

Diplomarbeit

Klinisch statistische Erhebung der Myasthenia gravis PatientInnen in der neuromuskulären Ambulanz der Neurologischen Klinik Graz

**Vergleich eigener Daten mit der Literatur in Bezug auf klinisches
Erscheinungsbild, Diagnose und Therapie**

eingereicht von

Daniela Derntl

Mat.Nr.: 0211751

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. St. Quasthoff

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. St. Quasthoff für die Betreuung der Arbeit. Seine fachliche Kompetenz und Hilfsbereitschaft trugen wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit bei.

Besonders danke ich meinen Eltern und David für ihre vielfältige Unterstützung.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Inzidenz der Myasthenia gravis (MG) liegt zwischen 0,25-2.0/100000 Einwohner, die Prävalenz variiert jedoch zwischen 3->10/100000. Leider gibt es diesbezüglich in Österreich keine aktuellen Daten. Auch über die Zeit bis zur Diagnosefindung und Verlauf der Erkrankung ist wenig bekannt. Als oberstes Ziel sollte diese Arbeit Epidemiologie, Diagnosefindung, Behandlung und Verlauf der MG im Rahmen der Qualitätssicherung an der neuromuskulären Ambulanz der Universitätsklinik Graz erheben und mit dem aktuellen Stand des Wissens vergleichen.

Methoden: Folgende Daten wurden retrospektiv erhoben: Symptombeginn bis zur gesicherten Diagnosestellung, Generalisation ja/nein, Dauer bis Generalisation; Alter, Geschlechtsverteilung, AChR-Ak-, MuSK, Titin-Ak-Titer, Dekrement-Test/SFEMG, Edrophonium-u. Pyridostigminbromidtest, Thorax CT, Thymushyperplasie oder Thymom. Therapeutische Maßnahmen: Initialbehandlung, nach einem Jahr, nach drei Jahren mit Acetylcholinesterasehemmer und Immunsuppressiva, weiters die Anwendung der Plasmapherese, Immunadsorption oder IVIG-Therapie und Auftreten und die Häufigkeit einer myasthenen Krise.

Ergebnisse: Von 102 PatientInnen mit der Verdachtsdiagnose MG wurde bei 60 PatientInnen (60%) die Diagnose eindeutig gesichert und der Verlauf beobachtet. Die durchschnittliche Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung betrug zwei Monate. Geschlechtsverteilung: 30% Frauen (n=18) und 70% Männer (n=42). Frauen erkrankten zu 44% an einer early-onset MG während bei den Männern 69 % erst ab dem 50.Lebensjahr erkrankten mit einem hohen Anteil an >70 Jährigen. Die Anzahl der PatientInnen mit generalisierter MG betrug 87% (n=52). 13% (n=8) waren und blieben rein okulär. 32% der PatientInnen (n=19) wurden thymektomiert. Die diagnostischen Verfahren wurden wie folgt eingesetzt: Dekrement-Test war in 82% der Fälle positiv. Die SFEMG war in 50% positiv. Der Edrophoniumtest ergab zu 100% ein positives Resultat. Ein Nachweis von AChR-Ak gelang bei 88,5% der PatientInnen bei generalisierter MG und in 62,5% bei rein okulärer Manifestation. Titin-Ak waren in 87,5% positiv. MuSK-Ak konnten nie nachgewiesen werden. Die Therapie erfolgte bei allen 60 PatientInnen symptomatisch mit Pyridostigminbromid, 66% erhielten initial Kortison, Azathioprin wurde bei knapp 82% verschrieben, Mycophenolatmofetil in 25% und IVIG/ Plasmapherese/ Immunadsorption in 45%

(Mehrfachtherapie möglich). Eine myasthene Krise trat in 18% (n=11) der PatientInnen auf.

Schlussfolgerung: Die Studie erlaubt keine sichere Aussage über die Inzidenz und Prävalenz der MG in Österreich. Es existieren bis dato keine epidemiologischen Daten der MG-PatientInnen für Österreich. Ein MG-Register wäre daher wünschenswert.

Auffällig in dieser Erhebung ist die hohe Anzahl der älteren Männer mit MG. Hier zeigt sich ein bisher zuwenig beachteter Aspekt in der epidemiologischen Einteilung der MG und somit die Berücksichtigung als wichtige Differentialdiagnose bei geriatrischen PatientInnen mit unklarer Schwäche. Weitere Studien, vor allem mit geriatrischen PatientInnen, wären sinnvoll.

Zusammenfassend ist es an der NMA Graz möglich, eine rasche und einfache Diagnose zu finden. Dies ist durch ein suffizientes Qualitätsmanagement (differenzierte, rasche Zuweisung und das richtige Einsetzen von geeigneten Untersuchungsmethoden) möglich. Fehlende einheitliche Diagnosekriterien und Therapierichtlinien stellen generell Qualitätsmängel in Diagnostik und Therapie der MG dar. Klassifikation und regelmäßige Erhebung von Scores bei den MG-PatientInnen wären notwendig, um den Verlauf der Erkrankung objektiv dokumentieren zu können.

Abstract

Introduction and methods: Myasthenia gravis is probably more common than suspected, but there is no data on the annual incidence and prevalence rate in Austria. To ensure the quality in the neuromuscular unit Graz we investigated epidemiological characteristics, the delay in diagnosis, field of diagnostic tests, treatment and follow-up in an retrospective study design. We compared the results with actual dates in the literature.

Results: Out of 102 assigned patients, the definite diagnosis of MG was made in 59% (n=60). The time between onset of symptoms and diagnosis was on average two months. The female to male ratio was 3:7. Women showed a bimodal distribution – first peak in 44% (n=8) early-onset and a second peak in the elderly aged >70 years. Men showed a continuous increase that became more dramatic after the age of 70. 69% of men at onset of the disease were older than 50 years. 87% (n=52) presented with generalized disease and ocular MG occurred in 13% (n=8). 32% (n=19) were thymectomized. Positive diagnostic test results: Decrement-test in 82%, SFEMG in 50%, Tensilon-test in 100%, AChR- Ab in 88,5% in generalized disease and in 62,5% in ocular disease, Titin-Ab in 87,5% and there was no positive test result in MuSK-Ab. Therapy- all patients got pyridostigmine, 66% steroids, 82% azathioprine, mycophenolate mofetil 25% and 45% immunoglobulins/plasmapheresis. 18% (n=11) were in a myasthenic crisis.

Conclusion: Even though this study can't give an exact information about the epidemiological characteristics in Austria, there is an increasing number of elderly, especially male patients over 70 years. The average time between onset of symptoms and diagnosis was remarkably short. This is a sign for good allocation and correct use of diagnostic yields. The quality in diagnosis and therapy depends on universally accepted diagnostic and therapeutic guidelines. There was a lack of classification and continuous evaluation of the quantitative mg scoring system. A register of all mg-patients in Austria is desirable.



