bei 80%
-

Pathophysiologie

- Chronische Autoimmunerkrankung
 - Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung
 - Autoantikörper gegen den nikotinischen Azetylcholinrezeptor oder die Muskelspezifische Kinase (MuKS) an der neuromuskulären Synapse
-

Myasthenia gravis

Pathogenese



2 La jonction neuromusculaire normale (A) et myasthénique (B).
 A : L'acétylcholine est contenue dans des vésicules au niveau du bouton terminal de

- Autoantikörper gegen postsynaptische Acetylcholin – Rezeptoren.

Myasthenie Pathogenese

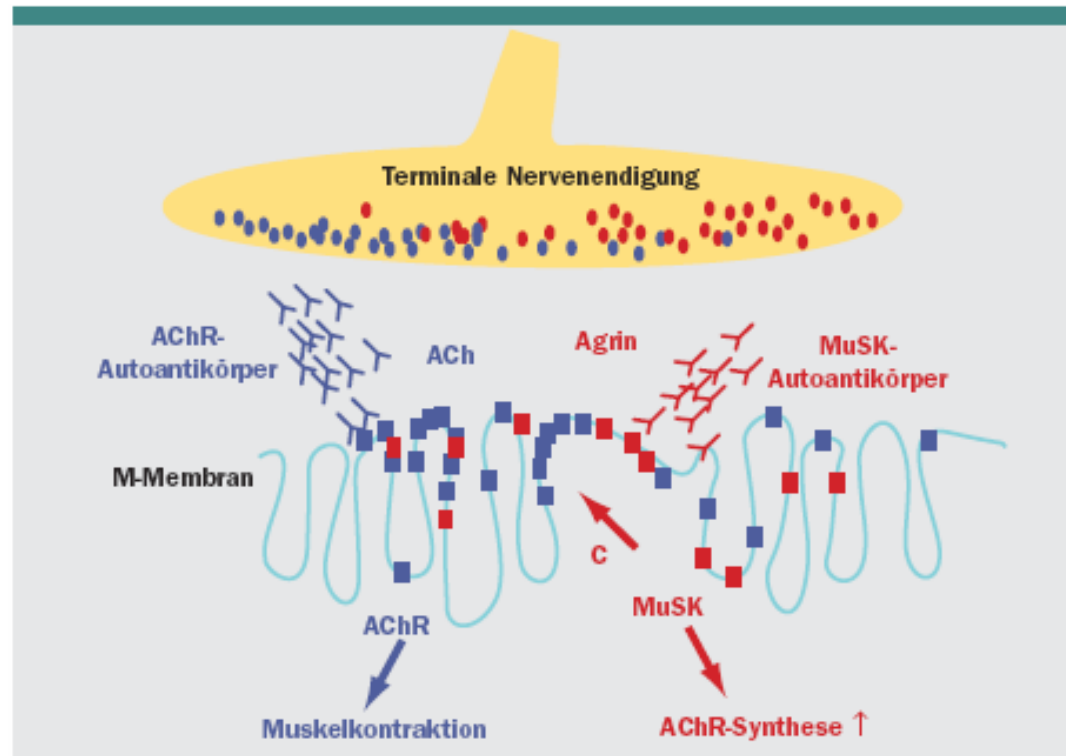


Abbildung 1 Neuromuskuläre Übertragungsstörung bei der Myasthenia gravis (Immunoklinischer Komplex). Abkürzungen: C = Clustering; MuSK = Muskelspezifische Kinase; AChR = Acetylcholinrezeptor; ACh = Acetylcholin; M-Membran = Muskelmembran.

