

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Myasthenia gravis

Jan Damoiseaux, Marc de Baets

übersetzt und geringfügig geändert von Wolfgang Löscher

1 Einleitung

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung mit Antikörpern gegen postsynaptische nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (AChR) der neuromuskulären Endplatte [1, 2]. Diese Antikörper reduzieren die Anzahl der AChR und führen dadurch zu einer muskulären Schwäche. Diese Antikörper blockieren entweder die Funktion der Rezeptoren oder führen zu einer immunvermittelten Destruktion der Endplatte und beeinträchtigen dadurch die neuromuskuläre Übertragung. Die Muskelschwäche beginnt typischerweise an den Augenmuskeln (Abb. 1) und führt zu Ptose und Doppelbildern. Im Rahmen einer MG können auch die bulbäre Muskulatur und die Extremitäten- und Atemmuskulatur betroffen sein (Tabelle 1).

Die jährliche Inzidenz der MG beträgt 3–7/1 000 000, die Prävalenz 60–120/1 000 000. Die Prävalenz scheint in den letzten Jahrzehnten zugenommen zu haben, wahrscheinlich auf Grund der erhöhten Sensitivität und Häufigkeit diagnostischer Tests sowie auf Grund der gesunkenen Mortalitätsraten. Allgemein sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer, wobei in der Altersgruppe zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr das Verhältnis Frauen zu Männern 3:1 erreicht. Liegt der Erkrankungsbeginn jenseits des 60. Lebensjahres erkranken Frauen und Männer gleich häufig.



Abbildung 1. Patient mit okulärer Myasthenie. Eine Ptose auf Grund einer Schwäche der Augenmuskulatur ist häufig das klinische Erstsymptom einer Myasthenie. Typischerweise ist die Ptose asymmetrisch.

Tabelle 1. Symptome der Myasthenie.

Betroffene Muskulatur	Klinische Manifestation
okulär	
Doppelbilder	Parese der externen Augenmuskeln
Ptose	Herabhängen eines oder beider Augenlider
Ptose und Doppelbilder	
bulbär	
Artikulation	nasale Sprache
Gesicht	Schwäche, Gefühl von perioraler Steifheit, Unfähigkeit zu pfeifen, horizontales Lachen („myasthenic snarl“)
Kauen	erschwertes Kauen
Schlucken	Regurgitation von Flüssigkeiten durch die Nase; Verschlucken
Nackmuskulatur	Unfähigkeit, den Kopf in Balance zu halten
Kombiniert	
okulo-bulbär	
Extremitäten	Verlust an Kraft während kontinuierlicher Anspannung
Arme	
Hände und Finger	
Beine	plötzliche Stürze
Kombiniert	
generalisiert	
Atemmuskulatur	Kurzatmigkeit

2 Fachärztliche Diagnostik

Die MG ist eine progressive Muskelschwäche bei Muskelbelastung. Die lässt sich durch Testung der Muskelausdauer objektivieren, z. B. durch einen 1-minütigen Blick nach oben, was bei MG zu einem zunehmenden Herabhängen des Augenlides führt (Simpson-Test). Die Diagnose kann durch den Nachweis von Anti-AchR-Antikörpern, falls negativ durch den Nachweis von Antikörpern gegen muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) bestätigt werden. Obwohl diese Antikörper hochspezifisch sind, sind ca. 15 % der Patientinnen mit generalisierter MG seronegativ. In dieser Patientengruppe kann die Diagnose durch eine Besserung der Muskelkraft auf die Behandlung mit kurzwirksamen Cholinesterasehemmern (z. B. Edrophonium oder Pyridostigmin), oder durch die repetitive Nervenstimulation bestätigt werden. Der sensitivste (95–99 %) und spezifischste (~100 %) Test zur Diagnose einer MG ist die Einzelfaser-Elektromyographie (Single-Fibre EMG), wo Aktionspotentiale einer kleinen Anzahl von Muskelfasern, die von

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien.**Klinische Kriterien:**

- muskuläre Schwäche während Belastung
- positiver Pyridostigmin oder Edrophonium (Tensilon) Test

Laborkriterien:

- Vorhandensein von Antikörpern gegen AchR
- Vorhandensein von MuSK Antikörpern (nur wenn keine AchR Antikörper nachweisbar sind)
- Abnorme repetitive Nervenstimulation (progressive Abnahme der Muskelsummenpotentiale)

Abkürzungen: **AChR**, Acetylcholinrezeptor; **MuSK**, muskelspezifische Kinase.

einer einzelnen motorischen Einheit innerviert werden, untersucht werden [3]. Allerdings ist das Single-Fibre EMG eine sehr untersucherabhängige Methode, und wird daher selten durchgeführt. Die American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine hat Richtlinien zur elektrophysiologischen Abklärung einer MG aufgestellt ([2] und enthaltene Literaturzitate).