Klinisch statistische Erhebung der Myasthenia gravis PatientInnen in der neuromuskulären Ambulanz der Neurologischen Klinik Graz

1. Einleitung	3
1.1. Epidemiologie	3
1.2. Klinik	3
1.3. Pathogenese	6
1.4. Diagnostik	9
1.4.1. Körperliche Untersuchung, Klin. Klassifikationen und Scores	10
1.4.2. Pharmakologische Testung	15
1.4.3. Elektrophysiologie	16
1.4.4. Antikörperdiagnostik	17
1.4.5. Bildgebende Verfahren	19
1.5. Therapie	19
1.5.1. Allgemeine Richtlinien	19
1.5.2. Acetylcholinesterase – Inhibitoren	20
1.5.3. Immunsuppressive Therapieformen	21
1.5.4. Thymektomie	28
1.5.5. Myasthene Krise	30
2. Methoden	32
3. Ergebnisse	33
3.1. Von der Verdachtsdiagnose zur gesicherten Diagnose	33
3.2. Manifestationstypen	34
3.3. Epidemiologie	34
3.4. Thymom und Thymushyperplasie	35
3.5. Wertigkeit diagnostischer Verfahren	36
3.5.1. Die Serienreizung und Einzelfaser – Elektromyografie	36
3.5.2. Edrophonium-und Pyridostigminbromid-Test	37
3.5.3. Die Rolle der Antikörper	38
3.5.3.1. Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor	38
3.5.3.2. Antikörper gegen Muskelspezifische Kinase	38
3.5.3.3. Andere Antikörper bei Myasthenie	39
3.6. Therapiemöglichkeiten	39
3.6.1. Immunsuppressiva	40
3.6.1.1. Azathioprin (Imurek®)	40
3.6.1.2. Mycophenolatmofetil (Cellcept®)	41
3.6.1.3. Cortison	42
3.6.2. Andere immunologisch wirksame Therapieformen	43
3.6.2.1. Plasmapherese/Immunadsorption	43
3.6.2.2. Immunglobuline	43
3.6.2.3. Weitere Therapieoptionen in Einzelfällen	44
3.7. Myasthene Krise versus cholinerge Krise	44
4. Diskussion	44
4.1. Der Weg bis zur Diagnosestellung	44
4.2. Epidemiologie	46
4.3. Manifestationstypen, Klassifikationen und Thymektomie	49



4.4. Der Stellenwert der Dekrement Testung und Single Fiber EMG	
Untersuchung.....	53
4.5. Antikörper bei MG	55
4.6. Weitere diagnostische Verfahren	59
4.7. Die Therapiemöglichkeiten	60
4.8. Myasthene Krise	66
5. Schlussfolgerung	70
6. Literaturverzeichnis	71
7. Abkürzungsverzeichnis	84
8. Abbildungsverzeichnis	85
9. Tabellenverzeichnis	85

1. Einleitung

Die Myasthenia gravis (MG) ist wohl eine der bekanntesten neuromuskulären Erkrankungen. Daher ist es wichtig die MG frühzeitig zu erkennen, differentialdiagnostisch abzuklären und dann eine Therapie einzuleiten.

Diese Arbeit gibt zuerst eine allgemeine Übersicht der MG. Danach werden die Ergebnisse der klinisch statistischen Erhebung der MG-PatientInnen in der neuromuskulären Ambulanz (NMA) der Klinik Graz präsentiert. Anschließend wird ein Vergleich der Daten in Bezug auf klinisches Erscheinungsbild, Diagnostik und Therapie mit der Literatur gezogen. Dabei werden relevante Unterschiede herausgearbeitet und eventuelle Ursachen, Begründungen diskutiert. Als oberstes Ziel dieser Arbeit gilt es, die Qualität in der Diagnostik und Therapie bei der MG-Erkrankung zu sichern und eventuelle Fehler beheben zu können.

1.1. Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten ist die Anzahl der diagnostizierten MG-PatientInnen deutlich gestiegen. Dies ist wahrscheinlich durch die bessere Diagnostik, die längere Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung sowie der MG-PatientInnen bedingt. Die Prävalenz variiert in verschiedenen europäischen, asiatischen und amerikanischen Studien zwischen 50 und 150/Million (7-15), wobei sie derzeit in den USA mit zirka 200/Million angegeben wird.(16;17) Die jährliche Inzidenzrate wird mit 0,3-2/100000 angegeben.(7;8;10-12;14;15;18) Auffällig ist die Steigerung der Inzidenzrate bei den über 65jährigen, die durch die längere Lebenserwartung der Bevölkerung begründet wird.(8) Die MG kommt in allen Altersgruppen vor. Dennoch tendiert die MG vor allem zu einer bimodalen Verteilung. Es gibt eine frühe Erkrankungsspitze zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahrzehnt bei Frauen und einen späten Gipfel, wo vorwiegend Männer zwischen dem 50. und 70.Lebensjahr erkranken.(19)

1.2. Klinik

Das Kardinalsymptom der MG ist eine fluktuierende Muskelschwäche, die sich meist asymmetrisch manifestiert und im Krankheitsverlauf immer wieder verschiedene Muskeln betreffen kann. Das Ausmaß der Muskelschwäche kann von Tag zu Tag variieren, verschlechtert sich aber meist im Laufe des Tages. Eine Progression der Erkrankung bei Belastung der betroffenen Muskelgruppen ist mitunter charakteristisch.(20)

Der Beginn der Erkrankung ist meist flüchtig und uncharakteristisch, kann jedoch auch mit zunehmenden, schweren Lähmungen einsetzen. Normalerweise ist die Muskelmasse als Ganzes nicht betroffen. Allerdings kann eine Atrophie einzelner Muskeln im Verlauf der chronischen Formen auftreten.(21;22) Dies tritt möglicherweise als Folge der chronischen Endplattendestruktion auf und wurde früher bei schwereren generalisierten Verläufen vorwiegend im Bereich von Schultergürtel-, Nacken-, Gesicht- und Schlundmuskulatur als sogenannte Defektmyasthenie beobachtet.(23) Jedoch werden auch heute noch Atrophien bei MG-PatientInnen bemerkt, vor allem bei MuSK-positiven PatientInnen (Muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase, die die Agrin-induzierte Ausbildung von AChR-Clustern an der postsynaptischen Membran vermittelt und für die Aufrechterhaltung der motorischen Endplatte gebildet wird.) (24-26).