Myasthenia gravis

Symptome I

- häufig zunächst okuläre Symptome oder
 - milde, generalisierte Muskelschwäche mit proximaler Betonung
 - Tendenz zur Generalisierung
-

Myasthenia gravis

Symptome II

okuläre Myasthenie

- Ptose
- Doppelbilder
 - transient
 - fluktuierend



generalisierte Myasthenie

- kraniale Muskeln
 - Facies myopathica
 - pharyngeale Muskeln
 - Rumpf, Extremitäten
 - Atemlähmung
-

Myasthenia gravis

Verlauf

- progrediente Ausbreitung oder/mit
 - Verschlechterung und partiellen Remissionen
 - Dauer:
 - foudroyante Verläufe möglich, DD: myasthene Krise vs. cholinerge Krise
 - Lebenserwartung unter Therapie normal
 - Prognose verschlechtert sich mit zunehmendem Erkrankungsalter
-

Myasthenia gravis

Klassifikation nach Osserman

- **I.** oculäre Form: Ptose, Doppelbilder
 - **IIa.** leichte generalisierte Form mit oculärer Beteiligung und gutem Anprechen auf Cholinesterase-Hemmer
 - **IIb.** mäßig ausgeprägte, generalisierte Form mit bulbärer Beteiligung, Aussparung der Atemmuskulatur
 - **III.** akute, schwer verlaufende, rasch progrediente, generalisierte Form mit bulbärer Beteiligung und Ateminsuffizienz, schlechte Prognose mit hoher Mortalität
 - **IV.** chronische, schwere Verlaufsform, schlechte Prognose mit hoher Therapieresistenz und erhöhter Mortalität
-

Tab. 2 Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis (MGFA-Klassifikation, 2000)

Klasse I	Okuläre Myasthenie, <i>beschränkt auf äußere Augenmuskeln und ggf. den Lidschluss</i>
Klasse II	Leichtgradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen ggf. einschließlich der Augenmuskeln
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>
IIIb	<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	Intubationbedürftigkeit mit und ohne Beatmung, abgesehen von einer postoperativen Nachbehandlung. Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit entspricht der Klasse IVb

Tabelle 1 Klassifikation der Myasthenia gravis nach Epidemiologie, Genetik und Pathophysiologie

	MG-Subgruppen					
	EOMG	LOMG	TOMG	OMG	SNMG	MAMG
Häufigkeit	20%	45%	10%	15%	5%	5%
Verlauf	Generalisiert	Generalisiert	Generalisiert	Okulär	Generalisiert	Generalisiert (mit okulopharyngealem Schwerpunkt)
Manifestationsalter	< 45 Jahre	≥ 45 Jahre	Jedes Alter	Jedes Alter	Jedes Alter	?
Geschlecht m : w	1 : 3	1,5 : 1	Keine Präferenz	Keine Präferenz	Keine Präferenz	w > m
Typische Thymus-Pathologie	Hyperplasie	Involution	Thymom	Wie bei EOMG oder LOMG	Unbekannt	Keine
HLA-Assoziation	B8, DR3 (deutlich)	B7, DR2 bei Männern (weniger deutlich)	Keine	?	?	DR14
Assoziierte Auto-Ak	Anti-AChR (~ 85%)	Anti-AChR (~ 85%) anti-Titin, anti-RyR (vor allem > 60. Lj.)	Anti-AChR (~ 100%) häufig anti-Titin, anti-RyR, anti-IL12, anti-IFN γ	Anti-AChR (50–70%)	Keine	Anti-MuSK (100%)
Therapieansprechen*						
Cholinesterasehemmer	+	+	+	+ oder –	+	(+) oder –
Immunsuppression	++	++	+/(+)	+	+	(+)
Plasmapherese	+	+	+	?	+	(+)/?
Thymektomie	+	– oder ?	+ oder –	(+) [19]	?	–

Abkürzungen: EOMG = Early-onset MG, LOMG = Late-onset MG, TOMG = Thymomassoziierte MG, OMG = Okuläre MG, SNMG = Seronegative MG, MAMG = MuSK-Ak-positive MG

*Bei 10–15 % aller MG Patienten bleiben verschwindet die myasthene Symptomatik unter der Therapie nicht vollständig.

