

ÜBERSICHT

Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie

Christiane Schneider-Gold, Klaus V. Toyka

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Bei der autoimmunen Myasthenia gravis (MG) führen Autoantikörper gegen den postsynaptischen nikotinergen Acetylcholinrezeptor (ACh-R) zu einer verminderten Anzahl funktionsfähiger Acetylcholin-Rezeptoren und damit zu einer belastungsabhängig zunehmenden Erschöpfung der neuromuskulären Übertragung bei intaktem Nerv und Muskel. **Methoden:** Übersichtsartikel zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis auf Basis von Leitlinien und einer selektiven Literaturlaufarbeitung der Autoren. **Ergebnisse:** Erkrankungen des Thymus (Thymitis/Thymom) spielen eine pathogenetische Rolle bei ACh-R Antikörper-positiver MG, jedoch wohl nicht bei der MuSK-assoziierten MG. Die klinische Symptomatik besteht in einer Schwäche und vermehrten Ermüdbarkeit der quergestreiften Skelettmuskulatur einschließlich der extraokulären und faziopharyngealen Muskulatur (generalisierte Form) oder auch nur der extraokulären Muskulatur (okuläre Form). Die Behandlung umfasst die Verabreichung von Acetylcholinesterasehemmern sowie von Immunsuppressiva wie Glucocorticosteroide, Azathioprin und andere, die formal noch nicht für MG zugelassen sind. Eine myasthene Krise ist durch eine schwere allgemeine Muskelschwäche mit Schluckstörungen und Ateminsuffizienz gekennzeichnet und erfordert eine intensivmedizinische Behandlung.

Dtsch Arztebl 2007; 104(7): A 420–6.

Schlüsselwörter: Myasthenia gravis, Autoimmunerkrankung, neuromuskuläre Erkrankung, Therapiekonzept, Immuntherapie, Acetylcholin

Leitsymptom der Myasthenia gravis (MG) ist eine wechselnd stark ausgeprägte und belastungsabhängig zunehmende Schwäche der quergestreiften Muskulatur. Die Myasthenia gravis ist eine chronische Autoimmunerkrankung. Man unterscheidet nach Osserman und Genkins (2) und der Klassifikation der MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America) – Task-Force (3) (Tabelle 1). Danach existiert eine okuläre Form der MG mit ein- oder beidseitig wechselnd ausgeprägter, im Tagesverlauf meist zunehmender Ptose und häufig fluktuierenden Doppelbildern. Die generalisierte MG mit (zusätzlicher) Beteiligung der Extremitätenmuskulatur und der faziopharyngealen Muskulatur wird in verschiedenen Schweregrade eingeteilt. Muskelatrophien kommen nur selten im Spätstadium einer schweren chronischen, unzureichend behandelten MG vor (1, 3). Diagnostisch schwierig

SUMMARY

MYASTHENIA GRAVIS: PATHOGENESIS AND IMMUNOTHERAPY

Introduction: In autoimmune myasthenia gravis (MG) autoantibodies directed against the postsynaptic acetylcholine receptor (ACh-R) lead to a reduction of the number of available ACh-R thereby impeding neuromuscular transmission. **Methods:** Selective review of literature and available guidelines relating to the pathogenesis and treatment of myasthenia gravis. **Results:** Disorders of the thymus play a crucial role in the pathogenesis of ACh-R antibody positive MG, particularly in generating ACh-R specific autoreactive T cells. The main clinical symptoms are skeletal/striated muscle weakness and exercise-induced fatigue involving extraocular, facial and bulbar muscles (generalized MG). In the purely ocular form of MG only extraocular muscles are involved. Treatment of MG includes the application of acetylcholinesterase inhibitors and immunosuppressive drugs including glucocorticosteroids, azathioprine, and others most of which are off-label. Myasthenic crisis is characterized by most severe weakness, swallowing difficulties and respiratory failure, therefore requiring intensive care therapy.

Dtsch Arztebl 2007; 104(7): A 420–6.

Key words: myasthenia gravis, autoimmune disease, neuromuscular disease, treatment, immunotherapy, acetylcholine

sind generalisierte Formen ohne typische okuläre Symptome. Die Prävalenz der MG liegt für eine Million Einwohner zwischen 25 und 100 (1). Die MG manifestiert sich am häufigsten zwischen dem 20. bis 40. Lebensjahr und dem 60. bis 70. Lebensjahr (Verhältnis Frauen zu Männern insgesamt 3 : 2) (1).