Das Krankheitsbild der MG-PatientInnen kann variieren, sodass es umso wichtiger ist, die einzelnen Symptome differenzieren und sie den verschiedenen Manifestationstypen zuordnen zu können. Grundsätzlich werden aus klinischer Sicht zwischen okulären, bulbären oder Extremitäten- Muskulatur betonten Verlaufstypen unterschieden.(27)

Besonders häufig beginnt die Erkrankung mit Befall der Augenmuskeln (okuläre Form).(28) Dies äußert sich durch Doppelbilder, Ptosis, Photophobie oder Blickparese. Die Doppelbilder sind Folge einer Lähmung der äußeren Augenmuskeln.(27) Typischerweise verschlechtern sich die Doppelbilder beim Autofahren, Fernsehen oder am Abend. Die Doppelbilder sind dabei oft mit einer Ptose assoziiert und verschwinden wenn ein Auge geschlossen wird. Die Ptose äußert sich meist asymmetrisch, kann die Seite wechseln und wieder verschwinden. Sie ist oft mit einer ipsilateralen Kontraktion des M.frontalis kombiniert, um so die Schwäche des M.levator palpebrae zu kompensieren. Die Pupillenfunktion ist normal. (20;27;29)

Differentialdiagnostisch kann bei beidseitiger, akut auftretender Ophthalmoplegie eine MG übersehen werden. Schilddrüsenerkrankungen wie Mb.Basedow sind oft mit einer MG kombiniert. Diese können die okuläre Manifestation der MG verschleiern. Sie können aber durch genaue klinische oder bildgebende Diagnostik und den Nachweis spezifischer serologischer Marker voneinander getrennt werden.(20;29)

Die Ausbreitung der myasthenen Muskelschwäche auf die mimische Muskulatur zeigt sich in einer Erschlaffung der Gesichtszüge, inkomplettem Lidschluss, eingeschränktem bis aufgehobenem Mundschluss und einer „Facies myopathica/myasthenica“. Dies ist ein typischer Gesichtsausdruck, der beim Versuch zu Lachen auffällt. Die Nahrungsaufnahme ist durch eine Schwäche der Kau- und Unterkiefermuskulatur, aber auch der Zungen- und hinteren Pharynxmuskulatur stark behindert.(27) Wenngleich die Mundöffnung intakt bleibt, so ist hauptsächlich der Mundschluss nicht mehr möglich. PatientInnen bemerken zuerst Schwierigkeiten beim Kaugummi kauen oder beim Kauen von festen Speisen.(20) Nicht selten kommt es in diesem Stadium durch die Dysphagie zur Regurgitation von Flüssigkeiten durch die Nase und Passageproblemen von Nahrung im Mund und Pharynxbereich mit hoher Aspirationsgefahr und hohem Pneumonierisiko. Gewichtsabnahmen, Malnutrition und Pneumonien müssen durch Erkennen der Erkrankung verhindert werden.(27;29)

Ein weiteres häufig vorkommendes Symptom ist die Dysarthrie. Durch die Schwäche von Pharynx- und Zungenmuskulatur kommt es zu einer verminderten Artikulation, die meist infolge der Ermüdung der Gaumensegelmuskulatur mit einer undeutlichen, nasalen Sprache einhergeht.(27;29)

Besonders bei jüngeren PatientInnen kann schwerpunktmäßig die Extremitätenmuskulatur betroffen sein. Eventuell hängt die bevorzugte Ausprägung der myasthenen Schwäche im Bereich der Extremitäten, besonders der Beinmuskulatur, mit stärkeren Arbeits- oder sportlichen Belastungen zusammen.(27) Bei der MG sind die proximalen Muskelgruppen meist schwerer betroffen als die distalen. Wenngleich es selten vorwiegend zu einem Befall der distalen Muskelgruppen, hier vor allem der Fingerextensoren, kommen kann.(30;31) Die PatientInnen klagen über Probleme beim Haare waschen, Anziehen oder Rasieren wenn die obere proximale Extremitäten- und Schultermuskulatur betroffen ist. Beim Befall der unteren proximalen Extremitätenmuskeln kommt es zu Schwierigkeiten beim Stiegensteigen oder langem Gehen.(20;27;29)

Nicht selten geben chronische Nackenschmerzen, Schultersteifigkeit oder Hinterkopfschmerzen indirekte Hinweise für eine beginnende Schwäche des Kopfhalteapparates und der stammnahen Schultergürtelmuskulatur. Vor allem die Kopfheber sind betroffen, sodass es den PatientInnen schwer fällt, den Kopf im Liegen zu heben oder den Kopf gegen Widerstand nach vorne zu beugen. (27)

Die Beteiligung der Atemmuskulatur gehört selten zu den Erstsymptomen, ist jedoch immer ernstzunehmen, da sie jederzeit zur respiratorischen Insuffizienz führen kann. In der lebensbedrohlichen Form wird sie als „Myasthene Krise“ bezeichnet. Nicht immer wird die Schwäche der Atemmuskulatur von den PatientInnen selbst erkannt. Einige werden dadurch im Schlaf gestört und leiden deshalb unter Tagesmüdigkeit und Unaufmerksamkeit.(32) Aus diesem Grund sollte auch bei PatientInnen mit leichten myasthenen Symptomen in regelmäßigen Abständen die Lungenfunktion mittels Peak-Flow und Vitalkapazität gemessen werden, um eine respiratorische Insuffizienz rechtzeitig zu erkennen.

Obwohl Schwäche und Erschöpfung charakteristische Zeichen einer MG sind, so klagen die PatientInnen nur selten über eine generelle Ermüdung. Die meisten PatientInnen sind motiviert ihre Arbeiten zu verrichten, aber ihre Muskeln sind einfach zu schwach. Dies kann sekundär zu einer Depression bei chronischen Verläufen führen.(32)

Der klinische Verlauf der MG ist sehr variabel. Bei PatientInnen, die sich anfangs nur mit okulären Symptomen präsentieren, generalisieren 50-60% der Fälle innerhalb der ersten Erkrankungsjahre.(12;33;34)

Die Myasthenie ist in den ersten drei bis fünf Jahren am stärksten ausgeprägt und stabilisiert sich dann überwiegend, wobei jedoch auch später im Krankheitsverlauf noch ausgeprägte Akzentuierungen möglich sind.(23) Die Erkrankung scheint sich bei 77% der PatientInnen innerhalb der ersten drei Jahre maximal zu verschlechtern.(35) Die Rate anhaltender spontaner Remissionen liegt je nach Definition und Beobachtungszeitraum zwischen 10-20%.(12;29)

1.3. Pathogenese

Die elektrophysiologischen Vorgänge bei der neuromuskulären Signalübertragung beruhen auf unterschiedlichen Ionenkanälen mit spezifischem Öffnungsverhalten und Ionenselektivität. Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt zu den an der postsynaptischen Membran lokalisierten AChR-Ionenkanälen. Durch die Bindung von Acetylcholin an den AChR öffnet sich ein Kationen-selektiver Kanal. Dieser besteht bei adulten, innervierten Muskelfasern aus fünf Untereinheiten und zwar aus zwei α -Untereinheiten und je einer β -, δ -, ϵ - Untereinheit. (Abbildung 1) Der denervierte sowie der fötale Muskel bilden statt der ϵ - Untereinheit eine γ - Untereinheit. Hier ist

im Vergleich zur adulten Form die Öffnungszeit des Ionenkanals verlängert und der Leitwert geringer. Die α -Untereinheiten tragen je eine Acetylcholinbindungsstelle dieses ligandengesteuerten Ionenkanals. Ist an beide ein Acetylcholinmolekül gebunden öffnet sich der Kanal für Millisekunden. Mit dem Einstrom von Natriumionen durch den AChR-Ionenkanal kommt es zur Depolarisation im Endplattenbereich und in weiterer Folge zur Muskelkontraktion.(36) Die MG ist eine Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung, wobei der Immunprozess gegen den nikotinergen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) gerichtet ist.(37) Die MG erfüllt die fünf Kriterien einer Antikörper-vermittelten Autoimmunerkrankung:(36;37)

- Diese Antikörper sind bei 80-90% der MG-PatientInnen vorhanden.(38;39)
- Die Interaktion der AChR- Autoantikörper mit dem Autoantigen ist morphologisch ebenfalls darstellbar.
- Der passive Transfer von AChR – Antikörpern induziert myasthene Symptome im Empfängertier.(40)
- Die Immunisierung mit dem Autoantigen führt zur Antikörperbildung und zu Krankheitssymptomen.
- Therapeutische Maßnahmen zur Reduktion der Antikörperaktivität führen zu einer Besserung der klinischen Symptomatik.