Myasthenia gravis

Klinische Untersuchung

- **Simpson-Test**
 - Blick nach oben für >1 min
 - **Doppelbild-Belastungstest** (Seitblick über mindestens 1 Minute)
 - **Cogan-Zeichen** (unmittelbar nach kurzem Abwärts- und anschließendem Aufwärtsblick transient auftretende Lidzuckung)
 - **Wimpernzeichen** (Schwäche der periokulären Muskulatur)
-

Myasthenia gravis

Diagnostik

■ Labor:

Antikörper gegen Alpha-Untereinheit des nikotinergeren **Acetylcholin-Rezeptor** des Skelettmuskels;

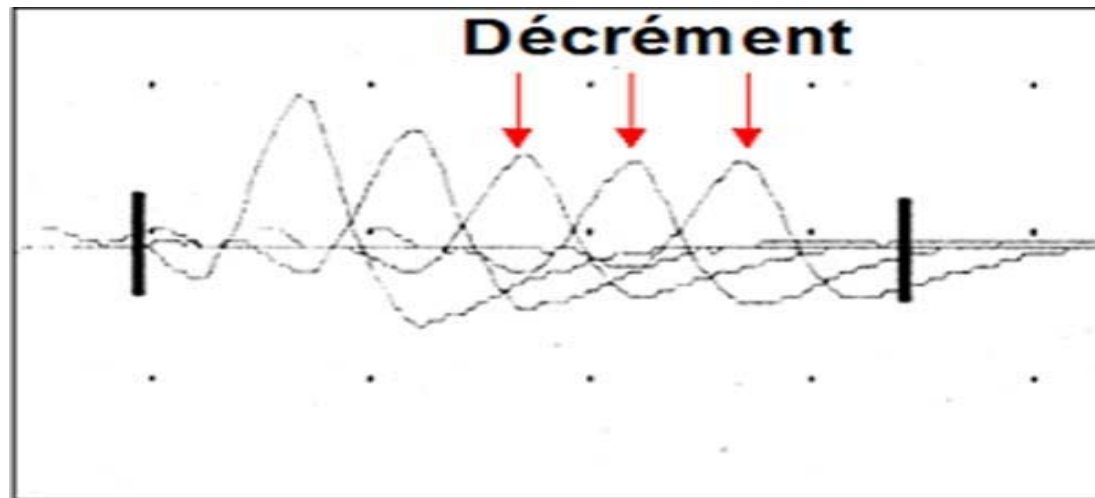
induzieren Rezeptorverlust und Destruktion der postsynaptischen Membran

Falls seronegativ: **Muskel-spezifische Tyrosinkinase Antikörper (MuSK)**

Myasthenia gravis

Elektrophysiologie

- **Stimulations-EMG**: repetitive 3Hz Reizung des N. accessorius oder N. facialis, Ableiten der Reizantworten im Zielmuskel
- **Positives Decrement** bei bis zu 80% der Patienten mit generalisierter MG und bei 50% der Patienten mit okulärer MG



Myasthenia gravis

Pharmakologische Testung

- **Tensilon^R-Test:**

2 ml Edrophoniumchloridlösung i.v. verabreichen.
Nach fehlender Wirkung und Ausbleiben von NW
weitere 8 ml Lösung unter Bereithaltung von
Atropin zur Antagonisierung muskarinerger NW
(Asthmaanfall, Bradykardie) verabreichen.

- Beurteilung der klinischen Symptomatik

Myasthenia gravis

Bildgebende Diagnostik

Bildgebung des **Thorax** mittels **CT oder MRT** zur Darstellung des Thymus ist bei jedem neu diagnostizierten MG-Patienten durchzuführen

bei 10% Thymus-Tumor
nachweisbar,
bei 65 % Thymushyperplasie
Thymuscarcinom sehr selten



Myasthenia gravis

Stufenschema der medikamentösen Therapie

- (1) **ACh-Esterase-Hemmer** (Basis-Dauertherapie)
Pyridostigmin (z.B. Mestinon®)
 - (2) **Glucocorticoide**
cave initial vorübergehende Verschlechterung
 - (3) **Immunsuppressive Langzeit-Therapie**
Azathioprin, Cyclosporin A
 - (4) **Reservemedikamente**: Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid
-