Klinische Untersuchung

Die Untersuchung der extraokulären Muskulatur umfasst:

- den Lid-Ermüdungstest bei Blick nach oben über den Zeitraum von einer Minute mit Erholung nach kurzzeitigem maximalem Lidschluss (4)
- den Doppelbild-Belastungstest (Seitblick über mindestens 1 Minute)
- den Rotglastest (Rotglas vor dem rechten und Lichtquelle vor dem linken Auge zur farblichen Differenzierung von Doppelbildern)

TABELLE 1

Klassifikation der Myasthenia gravis nach Osserman und Genkins (2) mit Modifikation der MGFA/Task Force (3)

Klasse	Klinische Form	Symptomatik
I*/MGFA I	Okuläre Form	Ptose, Doppelbilder
II a*/MGFA II	Leichte generalisierte Form	Leichte generalisierte Schwäche
II b*/MGFA IIb	Faziopharyngeale Form	Ila + bulbäre Schwäche
III* MGFA III MGFA IIIa MGFA IIIb	Schwere akute generalisierte Form Mäßiggradige generalisierte Form	Akute schwere generelle Schwäche + bulbäre Symptome + respiratorische Insuff. Mäßiggradige generalisierte Schwäche mit Beteiligung der Extremitäten-/Rumpfmuskulatur > faziopharyngeale Muskulatur > faziopharyngeale/Atemmuskulatur > Extremitäten-/Rumpfmuskulatur
IV* MGFA IV MGFA IVa MGFA IVb	Schwere chronische generalisierte Form Schwere generalisierte Form	Schwere häufig progrediente generalisierte Schwäche Extremitäten-/Rumpfmuskulatur > faziopharyngeale Muskulatur Faziopharyngeale/Atemmuskulatur > Extremitäten-/Rumpfmuskulatur
V* MGFA V	Defektmasthenie Intubationspflichtige schwere MG	Schwere chronische Form mit Muskelatrophien

MGFA, Myasthenia gravis Foundation Association; die mit * gekennzeichneten Angaben beziehen sich auf die Klassifikation nach Osserman und Genkins

- die Testung des sogenannten Cogan-Zeichens, einer unmittelbar nach kurzem Abwärts- und anschließendem Aufwärtsblick auftretenden transienten Lidzuckung (4) und

- der Schwäche der periokulären Muskulatur (Wimpernzeichen).

Im modifizierten Myasthenie-Score nach Besinger und Toyka (5) wird die Kraft und Ausdauer der bevorzugt befallenen proximalen Muskelgruppen getestet, die Vitalkapazität mit einem Spirometer gemessen und die spontane okuläre und faziopharyngeale Symptomatik und deren belastungsabhängige Zunahme erfasst (Tabelle 2).

Differenzialdiagnose der Myasthenia gravis

Differenzialdiagnostisch sind eine mitochondriale Myopathie, ein Botulismus durch Lebensmittelvergiftung, eine Myositis, kongenitale myasthene Syndrome und ein Lambert-Eaton-myasthenes-Syndrom (LEMS) abzugrenzen. Unter einem Lambert-Eaton-myasthenes-Syndrom versteht man eine präsynaptisch bedingte neuromuskuläre Übertragungsstörung durch Auto-Antikörper gegen spannungsabhängige Calciumkanäle mit Muskelschwäche und autonomen Störungen wie Mundtrockenheit und Impotenz (3). Die Prävalenz liegt jeweils bei etwa 1 bis 2 pro 100 000 oder darunter. ▷

TABELLE 2

Myasthenie-Score, modifiziert nach Besinger und Toyka (5)¹

	Keine Schwäche (0)	Milde Schwäche (1)	Mäßige Schwäche (2)	Starke Schwäche (3)
Armhaltezeit* ²	> 180 Sek.	60–180 Sek.	10–60 Sek.	< 10 Sek.
Beinhaltezeit* ³	> 45 Sek.	30–45 Sek.	5–30 Sek.	< 5 Sek.
Kopfhaltezeit* ⁴	> 90 Sek.	30–90 Sek.	5–30 Sek.	< 5 Sek.
Vitalkapazität* ⁵	> 4,0 L (m) > 3,0 L (w)	2,5–4 L (m) 2,0–3,0 L (w)	1,5–2,5 L (m) 1,2–2 L (w)	< 1,5 L (m) < 1,2 L (w)
FEV1	> 90 %	60–90 %	40–60 %	< 40 %
Kauen/Schlucken	Normal	Ermüdung (bei fester Nahrung)	Nur weiche Nahrung	Magensonde
Mimik	Normal	Lidschluss schwach	Inkompletter Lidschluss	Keine Mimik
Doppelbilder	> 60 Sek.	10–60 Sek.	> 0–10 Sek.	Spontane Doppelbilder
Ptose	> 60 Sek.	10–60 Sek.	> 0–10 Sek.	Spontane Ptose

¹ Dieser Score ist von der MGFA für klinische Therapiestudien adaptiert und erweitert worden

² dominanter Arm, waagrecht im Sitzen; bei halb-liegenden, schwer kranken Patienten Armheben um etwa 30–45° (es gelten diese Haltezeiten nur angenähert)

³ in flacher Rückenlage dominantes Bein um 45° anheben

⁴ in flacher Rückenlage Kopf um 45° anheben

⁵ Vitalkapazität wenn möglich in sitzender Position messen, m, männlich; w, weiblich; FEV1, „forced expiratory volume“ Einsekundenausatemkapazität

Pathogenese der Myasthenia gravis

Bei der MG handelt es sich pathophysiologisch um eine prototypische antikörpervermittelte und Helfer-T-Zell-abhängige Autoimmunerkrankung (6, 7, 8, 9, 10). Bei der Mehrzahl der MG-Patienten finden sich meist gegen die Alpha-Untereinheit des nikotinergen Acetylcholin-Rezeptor des Skelettmuskels gerichtete (6) Antikörper, die zum Rezeptorverlust und zur Destruktion der Falten der postsynaptischen Membran führen (6). Blockierende Antikörper binden direkt oder in unmittelbarer Nachbarschaft der Acetylcholin-Bindungsstellen und werden im Standard-Labortest (siehe unten) nicht erfasst (9).