Ursache der autoimmunen MG ist ein funktioneller und anatomischer Verlust von AChRn an der motorischen Endplatte durch Autoantikörper. Unterschreitet die AChR- Dichte ein kritisches Maß, kann das Endplattenpotenzial nicht mehr regelmäßig die kritische Schwelle zur Depolarisation der Muskelmembran erreichen.(41) Drei Mechanismen spielen eine entscheidende Rolle in der Reduktion

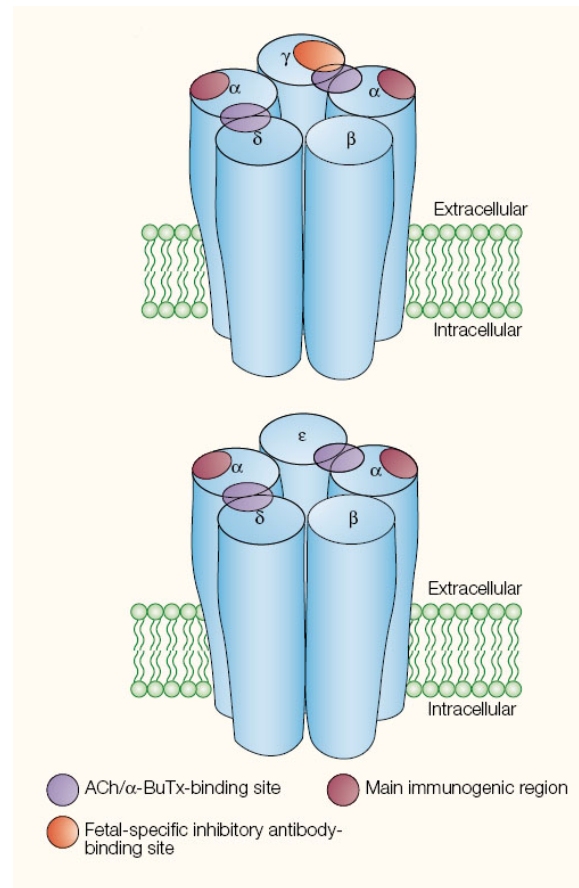


Abbildung 1: Fetaler und adulter AChR aus Vincent et.al. (6)

der verfügbaren AChR.(37) Einerseits geschieht dies durch eine beschleunigte Endozytose der Antikörper vernetzten AChR-Ionenkanäle, deren Dichte dadurch reduziert wird.(42;43) Andererseits kommt es Komplement-vermittelt durch die Antikörperbindung zu einer Destruktion des postsynaptischen Apparats mit einer Vereinfachung des postsynaptischen Faltenapparats.(44;45) Weiters blockieren die AChR-Ak direkt den Ionenkanal.(46)

Die Größe und die komplexe Struktur des AChR-Moleküls legen Nahe, dass Antikörper an verschiedenen Epitopen binden. Die Mehrheit der Autoantikörper bindet an Epitope der α - Subunit in einer bestimmten Region, der „main immunogenic region“ (MIR). Diese Region ist vor allem pathogenetisch wichtig, da sie leicht für Antikörper erreichbar ist, hoch immunogen ist und eine Antigenmodulation ermöglicht. Generell zeigt sich, dass MG- PatientInnen eine sehr heterogene Gruppe von AChR-Ak besitzen und dass es nur wenig Gemeinsamkeiten zwischen den PatientInnen gibt. Die antigenen Eigenschaften können sich auch während dem Krankheitsverlauf verändern.(47)

Bei 10-20% der PatientInnen mit MG sind keine nachweisbaren AChR-Ak zu finden. Die Störung der neuromuskulären Signalübertragung beruht bei bis zu 70% der Myasthenie-Fälle ohne Nachweis von AChR-Ak auf Antikörpern gegen MuSK. Diese MuSK ist ein integraler Bestandteil des in der motorischen Endplatte gelegenen Agrin-Rezeptors. Ihre Aktivierung durch Agrin führt über einen komplexen Signaltransduktionsweg zur Clusterbildung von AChR und anderen Proteinen (z.B. Rapsyn) an den Synapsen. Wird die funktionelle Aktivität von MuSK im Tierexperiment ausgeschaltet, verlieren die Muskelzellen die Fähigkeit zur Differenzierung der postsynaptischen Membranen.(48)

Die Autoantikörper-Produktion bei der MG ist ein T-Zell abhängiger Prozess, der durch einen Zusammenbruch der Toleranz gegenüber eigenen Antigenen bedingt ist. Einige $CD4^+$ T-Zellen richten sich dabei gegen den AChR, indem sie durch Ausschüttung von Zytokinen die Aktivierung von B-Zellen bewirken und für die Produktion von IgG Antikörpern gegen den AChR verantwortlich sind.(36)

Normalerweise bindet ein $CD4^+$ T-Zell-Rezeptor nur an einen AChR wenn dieser mit den MHC-Molekülen der Antigen-präsentierenden Zelle übereinstimmt. Der T-Zell-Rezeptor gewährt eine Antigen-Spezifität für $CD4^+$ T-Zellen. Die Erfordernis einer MHC-Assoziation verringert so die Zahl an Epitopen, die eine T-Zelle erkennen kann. Diese MHC Klasse II-Moleküle sind in Experimenten bei der autoimmunen MG

verändert und könnten mitunter auch für die Schwere der Erkrankung verantwortlich sein.(49)

Eine weitere wichtige Rolle in der Pathogenese der MG spielt der Thymus, der bei einer Mehrzahl der PatientInnen verändert ist. Grundsätzlich ist er für die Toleranz eigener Antigene und für die Abwehr exogener Antigene verantwortlich. Pathologische Veränderungen wie die lymphofollikuläre Hyperplasie oder Thymome sind häufig bei MG-PatientInnen. (50) Grundsätzlich beinhaltet das Thymusgewebe von MG-PatientInnen eine erhöhte Anzahl an reifen T-Zellen. Bei Thymom-assoziiierter MG findet man auch vermehrt AChR-reaktive T-Zellen. Bei Transplantation von myasthenischen Thymusgewebe in immunsupprimierte Mäuse, produzierten diese Antikörper, die an den AChR binden.(51)