Therapieprinzipien

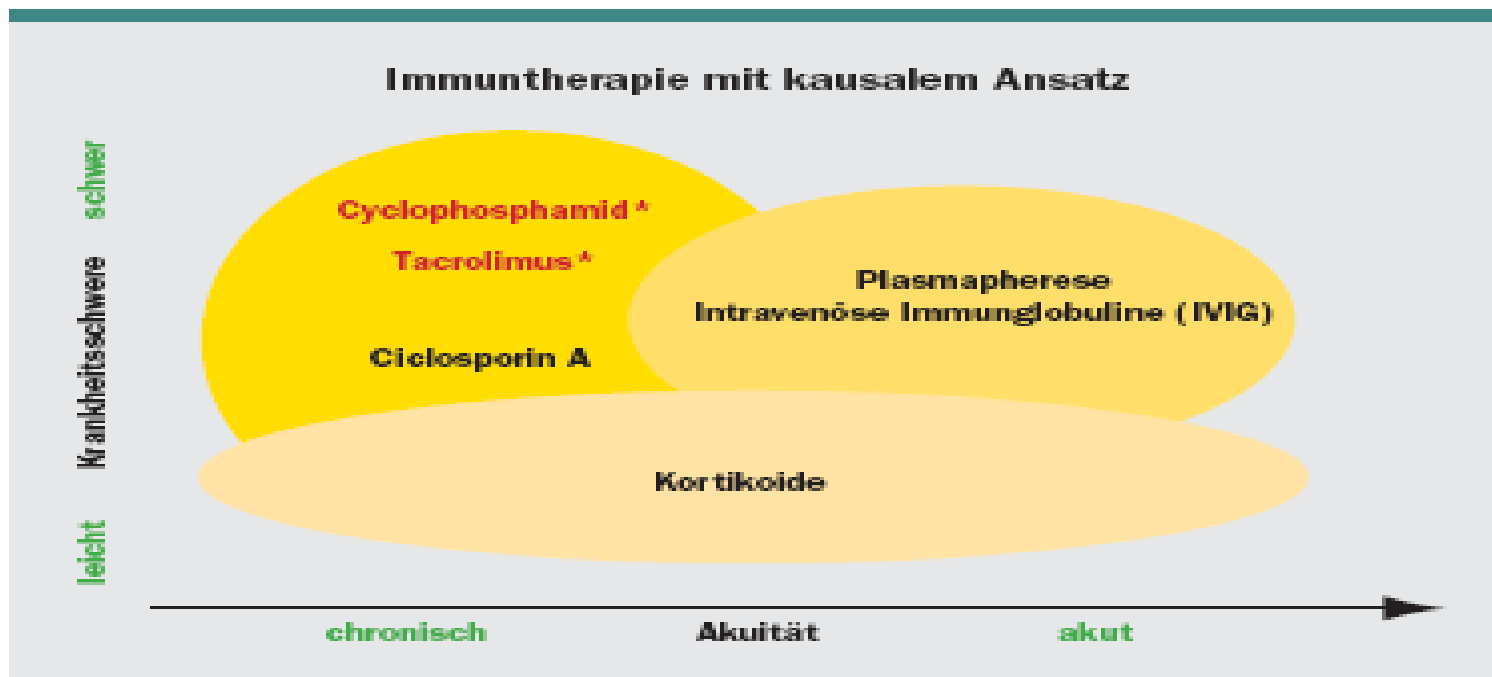


Abbildung 3 Kortikoide und Ciclosporin A sind die Grundpfeiler der Therapie, die bei Bedarf durch intravenöse Immunglobuline und Plasmapherese sowie Cyclophosphamid bzw. Tacrolimus erweitert wird. Rot^{*} = neuere Immuntherapeutika, die besonderen klinischen Situationen vorbehalten sein sollten (bislang keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung als Standardtherapie).