Die Bildung der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper erfolgt im Thymus und im lymphatischen System. Im Rahmen der Thymusreifung kommt es zur Entwicklung Acetylcholin-Rezeptor spezifischer autoreakti-

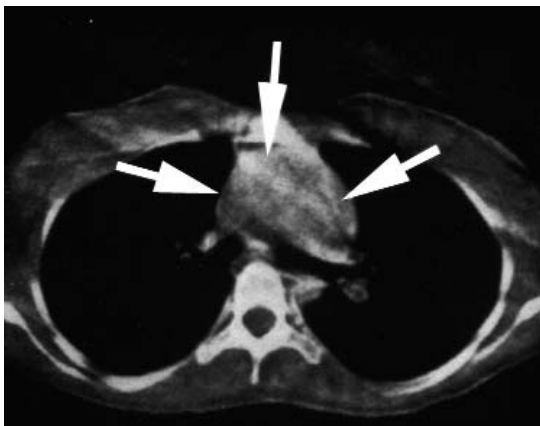


Abbildung: Thorax-CT mit Nachweis einer thymomverdächtigen Struktur in der Thymusloge im vorderen Mediastinum (Pfeile)

ver T- und B-Zellen (10). Beim Gesunden werden solche gegen den eigenen Körper gerichtete T-Zellen zerstört oder ausreichend durch regulatorische T-Zellen kontrolliert. Das primär auslösende Ereignis ist bei MG ebenso wenig bekannt wie bei anderen primären Autoimmunerkrankungen. Der Nachweis von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern ist nur bei etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten mit einer generalisierten MG und bei 50 Prozent der Patienten mit einer okulären MG positiv. Bei bis zu 40 Prozent der früher als seronegativ klassifizierten Patienten können spezifische Antikörper gegen die Muskel-spezifische-Tyrosinkinase identifiziert werden (11). Die Muskel-spezifische-Tyrosinkinase-Antikörper-assoziierte MG bevorzugt die bulbopharyngeale und Atemmuskulatur (11). Diese Form der MG entspricht etwa zwei bis fünf Prozent der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper negativen Fälle mit generalisierter Myasthenie.

Bei etwa fünf Prozent der Patienten mit generalisierter MG finden sich bisher keine spezifischen Antikörper, sodass weitere Zielantigene anzunehmen sind.

Bei etwa 70 Prozent der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiven Patienten unter 40 Jahren zeigt der Thymus histologisch das Bild einer Thymitis mit lymphofollikulärer Hyperplasie mit Keimzentren. Bei Muskel-spezifische-Tyrosinkinase-Antikörper-assoziiierter Myasthenie ist der Thymus morphologisch weit-

gehend unauffällig (12). Bei über 40-jährigen Patienten liegt meist eine altersgemäße Thymusatrophie vor (1).

Thymome (*Abbildung*) oder Thymuskarzinome (13) finden sich bei fünf bis 15 Prozent der Patienten (paraneoplastische MG). Im nicht-tumorösen Anteil des Thymoms bilden sich reife, potenziell autoreaktive T-Zellen; Reifung und der Export regulatorischer T-Zellen sind eingeschränkt (14).

Zusatzdiagnostik

Elektrophysiologie

Die Erschöpfung der neuromuskulären Erregungsübertragung infolge der verminderten Anzahl funktionsfähiger postsynaptischer Acetylcholin-Rezeptoren kann elektrophysiologisch durch eine repetitive 3Hz-Reizung (Nervenserienreizung) zum Beispiel des N. accessorius oder N. facialis mit supramaximalen Reizen und Ableitung der Reizantworten von entsprechenden Muskeln erfasst werden. Ein positives Dekrement (Reduktion der Amplitude/Fläche um mehr als 15/10 Prozent) findet sich bei bis zu 80 Prozent der Patienten mit einer generalisierten MG und bei bis zu maximal 50 Prozent der Patienten mit einer okulären MG (15).

Pharmakologische Testung

Im „Tensilontest“ werden beim erwachsenen Patienten zunächst 2 mL einer Edrophoniumchloridlösung (10 mg Edrophoniumchlorid in 9 mL physiologischer Kochsalzlösung) i.v. verabreicht. Nach einer Minute werden bei fehlender Wirkung und Ausbleiben von Nebenwirkungen weitere 8 mL der Lösung unter Bereithaltung von Atropinsulfat zur Antagonisierung von möglichen muskarinergen Nebenwirkungen (Asthmaanfall, Bradykardie) verabreicht. Der Tensilontest kann in diagnostisch schwierigen Fällen mit einer Serienreizung vor und nach der Gabe kombiniert werden (15).