Bei der Thymitis mit einer lymphofollikulären Hyperplasie ist die Produktion der AChR-spezifischen Autoantikörper Folge einer klassischen Antigen-angeregten Immunreaktion. Die Induktion der Immunreaktion ist noch nicht vollständig geklärt, könnte aber durch endo-oder exogene Antigene erfolgen, die Epitopen an AChR ähneln und so autoreaktive T-Zellen aktivieren. So könnten Herpes-simplex-oder bakterielle Infektionen über ein solches antigenes mimikry eine Myasthenie induzieren.(52)

Gewisse immungenetische Faktoren scheinen prädisponierend für die Entstehung dieser Erkrankung zu sein. Die Erkrankung könnte dann in weiterer Folge durch bisher unbekannte Umweltfaktoren hervorgerufen werden.(53) Diese Theorie wird durch den T-Zell-abhängige Charakter bei der MG und die Assoziation mit bestimmten HLA-Subtypen unterstützt. So werden HLA-A1,-B8, -DRw3 vermehrt bei Frauen unter 40 Jahren ohne Thymomnachweis gefunden. Bei Männern über 40 Jahre ohne Thymom treten gehäuft HLA-A3, -B7 und -DRw2-Assoziationen auf.(36) Weiters sind andere Autoimmunerkrankungen oft mit einer MG verbunden wie Systemischer Lupus Erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Thyroiditis oder Mb.Basedow.

1.4. Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen bei Myasthenie-Verdacht umfasst typischerweise: Anamnese, Körperliche Untersuchung und zahlreiche Zusatzuntersuchungen. Obwohl ein formales klinisches Klassifikationssystem der MG und

Standarduntersuchungen beziehungsweise Forschungsrichtlinien (5) existieren, gibt es dennoch keine einheitlichen Diagnosekriterien. Bei Erhebung der Anamnese sind: Doppelbilder, Kau- und Schluckbeschwerden, Schwäche proximaler Muskelgruppen, Zunahme im Tagesverlauf oder bei muskulärer Belastung und die Einnahme bestimmter Myasthenie-verstärkender Medikamente charakteristisch.

1.4.1. Körperliche Untersuchung, Klinische Klassifikationen und Scores

Diagnostisch wegweisend in der klinischen Untersuchung ist eine quantifizierbare Zunahme der Muskelschwäche bei bestimmten Tests, wie bei der Bestimmung der Arm- und Beinvorhaltezeit. Der Krankheitsverlauf wird mithilfe von Myasthenie-Scores regelmäßig erfasst, in denen solche Tests zusammengefasst sind.(54)

Bei PatientInnen mit rein okulären Symptomen kann die Diagnosestellung mitunter sehr schwierig sein. Beispielsweise kann bei PatientInnen mit okulärer Manifestation der MG ein über mindestens eine Minute angehaltener Aufwärtsblick eine Ptose hervorrufen oder verstärken (Simpson-Test). Kompensatorisch wird dabei der M. frontalis angespannt. Bei asymmetrischer Ptose kann es durch die Anspannung des M. frontalis zu einer einseitigen Retraktion des Oberlids kommen. Hebt nun der Untersucher das herabhängende Lid manuell an, wird kontralateral das vorher retrahierte Oberlid absinken („enhancing ptosis“). Differentialdiagnostisch wird die Lidretraktion bei endokriner Orbitopathie durch das Anheben des kontralateralen Oberlids nicht beeinflusst.(54)

Weitere Möglichkeiten der nicht-pharmakologischen Tests, besonders in der Diagnostik der okulären MG stellen der Ice-Pack-Test, Ruhe- oder Schlaf-Test dar. Der Ice-Pack-Test ist relativ einfach durchführbar, schnell und sicher in der Anwendung und ist bei PatientInnen mit inkompletter Ptose geeignet wenngleich ein negativer Test eine MG keinesfalls ausschließt. Durch Eiskühlung über zwei Minuten kommt es zu einer deutlichen Besserung der Ptose am gekühlten Augenlid (55), wohingegen eine Ptose aus anderen Ursachen keine Verbesserung zeigt.(56) Für den Ice-Test werden Sensitivitätsraten mit 93- 97% angegeben währenddessen die Spezifität bei 97-98% liegt.(57) Für den „Schlaf-Test“ liegen die PatientInnen mit geschlossenen Augen in einem dunklen, ruhigen Raum für mindestens 30 Minuten. Dann sollten die Ptose und die Augenmuskelparese verbessert sein. Ein Vorteil dieser Tests ist, dass sie auch bei PatientInnen verwendet werden können, wo ein Edrophonium-Test (pharmakologischer Test mit Acetylcholinesterase-Inhibitor)

kontraindiziert ist. Ein positives Testergebnis kann die Wahrscheinlichkeit für die Diagnosestellung einer MG erhöhen. Nachteil ist natürlich die schwierige Durchführbarkeit im Klinikalltag.(58)

Beim lid-twitch- oder Cogan's Zeichen schaut der Patient 10-15 Sekunden nach unten und soll dann eine schnelle Refixation in die Primärposition vornehmen. Ein positives lid-twitch-Zeichen stellt eine überschießende Aufwärtsbewegung des Lides dar, gefolgt von einem langsamen Zurücksinken in die ursprüngliche ptotische Position.(54) Generell geht die myasthene Ptose oft mit einer Schwäche des M.orbicularis oculi einher.(58)

Tabelle 1: Klassifikation der Myasthenia gravis nach OSSERMAN und GENKINS (mit Modifikationen) (aus Köhler et al.(4))

Klasse	Beschreibung	Charakteristika
I	<i>Okuläre Form</i>	Ptose, Diplopie
II	<i>Generalisierte Form</i>	Leichte Schwäche der Nacken-und Extremitätenmuskulatur mit okulären Symptomen, mittelschwerer Schwäche der Nacken-und Extremitätenmuskulatur
	<i>IIB:</i>	
III	<i>Schwere akute Generalisation</i>	Akute schwere myasthene Symptome einschließlich bulbärer und respiratorischer Störungen
IV	<i>Schwere chronische Gen.</i>	Schwere Myasthenie, meist als Spätform mit chronischer Progredienz; Entwicklung im Lauf von 2 oder mehr Jahren aus Klasse I oder II
V	<i>Defektskyasthenie</i>	Chronisch schwere myasthene Symptome mit Muskelatrophien (Defektskyasthenie)

Zur Beurteilung der MG gibt es eine Vielzahl von Klassifikationen. Die fluktuierende Muskelschwäche, der unterschiedliche Schweregrad und die Vielfalt der betroffenen Muskeln machen eine Klassifikation extrem schwierig. Am Bekanntesten ist die Klassifikation nach Osserman und Genkins (Tabelle 1). Sie unterteilt generalisierte Formen der MG in drei Schweregrade und erfasst okuläre Formen sowie schwere Defektskyasthenien mit Muskelatrophien in einer eigenen Kategorie. Die Klasse 2 wird nochmals in die Klassen 2a (ohne) und 2b (mit bulbärer Symptomatik) unterteilt. Die Höhe der Klasse korreliert in dieser Einteilung nicht immer mit der Schwere der Erkrankung. Die Klassifikation erfasst zwar unterschiedliche Formen der Erkrankung,

kann jedoch keine Aussage über den aktuellen klinischen Befund, beispielsweise Schwäche einzelner Muskeln, treffen.(4)