Letztendlich sollte nach Diagnose einer MG mittels bildgebender Untersuchung des Thorax abgeklärt werden, ob ein Thymom vorliegt. MG Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Thymom können — basierend auf dem Vorhandensein von Antikörpern gegen Skelettmuskeln — selektioniert werden. Prinzipiell sollte allerdings bei jedem Patienten mit MG eine solche Bildgebung durchgeführt werden.

3 Anforderungen an den Hausarzt

Die MG ist eine neuromuskuläre Übertragungsstörung mit typischerweise fluktuierenden Symptomen: sie verstärken sich bei Belastung und werden nach einer Ruhephase besser. Allerdings können die klinischen Beschwerden auch spontan fluktuieren.

Klassischerweise beginnt die Erkrankung mit Ptose und Doppelbildern und bleibt in ca. 15 % der Patienten auf okuläre Muskeln beschränkt. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu einer Generalisation der MG: Neben der bulbären und okulären Muskulatur sind dann auch die Muskulatur der Extremitäten, und in Extremfällen auch die Atemmuskulatur betroffen.

Patienten suchen den Hausarzt typischerweise auf Grund von vermehrter Ermüdbarkeit auf. Okuläre Symptome können auf Grund der Ruhephase der vergangenen Nacht oft nur minimal sein. Doppelbilder sind meist intermittierend und es muss spezifisch danach gefragt werden.

Wenn eine MG vermutet wird, sollte der Patient zum Neurologen für weitere klinische Untersuchungen und Labortests überwiesen werden. Der Nachweis von AchR-Antikörpern bestätigt die Diagnose. Fällt die Bestimmung von Serumantikörpern gegen AchR und MuSK negativ aus, sind weitere elektrophysiologische Tests wie die repetitive Nervenstimulation, oder, falls diese negativ ist, eine Single-Fibre EMG Untersuchung, notwendig [3].

4 Verlauf

Klinischer Verlauf

Unter einer symptomatischen oder immunsuppressiven Behandlung kommt es über Wochen bis Monaten zu einer Besserung und Rückbildung der Symptome.

Prognose

Die MG ist eine chronische Erkrankung mit variabler Prognose. Mit derzeit zur Verfügung stehenden immunsuppressiven Therapien erreichen jedoch die meisten Patienten eine teilweise oder komplette Remission. Spontane Remissionen können vorkommen.

Bluttests

Die klinische Besserung kann während der Behandlung mittels quantitativer (Q) MG Scores evaluiert werden und Laboruntersuchungen sind nicht notwendig. Bei Patientinnen, die sich auf eine immunsuppressive Therapie nicht bessern, kann der AchR-Antikörpertiter bestimmt werden. Falls dieser Titer innerhalb von 6–12 Monaten nicht abfällt, ist eine Änderung der immunsuppressiven Therapie anzustreben.

5 Therapie

Entsprechend der Schwere der Erkrankung, der Wünsche des Patienten und dem Vorhandensein anderer Erkrankungen muss die Therapie individualisiert werden. Zwei Behandlungswege können erwogen werden [4]:

5.1 Cholinesterasehemmer

Cholinesterasehemmer (z.B. Edrophonium oder Pyridostigmin), welche die Menge an Acetylcholin im synaptischen Spalt erhöhen, werde in der Erstbehandlung bei allen MG Patienten eingesetzt. Die Dosierung beträgt 3 bis 5 mal 60 mg Tabletten pro Tag. Der Effekt ist variabel und hält ca. 4 Stunden an. Cholinerge

Nebenwirkungen (Speichelfluss, abdominale Krämpfe, Diarrhoe) können mit Anti-muskarinergen Medikamenten bekämpft werden.

5.2 Immunsuppressive Behandlung

Falls Cholinesterasehemmer allein zur Kontrolle der Symptome der MG nicht ausreichen, wird mit einer immunsuppressiven Behandlung begonnen. Grundstein dieser Therapie ist die Kombination von Prednison und Azathioprin. Azathioprin hat einen steroid-sparenden Effekt. Ist dies Kombinationsbehandlung nicht wirksam, stehen andere Immunsuppressive wie Methotrexat, Cyclosporin, und Mycophenolat zur Verfügung. Bei schweren Verläufen wird eine Plasmapherese in Kombination mit Immunsuppression durchgeführt. Letztendlich kann bei Patienten unter 50 Jahren eine Thymektomie vorgenommen werden, sofern Antikörper gegen AchR nachweisbar sind. Wenn ein Thymom vorliegt, wird unabhängig vom Alter immer eine Thymektomie durchgeführt.

Literatur

- [1] Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 489–95.
- [2] Conti-Fine B, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843–54.
- [3] Katirji B. Electrodiagnosis of Neuromuscular transmission and related disorders. In: Kaminski HJ, ed. *Myasthenia gravis and related disorders*. 2nd ed. New York (NY), USA: Humana Press, 2009: 119–41.
- [4] Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. In: Kaminski HJ, ed. *Myasthenia gravis and related disorders*. 2nd ed. New York (NY), USA: Humana Press, 2009: 157–73.
- [5] Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054–9.