Bei Risikopatienten und bei ambulanten Patienten sollte zunächst eine Testung mit Pyridostigmin oral durchgeführt werden, was oft schon für eine Beurteilung ausreicht.

Laboruntersuchungen

Die Untersuchung des Patientenserums auf das Vorliegen eines pathologisch erhöhten Titors von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern in einem Immunpräzipitationstest (Acetylcholin-Rezeptor aus humanem Amputatmuskel) ist ein wesentlicher Bestandteil der MG-Diagnostik (6). Bei seronegativen Patienten sollte eine Testung auf Antikörper gegen Muskel-spezifische-Tyrosinkinase durchgeführt werden.

Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung des Thorax mittels CT oder MRT zur Darstellung des Thymus ist bei jedem neu diagnostizierten MG-Patienten durchzuführen und auch bei zunächst unauffälligem Befund im Abstand von ein bis zwei Jahren zu kontrollieren, um ein wachsendes Thymom auszuschließen. Eine Szintigraphie mit Indium-111-DTPA-D-Phe-Octreotid kann dazu beitragen, die

KASTEN 1

Stufenschema der medikamentösen Behandlung der Myasthenia gravis

1. ACh-Esterase-Hemmer (Basis-Dauertherapie)

Pyridostigmin 60 mg alle vier Stunden und eventuell 90–180 mg retard zur Nacht*¹

2. Glucocorticosteroide

60–100 mg Methylprednisolon (oder Prednison/Prednisolon) per os (gegebenenfalls einschleichend, nach Erreichen der Remission stufenweise Reduktion). Cave: vorübergehende Verschlechterung

3. Immunsuppressive Langzeit-Therapie

Azathioprin 2–4 x 50 mg/die (2–3 mg/kg KG)*²
Cyclosporin A 2 x 100–200 mg/die*³

Reserve-Medikamente

Mycophenolatmofetil 1 000–2 000 mg/die*⁴
Methotrexat 7,5 mg/Woche*⁴
Cyclophosphamid 500 mg/m² alle 4–12 Wochen i. v. oder 1–2 mg/kg KG/die oral*^{4,5}
Tacrolimus 2 x 2–5 mg/die; Einzelfällen vorbehalten*⁶
Rituximab (Mabthera)*⁶

*¹ Retardpräparat nur sinnvoll bei deutlichen morgendlichen Symptomen
*² Verabreichung in 3 Tagesdosen nach den Mahlzeiten besser verträglich als 1–2 Dosen; zuvor Testdosis von 1 x 50 mg
*³ nur unter regelmäßiger Nüchtern-Spiegelkontrolle, Klasse I – evidenzbasiert, aber noch nicht für MG zugelassen
*⁴ nicht zugelassen, aber in mehreren gut dokumentierten Fällen erfolgreich eingesetzt
*⁵ nur bei schwersten therapierefraktären Fällen; bei „Immunablation“ mit „Rescue“ werden höhere Dosen eingesetzt
*⁶ nur sehr begrenzte Erfahrung, nicht zugelassen

Größenausdehnung eines Thymoms mittels der Darstellung der an der Oberfläche exprimierten Somatostatinrezeptoren auch bei ausgeprägter Narbenbildung nach vorausgegangener Operation zu erfassen (16).

Therapie

Die MG ist eine der am besten behandelbaren Autoimmunerkrankungen. Grundpfeiler der Therapie sind Thymektomie, Acetylcholinesterase-Hemmer, Immunsuppressiva sowie plasmapheretische Verfahren (1, 3). Ziel der Behandlung ist die Remission mit optimaler Lebensqualität.

Bei autoimmuner MG ist die therapeutische Wirksamkeit von Glucocorticosteroiden, Cyclosporin A, der Kombinationstherapie von Azathioprin und Glucocorticosteroiden sowie von Plasmapherese und Immunglobulinen durch Studien belegt, die als Klasse-I-Evidenzstudien konzipiert sind (17, 18, 19, 20). Ein Teil dieser Studien erfüllt jedoch aus verschiedenen Gründen, unter anderem Rekrutierungsproblemen, diese Kriterien nicht vollständig (Kasten 1). Für fakultativ eingesetzte Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil, Tacrolimus, MTX und Cyclophosphamid

liegen bisher nur Klasse-II-Evidenz-Studien und wie für Cyclosporin A keine offizielle Zulassung vor. Auch der Einfluss der Thymektomie auf den Verlauf der Myasthenie ist bisher nur in Klasse-II-Evidenzstudien untersucht (21).

Nach einer Metaanalyse der vorhandenen Klasse-II-Evidenzstudien zur Thymektomie bei Myasthenia gravis (21) geht man davon aus, dass durch eine vollständige Thymektomie bei Patienten, die jünger als 45 Jahre sind, die Prognose verbessert werden kann. Die obere Altersgrenze für eine Thymektomie liegt bei etwa 60 Jahren. Bei rein okulären Verläufen wird nicht zu einer Thymektomie geraten. Bei Verdacht auf ein Thymom muss in jedem Fall eine radikale Operation durchgeführt werden, um die Dignität des Prozesses histologisch zu klären. Invasiv wachsende oder metastasierende kortikale Thymome und hochdifferenzierte Thymuskarzinome können zusätzlich bestrahlt und chemotherapeutisch behandelt werden, was die Prognose verbessern soll.