Um vor allem eine Vereinheitlichung der Klassifikationen zu erreichen, veröffentlichte eine Arbeitsgruppe der Myasthenia Gravis Foundation of America 2000 eine neue Klassifikation, basierend auf der von Osserman und Genkins.(5)(Tabelle 2) Eine Vereinheitlichung von klinischen Scores und Klassifikationen ist notwendig, um verschiedene Daten in Studien besser miteinander vergleichen zu können. Diese modifizierte Klassifikation soll vor allem eine Darstellung der betroffenen Muskeln ermöglichen und die am schwersten betroffenen Muskelgruppen sollen zur Klassifikation herangezogen werden. In weiterer Folge soll dieses Ausmaß der Schwere der Erkrankung in der Klassifikation als Referenz während der Therapie herangezogen werden.

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der Myasthenie der MGFA nach Jaretzki et al.(5)

Klinische Klassifikation der Myasthenia (<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> , MGFA)	
Klasse	Charakteristika
I	Okuläre Symptome, sonstige Muskeln unauffällig
II	Leichte generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
IIa	Überwiegend Rumpf und Extremitäten (ggf. auch mit leichten orofazialen Symptomen)
IIb	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskeln (ggf. Auch mit leichterem Rumpf- und /oder Extremitätenbefall)
III	Mäßiggradige generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
IIIa	Überwiegend Rumpf und Extremitäten (ggf. auch mit leichten orofazialen Symptomen)
IIIb	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskeln (ggf. Auch mit leichterem Rumpf- und /oder Extremitätenbefall)
IV	Schwere generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
IVa	Überwiegend Rumpf und Extremitäten (ggf. auch mit leichten orofazialen Symptomen)
IVb	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskeln (ggf. auch mit leichterem Rumpf- und /oder Extremitätenbefall)
V	Intubation, mit oder ohne Beatmung (nicht postoperativ)

Der 1981 veröffentlichte, vielfach modifizierte Myasthenie-Score nach Besinger (59) erfasst anhand von zehn Parametern das Ausmaß der Erkrankung. Dabei werden Atmung, Augen-, Rumpfmuskulatur und faziopharyngeale Muskulatur beurteilt. Er erlaubt somit eine Dokumentation des individuellen Krankheitsstatus mit quantifizierenden, symptombezogenen Einteilungen. Dabei wird anhand von Punkten zwischen normaler und schwerer Beeinträchtigung (0-3) unterschieden und so das Vorhandensein von myasthenen Symptomen im zeitlichen Verlauf überprüft. Dieser Score berücksichtigt also vor allem die zeitliche Komponente, beispielsweise bis zum Absinken der Beine im Vorhalteversuch. Der Test sollte daher immer zur gleichen Tageszeit und gleichem Abstand zur letzten Medikamenteneinnahme durchgeführt werden, da er sonst nicht vergleichbar ist. Weiters erfordert der Test die bestmögliche Mitarbeit der PatientInnen. Nachteil des Scores ist eine mögliche Beeinträchtigung auch durch nicht myasthene Symptome. Es kann auch keine Aussage über eine vitale Bedrohung der PatientInnen getroffen werden. Aus diesem Grund verwenden einige Kliniken den reduzierten Myasthenie-Score (myasthene Symptome mit mäßiger und schwerer Ausprägung werden gesondert gewertet und durch deren Anzahl dividiert), der verlässlicher in der Beurteilung schwerwiegender Störungen ist. (4) Im Verlauf wird eine Änderung von 0,5 Pkte als signifikant beurteilt.

<u>Beispiel:</u> Arm vorhalten	20 sec.	2 Pkte.
Bein vorhalten	6 sec.	2 Pkte.
Kopfheben	7 sec.	2 Pkte.
Doppelbilder	spontan	3 Pkte.
Ptose beim Aufwärtsblick	50 sec.	1 Pkt

Summe: 10 Pkte

Reduzierter Myasthenie- Score: $9:4=2,25$

Der quantitative Myasthenie-Score, ebenfalls von der MGFA erfasst, untersucht anhand von objektiven Tests Sentinel-Muskeln ähnlich wie der Besinger-Score und erfasst so das Ausmaß der Schwere der Erkrankung.(5)(Tabelle 3) Dieser Score soll vor allem vor einer Therapie beziehungsweise im Verlauf der Erkrankung in Intervallen immer wieder durchgeführt und neu berechnet werden.

Es existieren zahlreiche weitere Tests, wie eigene Scores im Speziellen für die okuläre MG, aber auch Scores, die die Beeinträchtigungen im Alltag überprüfen oder

speziell nach Operationen (vor allem nach Thymektomie) eigene angewendete Beurteilungskriterien. All diese Tests ersetzen jedoch keineswegs die individuelle klinische Beurteilung.

Tabelle 3: Quantitativer Myasthenie-Score zur Beurteilung des Schweregrades der Myasthenie (MGFA) (nach Jaretzki et al.)(5)

Quantitativer Score zur Beurteilung des Schweregrades der Myasthenie				
Ausprägung der Schwäche	<i>Keine Symptome</i>	<i>Geringe Symptome</i>	<i>Mäßige Symptome</i>	<i>Starke Symptome</i>
Scorewerte	0	1	2	3
<i>Extremitäten- und Rumpfmuskulatur</i>				
Rechten Arm vorhalten (s) (90°, sitzend)	240	90-239	10-89	0-9
Linken Arm vorhalten (s) (90°, sitzend)	240	90-239	10-89	0-9
Rechtes Bein vorhalten (s) (45°,gestreckt, Rückenlage)	100	31-99	1-29	0
Linkes Bein vorhalten (s) (45°,gestreckt, Rückenlage)	100	31-99	1-29	0
Kopfheben (s) (flache Rückenlage)	120	31-119	1-30	0
Vitalkapazität (l) (% der Norm)	80	65-79	50-64	<50
Handkraft rechts (KgW) Männer Frauen	45 30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4
Handkraft rechts (KgW) Männer Frauen	35 25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4

<i>Faziopharyngeale Muskulatur</i>				
Sprechen (lautes Zählen bis 50, Beginn der Dysarthrie)	Kein Dysarthrie bis 50	Dysarthrie bei 30-49	Dysarthrie bei 10-29	Dysarthrie bei 9
Schlucken (1/2 Glas Wasser)	Normal	Kurzes Husten, Räuspern	Husten, Würgen oder nasale Regurgitation	Kann nicht Schlucken
Gesichtsmuskeln	Normal	Mimische Schwäche, erhaltener Widerstand	Mimische Schwäche, kein Widerstand	Amimie
<i>Okuläre Symptome</i>				
Doppelbilder (s) beim Seitwärtsblick	>60	10-60	0-10	Spontan
Ptose (s) beim Aufwärtsblick	>60	10-60	0-10	Spontan
SUMME (0-39 Pkte)				