Zur symptomatischen oralen Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern hat sich Pyridostigmin in einer Dosierung von drei- bis siebenmal 60 mg/die bewährt. Die Wirkung ist elektrophysiologisch nachweisbar (6). Pyridostigmin hemmt den Abbau des Acetylcholins (15) und verbessert dadurch die neuromuskuläre Übertragung. Die symptomatische Behandlung mit Pyridostigmin ist jedoch selten ausreichend.

Die initiale immunsuppressive Therapie wird mit Glucocorticosteroiden in ansteigender Dosierung (30 bis 100 mg p.o.) durchgeführt, wobei es aufgrund einer Verstärkung der Funktionsstörung am Acetylcholin-Rezeptor-Ionenkanal nach zwei bis zwölf Tagen vorübergehend zu einer Symptomverstärkung kommen kann. Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen werden Steroide nur bei der rein okulären Myasthenie als alleinige immunsuppressive Therapie in niedrigen Dosen (10 bis 30 mg p.o) eingesetzt, und ansonsten aber nach Erreichen einer deutlichen Besserung wieder ausgeschlichen. Die Wirkung der Glucocorticosteroide ist durch eine Metaanalyse belegt, wobei die Klasse-I-Kriterien in den einzelnen Studien jeweils nur zu einem Teil erfüllt sind (17). Zum Einsparen von Glucocorticosteroiden sollte bei generalisierter MG schon in der Akutphase eine immunsuppressive Dauertherapie eingeleitet werden, wobei Azathioprin (AZA) in einer Dosierung von zwei- bis dreimal 50 mg/die (1,5 bis 3 mg/kg Körpergewicht [KG]) als Medikament der ersten Wahl gilt (1) (Kasten 1). Praktisch empfiehlt sich eine Testgabe von einmal 50 mg vor Einleitung der Dauertherapie, um die seltenen schweren idiosynkratischen Reaktionen zu erkennen (unter 0,5 Prozent der Patienten).

Die biologisch aktive Form (6-Mercaptopurin) hemmt die T- und B- Lymphozytenproliferation, wodurch unter anderem die Antikörperproduktion gedrosselt wird. Die therapeutische Wirksamkeit von AZA in Kombination mit Glucocorticosteroiden ist durch eine als „Klasse-I-Evidenz“ angelegte Studie gestützt (19). Unter AZA sollten die Gesamtleukozytenzahl bei min-

destens 3 500 μL und die absoluten Lymphozytenzahl zwischen 500 und 900 μL liegen. Bei Thiopurin-Methyltransferase-Mangel oder gleichzeitiger Allopurinolmedikation bei Gicht wird AZA nicht oder unzureichend abgebaut, sodass die Normaldosis zu einer gefährlichen Leukopenie führen kann; meist sind in diesen Fällen 25 bis 30 Prozent der normalen Dosierung ausreichend. Eine Bestimmung der Thiopurin-Methyltransferaseaktivität ist bei inadäquat frühzeitiger und ausgeprägter Leukopenie zu empfehlen, bei fehlender Enzymaktivität ist AZA kontraindiziert. Die Therapie mit AZA sollte über mindestens zwei bis drei Jahre durchgeführt und bei Remission und stabilen Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-Titern in 25-mg-Schritten alle drei Monate reduziert werden. Bei plötzlichem und zu frühem Absetzen von AZA kann das Auftreten von Rezidiven provoziert werden (22). Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit von AZA sollte auf ein anderes Immunsuppressivum ausgewichen werden (Kasten 1). Die Therapie muss wie jede Chemotherapie dauerhaft ärztlich überwacht werden.

Cyclosporin A (CYC A) wirkt über eine Inhibition der Calcineurinsynthetase, wodurch die Synthese von Zytokinen und die T-Lymphozytenaktivierung gehemmt werden (1). CYCA wird in einer Dosierung von $2 \times 50 \text{ mg}$ bis $2 \times 150 \text{ mg per os}$ (2 bis 5 mg/kg KG/die) gegeben. Die Wirksamkeit ist durch eine Klasse-I Evidenzstudie belegt (18). Bei Myasthenia gravis ist ein Plasma-Nüchternspiegel von 70 bis 100 $\mu\text{g/mL}$ zwölf Stunden nach letzter Medikamenteneinnahme anzustreben. Wesentliche Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Nephropathie, und Neurotoxizität (Enzephalopathie).