1.4.2. Pharmakologische Testung

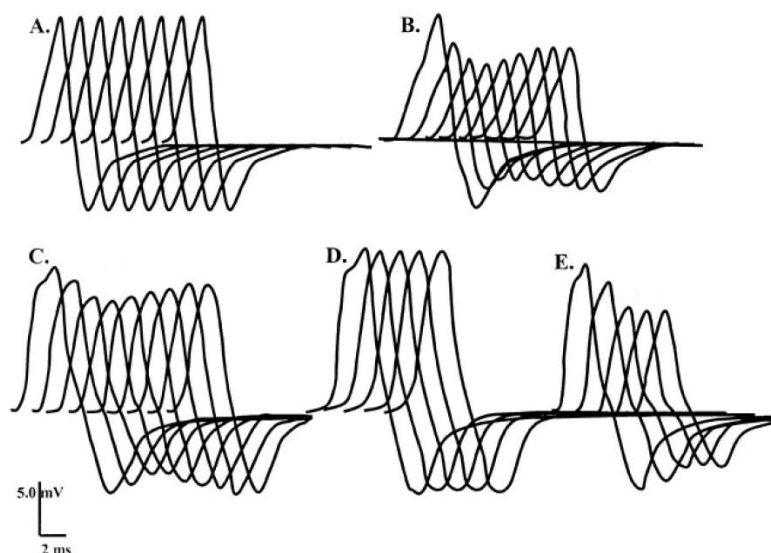
Durch Gabe des rasch anflutenden (30-45sec) und kurzwirksamen (5-10min) Acetylcholinesterase-Inhibitors Edrophonium (Tensilon® Camsilon®) wird die Wirkzeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt verlängert. Dadurch kommt es zu einer kurzfristigen Verbesserung der Muskelschwäche. Der Test sollte vor allem bei PatientInnen mit sichtbarer Ptose oder Ophthalmoparese durchgeführt werden, bei denen eine Besserung nach Injektion einfach zu beurteilen ist.(20) Zuerst sollte eine Testdosis von 2mg Edrophonium gegeben werden. Nach Beobachtung der Wirkung und Begleiterscheinungen in den nächsten 30-60 sec können weitere 3 mg verabreicht werden. Dies ist bis zu einer Gesamtdosis von 10mg möglich. Sobald eine Besserung auftritt, ist der Test positiv und kann beendet werden. Die myasthenen Symptome sollten sich danach wieder einstellen. Wichtig zu beachten sind die möglichen muskarinergen Nebenwirkungen des Acetylcholins mit Bradykardie oder Bronchospasmus. Aus diesem Grund ist bei PatientInnen mit bradykarden Rhythmusstörungen oder Asthma bronchiale Vorsicht geboten. Atropin (0,4-0,6 mg) als Antidot sollte auf alle Fälle bereitliegen.(60) Zu berücksichtigen ist noch die Tatsache, dass ein positiver Test keineswegs spezifisch für die MG ist.

Positive Testergebnisse werden auch beim Lambert-Eaton-Syndrom oder Botulismus beobachtet.(58) Bei manchen kongenitalen Myasthenie-Syndromen, Motorneuronenerkrankungen oder Hirnstammtumoren wie Ponsgliomen können ebenfalls falsch-positive Reaktionen vorliegen.(1)

1.4.3. Elektrophysiologie

Die repetitive Nervenstimulation ist die am häufigsten eingesetzte elektrophysiologische Methode zur Diagnosestellung einer MG. Das Grundprinzip besteht darin einen motorischen Nerv wiederholt supramaximal zu stimulieren und die dadurch ausgelösten Summenaktionspotenziale eines abhängigen Muskels abzuleiten und im Verlauf zu beurteilen.(61) Reizung und Ableitung erfolgen in der klinischen Routine mit Oberflächen Elektroden. Der Nerv wird 6-10mal stimuliert bei geringer Frequenz (2-3Hz). Danach wird das Summenaktionspotenzial ausgewertet.

Dabei wird die Amplitude der fünften mit derjenigen der ersten Muskelantwort verglichen. Bei einem gesunden Muskel bleibt das Summenaktionspotenzial bei der Serienstimulation gleich. Wegweisend für die Diagnosestellung der MG



ist eine Amplitudenabnahme, also ein Dekrement (Abbildung

Abbildung 2: Dekrement-Test-Normale Muskelantwort (A); Dekrement-Nachweis bei MG (B,C); nach Pause (D); post-tetanische Erschöpfung (E); aus Meriggioli et al.(1)

2), von mehr als 10%.(1) Gut eignet sich routinemäßig der M. frontalis, M. mentalis oder M. nasalis mit Stimulation des N. facialis und der M. trapezius vom N. accessorius.(62) Grundsätzlich sollten jedoch immer zuerst die betroffenen Muskeln, sofern technisch möglich, untersucht werden. Diagnostisch hilfreich ist die zusätzliche Serientestung während der so genannten „posttetanischen Erschöpfung“. Dabei muss der Patient den zu testenden Muskel mit maximaler Willkürleistung für mindestens 30 Sekunden kontrahieren. Dann wird nach einer, drei und fünf Minuten erneut gemessen und ein vorab fragliches Dekrement kann pathologisch werden.(61)

Die Einzelfaser-Elektromyografie ist eine andere invasive Methode, die die zeitliche Variabilität der Entladungen einzelner oder weniger Fasern einer motorischen Einheit und die Faserdichte bestimmt. Bei einer Störung der neuromuskulären Signalübertragung zeigt sich ein erhöhter Jitter, das heißt der physiologische Abstand (20µs) zwischen zwei Aktionspotenzialen zweier Muskeln einer motorischen Einheit ist verlängert.(61) Diese Methode gilt als sensitivster, diagnostischer Test für die MG.(63) Um die Sensitivität zu erhöhen, sollten immer ein Extremitäten -und ein Gesichtsmuskel untersucht werden. Insgesamt sollte jedoch auch die Möglichkeit falsch-positiver Resultate durch Erkrankungen mit Nervenfaserverdegeneration nicht außer Acht gelassen werden. Beispielsweise bei Polymyositis, Motoneuronerkrankungen, Peripherer Neuropathie oder Lambert-Eaton- Syndrom kommt es auch zu falsch positiven Ergebnissen mit pathologischem Dekrement und/oder abnormen Jitter.(64)

1.4.4. Antikörperdiagnostik

Die Testung auf AChR-Ak ist einer der wichtigsten diagnostischen Marker für die MG. Bei zirka 85% der Fälle generalisierter Myasthenie findet sich ein positiver AChR-Ak-befund.(1;39;41;65) Rein okuläre Erkrankungen weisen nur in zirka 50% AChR-Ak auf.(58) Ein fehlender Nachweis von AChR-Ak schließt somit eine Erkrankung nicht aus. Bei Thymom-PatientInnen werden in nahezu allen Fällen AChR- Ak nachgewiesen.(1)