KASTEN 2

Behandlung der myasthenen Krise

1. ACh-Esterase-Hemmer

Physostigmin 8–24 mg/die i.v. (initial immer mit Atropin)

2. Glucocorticosteroide

bis zu 500 mg Methylprednisolon i.v. oder 100 mg per os (nach Erreichen der Remission/Stabilisierung stufenweise Reduktion)

3. Plasmaseparationsverfahren

Plasmapherese (nicht selektiv) oder nachgeschaltet Immunadsorption (semi-selektiv), Austausch von 1–2 Plasmavolumina 2–3 x wöchentlich über 2 Wochen

4. Immunglobuline i.v. (nur bei besonderer Indikation sinnvoll)

0,4 g/kg KG an 5 aufeinanderfolgenden Tagen

5. Immunsuppressive Langzeit-Therapie (s.o.)

möglichst frühzeitige Initiierung oder Fortführung in höherer Dosis/Kombination

Etwa fünf Prozent der Patienten vertragen weder AZA noch CYC A oder sprechen nur unzureichend darauf an. In diesen Fällen kann Mycophenolatmofetil zur Dauerimmunsuppression eingesetzt werden. Mycophenolatmofetil (2×500 bis 1 000 mg/die) wird erst im Körper zur Mycophenolsäure umgewandelt, die selektiv, nicht-kompetitiv und reversibel die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und damit die de-novo Guanosin-Nukleotid-Synthese hemmt (23).

Methotrexat wird selten eingesetzt (7,5 bis 15 mg/Woche [1]). Über die Hemmung der Folsäuresynthese wird die Lymphozytenproliferation gedrosselt. Wesentliche Nebenwirkungen sind Lungenfibrose und Knochenmarksuppression.

Cyclophosphamid ist ein Reservemedikament für schwerste Einzelfälle (1). Es wirkt zytotoxisch und immunsuppressiv und wird entweder intravenös (500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Pulstherapie alle 4 bis 12 Wochen) oder seltener oral (1 bis 2 mg/kg KG/die) verabreicht. Eine maximale kumulative Gesamtlebenszeitdosis von 45 g sollte aufgrund von kumulativen Nebenwirkungen nicht überschritten werden. Eine einmalige Hochdosistherapie mit 50 mg/kg KG und anschließender „Rescue“-Therapie mit Granulozyten-Kolonien stimulierendem Faktor (G-CSF) (sogenannte Immunablation) sollte therapieresistenten Fällen vorbehalten bleiben (24).

„Off-label“-Anwendung

Mit Ausnahme von AZA sind alle genannten Dauerimmunsuppressiva noch nicht für die Therapie der MG zugelassen. Daher können diese Substanzen nur bei Versagen oder Unverträglichkeit von AZA als „off-label“-Medikation im Rahmen eines Heilversuches eingesetzt werden. Die Übernahme der Therapiekosten durch die Krankenkasse erfordert eine Begründung und vorherige Genehmigung.

In Erprobung befindliche Verfahren

Zu den neuen Therapieverfahren zählt Rituximab, ein Antikörper gegen von B-Zellvorstufen exprimiertes Oberflächenantigen (CD 20), der bei therapierefraktärer Myasthenia gravis in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF in Einzelfällen eingesetzt werden kann („off-label“).

Tacrolimus blockiert wie CYC A die Calcineurinaktivität und hemmt dadurch die T-Lymphozytenproliferation. Wenngleich Beobachtungsstudien positive Effekte von Tacrolimus bei MG zeigen konnten (23), ist die Anwendung von Tacrolimus bei MG in Deutschland noch nicht etabliert.

Therapie der myasthenen Krise

Schwere Allgemeinerkrankungen, Infekte, und Operationen können zu einer myasthenen Krise mit akuter allgemeiner Schwäche, Schluckstörungen und respiratorischem Versagen führen (1, 25). Myasthene Krisen treten heute selten und meist in den ersten zwei Jahren der Erkrankung auf. Bei einer erstickten Vitalkapazität unter 1,2 L (15 mL/kg Körpergewicht)

TABELLE 3

Bei MG relativ kontraindizierte Medikamente*1

Substanzgruppe	Beispielsubstanz(en)
Analgetika	Morphine, Flupirtin
Antibiotika	Aminoglykoside, Makrolide, Ketolide, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide, Tetrazykline, Penicilline (hochdosiert)
Antidepressiva	Trizyklika
Antirheumatika	D-Penicillamin, Chloroquin
Betablocker	Pindolol, Propranolol, Timolol
Calciumantagonisten	Verapamil, Diltiazem, Nifedipin,
Magnesium	Hochdosiertes Magnesium, z. B. zur Tokolyse
Muskelrelaxanzien	Curare-Derivate (max. 10–50 % der Normaldosis), Succinylcholin

*1 Die Einschränkungen bestehen praktisch bei klinisch sichtbarer Symptomatik trotz Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren, im Übrigen genügt Beobachtung bei der Erstbehandlung. MG, Myasthenia gravis

beziehungsweise in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung besteht die Indikation zur künstlichen Beatmung (1, 25).

Die Behandlung der myasthenen Krise umfasst in intensivmedizinischer Beatmungsbereitschaft zuerst eine Umstellung von Pyridostigmin auf Physostigmin im Perfusor in Kombination mit Atropin subkutan und intravenös verabreichte höher dosierte Glucocorticoide sowie plasmapheretische Verfahren (1, 3, *Kasten 2*). In der Regel erfolgt der Austausch von ein bis zwei Plasmavolumina dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen. Nur bei Kontraindikationen (Sepsis, schlechte venöse Gefäßzugänge, Patienten älter als 70 Jahre) empfehlen wir zunächst intravenöse Immunglobuline G. Diese sind in einer Dosis von 0,4 g/kg Körpergewicht an fünf aufeinander folgenden Tagen in ihrer Wirkung der Plasmapherese nur knapp unterlegen (Klasse-I-Evidenzstudie 4) (*Kasten 2*) (20).

Die Wirkung der intravenösen Immunglobuline beruht unter anderem auf der Neutralisation zirkulierender Antikörper, Hemmung der B-Zell-Aktivierung und der Komplementbindung, Blockade von Fc-Rezeptoren, und Modulation der T-Zellfunktion (1). Unter diesen therapeutischen Maßnahmen kann die myasthene Krise in der Regel rasch gebessert werden. Schon früh sollte eine ausreichende Immunsuppression begonnen oder die vorbestehende Immuntherapie erweitert (eskaliert) werden.

Die Gesamtmortalität bei einer myasthenen Krise, wobei vor allem multimorbide Patienten im hohen Lebensalter gefährdet sind, ist aufgrund effizienter Kurz- und Langzeittherapie sowie der verbesserten intensivmedizinischen Möglichkeiten auf unter fünf Prozent gesunken (1, 25). Die verbesserten Möglichkeiten erlauben auch ein erfolgreiches Management komplizierter Fälle.

Vorgehen bei Narkosen, Operation und Schwangerschaft

Bei Narkosen sollten Muskelrelaxanzien nicht oder nur in Form eines Zehntels der üblichen Dosis eines mittellang wirksamen nicht depolarisierenden Muskelrelaxans wie Atracurium gegeben werden. Dann ist mit einer verlängerten Nachbeatmungsphase zu rechnen. Bei einer Lokalanästhesie sollte nach Möglichkeit ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ, zum Beispiel Lidocain, verwendet werden (1).

Das präoperative Absetzen einer Langzeit-Immunsuppression ist in der Regel nicht sinnvoll. Die Entbindung schwangerer MG-Patientinnen sollte in einem in der Therapie dieser Krankheit erfahrenen Zentrum mit neonatologischer Abteilung erfolgen. Dies ist notwendig, weil unabhängig von der Schwere der mütterlichen Myasthenie bei etwa zehn Prozent der Neugeborenen eine transiente neonatale Myasthenie auftritt (1). Zudem kann sich die Myasthenia gravis der Mutter verschlimmern. Zu den Medikamenten, die eine Myasthenie auslösen beziehungsweise verstärken können, zählen, abgesehen von den Muskelrelaxanzien, unter anderen D-Penicillamin, Antibiotika, Antidepressiva, Betablocker, Calciumantagonisten und Magnesium (*Tabelle 3*).

Interessenkonflikt

Prof. Dr. med. Klaus Toyka hat entgeltliche Tätigkeiten für die Beratung von pharmazeutischen Firmen im Bereich der gesamten Immuntherapie, Mitwirkungen bei der Zulassung von Imurek (Azathioprin) für Myasthenie mit wissenschaftlichen Gutachten wahrgenommen. Des Weiteren hat er unentgeltlich Firmen bei einer Therapiestudie zu Immunglobulinen bei Myasthenie beraten; er war Autor und Mitautor von verschiedenen Therapierichtlinien für pharmazeutische Firmen und Fachgesellschaften, wobei von pharmazeutischen Firmen zum Teil Druckkosten übernommen wurden. PD Dr. med. Christiane Schneider-Gold hat entgeltlich Vorträge für die Firma Temmler Pharma gehalten, die das Medikament Kalymin herstellt.

Manuskriptdaten

eingereicht: 22. 6. 2006; revidierte Fassung angenommen: 26. 8. 2006

LITERATUR


- Hohlfeld R, Melms A, Schneider C, Toyka KV, Drachman DB: Therapy of myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C (eds.): Neurological disorders – course and treatment. Amsterdam: Elsevier 2003: 1341–62.
- Osserman KE, Genkins G: Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1 200 patients. Mt Sinai J Med 1971; 38: 497–537.
- Melms A, Gold R, Hohlfeld R, Schalke B, Schumm F, Toyka KV: Myasthenie. In: Diener HC, Putzki N, Berlitz P (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart; Thieme Verlag 2005; 568–82.
- Toyka KV: Ptosis in myasthenia gravis: extended fatigue and recovery bedside test. Neurology 2006; 67: 1524.
- Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heining K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A: Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. Neurology 1983; 33: 1316–21.
- Lindstrom J: An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. Clin Immunol Immunopathol 1977; 7: 36–43.
- Toyka KV, Drachman DB, Pestronk A, Kao I: Myasthenia gravis. Passive transfer from man to mouse. Science 1975; 190: 397–99.



8. Heininger K, Hartung HP, Toyka KV, Gaczkowski A, Borberg H: The therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis: semiselective adsorption of Anti-AChR autoantibodies with tryptophane-linked polyvinylalcohol gels. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 898–900.
9. Bufler J, Pitz R, Czep M, Wick M, Franke C: Purified IgG from seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis reversibly block currents through nicotinic acetylcholine receptor channels. *Ann Neurol* 1998; 43: 458–64.
10. Hohlfeld R, Wekerle H: The immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: Engel AG (Hrsg.): *Myasthenia gravis and myasthenic syndromes*. Oxford University Press, Oxford, 1999: 87–110.
11. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J: Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies and their targets. *Lancet Neurology* 2003; 2: 99–1065.
12. Leite MI, Strobel P, Jones M et al.: Fewer thymic changes in MuSK-positive than in MuSK-negative MG. *Ann Neurol* 2005; 57: 444–48.
13. Ströbel P, Marx A, Zettl A, Müller-Hermelink HK: Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO Classification 2004. *Surg Today* 2005; 35: 805–11.
14. Ströbel P, Rosenwald A, Beyersdorf N et al.: Selective loss of regulatory T-cells in thymomas. *Ann Neurol* 2004; 56: 901–4.
15. Schneider C, Reiners K: Elektrophysiologische Diagnostik neuromuskulärer Übertragungsstörungen. *Klin Neurophysiol* 2000; 31: 122–35.
16. Marienhagen J, Schalke B, Aebert H, Held P, Eilles C, Bogdahn U: Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 575–81.
17. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR: Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002828.
18. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K: A clinical therapeutic trial of ciclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 539–51.
19. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B: A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778–83.
20. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C: Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurology* 1997; 41: 789–96.
21. Gronseth GS, Barohn RJ: Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7–15.
22. Michels M, Hohlfeld R, Hartung HP, Heininger K, Besinger UA, Toyka KV: Myasthenia gravis: discontinuation of longterm azathioprine. *Ann Neurol* 1988; 24: 798.
23. Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R: Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in the therapy of neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve* 2006; 34: 284–91.
24. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA: Treatment of refractory myasthenia gravis: Rebooting with high dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003; 53: 29–34.
25. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y: Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48: 1253–60.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Christiane Schneider-Gold
 Abteilung Neurologie der
 Georg-August-Universität Göttingen
 Robert-Koch Straße 40
 37075 Göttingen
 E-Mail: c.schneider-Gold@med.uni-goettingen.de

 The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt.de/english

REFERIERT

Körperliche Aktivität senkt Risiko für nichtalkoholische Fettleber

Das Risiko, eine nichtalkoholische Fettleber (NAFLD) zu entwickeln, beträgt bei übergewichtigen Patienten etwa zehn Prozent. Körperliche Aktivität kann dieses Risiko deutlich reduzieren, wenn keine Stammfettsucht besteht. In einer Studie mit 218 Männern – Raucher und Alkoholiker waren ausgeschlossen – wurde ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Fettleber und dem kardiopulmonalen Leistungsvolumen (Ausbelastung am Ergometer), dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Bauchumfang ermittelt. Eine

Church TS et al.: Association of cardiorespiratory fitness, body mass index and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 2023–30.
 E-Mail: tchurch@cooperinst.org

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei Reizdarmsyndrom in Pilotstudie erfolgreich

90 Prozent des Neurotransmitters Serotonin werden im Verdauungstrakt produziert. Erste Versuche, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) beim Reizdarmsyndrom einzusetzen, sind erfolgreich verlaufen, wie eine belgische Arbeitsgruppe mitteilte. Die Patienten berichteten von einer raschen Symptomlinderung unabhängig vom antidepressiven Effekt. In einer Cross-over-Studie erhielten 21 nicht depressive Patienten mit Reizdarmsyn-

Tack J et al.: A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006; 55: 1095–103.
 E-Mail: jan.tack@kuleuven.ac.be

NAFLD wurde angenommen, wenn der CT-Dichtequotient von Leber zu Milz, also die Relation der Dichte der Leber zur Dichte der Milz im CT-Bild, 1,0 betrug. Ferner musste die Alanin-Aminotransferase im Serum > 30 U/L und das Verhältnis von Aspartat-Aminotransferase zur Alanin-Aminotransferase < 1,0 sein. 24 der 218 Studienteilnehmer (11 Prozent) erfüllten diese Kriterien. Mit steigendem BMI und zunehmendem Bauchumfang nahm die Prävalenz einer NAFLD signifikant zu, bei einem verbesserten körperlichen Training hingegen signifikant ab. BMI und Fitness erwiesen sich als unabhängige Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung einer Fettleber. **w**

drom 20 mg Citalopram über drei Wochen sowie 40 mg über weitere drei Wochen. Zwischen zwei jeweils sechswöchigen Behandlungsphasen mit Placebo oder Wirksubstanz wurde eine dreiwöchige Auswaschphase geschaltet. Nach drei und nach sechs Wochen besserten sich unter Citalopram abdominale Symptome wie Schmerzen, Blähungen und Stuhverhalten im Vergleich zu Placebo signifikant. Nebenwirkungen, wie Benommenheit und Obstipation, die bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms mit trizyklischen Antidepressiva beobachtet werden, traten nicht auf. **w**