Die Autoantikörper gegen den AChR sind polyklonalen Ursprungs und gegen unterschiedliche antigene Strukturen des Ionenkanals gerichtet. Drei Typen von AChR-Autoantikörper werden dabei unterschieden: bindende, modulierende und blockierende AChR-Ak.(66) In erster Linie werden AChR- bindende Ak in der MG-Diagnostik mit Radioimmunpräzipitations-Assay nachgewiesen, wobei mit ¹²⁵J-α-Bungarotoxin markierte humane AChR aus Amputatmuskeln bzw. aus einer Rhabdomyosarkom-Zelllinie eingesetzt werden. Das α-Bungarotoxin bindet nahezu irreversibel an die α-Untereinheit des AChR-Ionenkanals. Bindende Ak sind vorwiegend gegen einen extrazellulären Abschnitt der α-Untereinheit des AChR-Ionenkanals gerichtet.(67)

Die Serumlevel der AChR- bindenden Ak schwanken stark zwischen PatientInnen mit gleichem klinischem Erscheinungsbild. Die absolute Höhe der AChR-Ak-Titer korreliert nicht mit der jeweiligen Schwere der klinischen Symptomatik, da wohl nur

ein Teil der polyklonalen AChR-Ak, die im Immunpräzipitationstest nachgewiesen werden, tatsächlich pathogen wirken.(67) Dennoch spiegeln individuelle Änderungen den klinischen Verlauf wieder, wobei der Anstieg beziehungsweise Abfall des Titers der klinischen Verbesserung oder Verschlechterung zeitlich vorangeht.(68)

Die diagnostische Spezifität der AChR-Ak ist hoch wenngleich falsch-positive Werte bei ALS, Verwandten ersten Grades von MG-PatientInnen oder Lambert-Eaton Syndrom gefunden werden können.(1)

Modulierende AChR-Ak sind gegen Epitope gerichtet, die mehr als einmal auf dem AChR-Ionenkanal vorhanden sind. Entsprechend vernetzen sie benachbarte AChR-Ionenkanäle. Über Endozytose kommt es somit zu einem beschleunigten AChR-Abbau.(67) Diese Ak sind vor allem dann nützlich wenn die bindenden AChR-Ak negativ sind, was bei 3-4% der PatientInnen vorkommt.(69)

Blockierende AChR-Ak binden nahe oder direkt an die Acetylcholinbindungsstelle. Der Nachweis erfolgt mithilfe eines modifizierten Immunpräzipitationsassay, wobei gemessen wird, inwieweit die Bindung von ¹²⁵J- α -Bungarotoxin an den AChR blockiert wird.(1) Solche Ak sind bei 52% der MG-PatientInnen vorhanden, jedoch nur bei 1% bei denen die bindenden AChR-Ak negativ sind.(69)

Bei Thymom assoziierten-Myasthenie-Kranken oder jenen mit Spätmanifestation treten auch vermehrt Ak gegen das myofibrilläre Zytoskelettprotein Titin oder gegen den Kalzium-Kanal des sarkoplasmatischen Retikulums, den Ryanodin-Receptor auf. Titin ist an der Aufrechterhaltung der Sarkomerstruktur (kleinste funktionelle Einheit in der quergestreiften Muskulatur) beteiligt. Titin-Ak finden sich bei 60-95% der MG-PatientInnen mit Thymom (70;71), aber auch bei 50% der Fälle mit Spätmanifestation der MG. (72;73) Ryanodin-Ak finden sich bei 75% der MG-PatientInnen mit Thymom, korrelieren mit dem Schweregrad und sind vermehrt mit malignen Thymomen assoziiert.(74) PatientInnen mit diesen Ak tendieren zu einem schwereren Krankheitsverlauf und scheinen schlechter auf die Therapie anzusprechen.(1)

Bei einem nicht unerheblichen Teil der MG-PatientInnen fehlt der Nachweis der AChR-Ak. Diese seronegative MG weist in 30 bis 70% der Fälle MuSK-Ak auf. (24;25;48;75-77) Diese Ak können mit einem sehr sensitiven und hoch spezifischen Radioimmunoassay nachgewiesen werden.(78) Offensichtlich äußert sich diese Form der MG auch vermehrt mit Befall der Oropharyngeal-, Atem-, Hals- und

Schultermuskulatur. (24;25;76;79;80) Häufig sprechen sie auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren schlechter an und bessern sich durch Plasmapherese.(25)

1.4.5. Bildgebende Verfahren

Bei allen Myasthenie-PatientInnen soll unabhängig von Ak-Befund eine Computertomografie mit KM-Gabe oder MRT des Thorax durchgeführt werden. Unabhängig von Alter, Geschlecht oder Schweregrad der Erkrankung findet sich bei mehr als 80% der erwachsenen MG-PatientInnen ein morphologisch veränderter Thymus mit oder ohne Größenzunahme, davon besteht bei 10-15% ein Thymom.(81) Eine Abgrenzung zwischen Thymitis (lymphofollikuläre Hyperplasie) und Thymom ist computertomografisch nicht immer möglich. Dem liegt zugrunde, dass die lymphofollikuläre Hyperplasie eine histologische Diagnose ist, die das Vorhandensein von aktiven Keimzentren mit lymphoiden Follikeln im Thymusgewebe beschreibt und daher der Thymus meist nicht vergrößert ist.(82)

Die szintigrafische Untersuchung des Thymus mit (Indium-111-DTPA-D-Phe¹)-Octreotid ist ein Verfahren, dessen klinische Bedeutung vor allem in der Möglichkeit einer frühen Differenzierung maligner Thymome von benignen Thymushyperplasien liegt. Szintigrafisch werden dabei Somatostatin-Rezeptoren dargestellt. Besonders hilfreich ist die Methode auch bei klinischem Verdacht auf ein Thymomrezidiv.(83)

1.5. Therapie

1.5.1. Allgemeine Richtlinien

Die MG ist eine chronische Erkrankung, die eine intensive und oft lebenslange ärztliche Betreuung erfordert. Der klinische Verlauf und Prognose der MG haben sich durch neue therapeutische Möglichkeiten in den letzten Jahren entscheidend verbessert.

Da die Symptomatik meist in den ersten fünf Jahren stark fluktuiert, ist die Therapieeinstellung besonders am Beginn der Erkrankung umso schwieriger. Heute ist es dennoch möglich nahezu allen PatientInnen ein normales, kaum behindertes Leben zu ermöglichen. Die medikamentöse Therapie beruht auf vier Säulen:

- symptomatische Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmer
- Immunsuppressive/Immunmodulatorische Therapie
- Schnellwirksame interventionelle Maßnahmen bei akuten Verschlechterungen (Plasmapherese, Immunadsorption, IVIG)

- Thymektomie

1.5.2. Acetylcholinesterase – Inhibitoren

Acetylcholinesterase-Inhibitoren bilden die Basis der symptomatischen medikamentösen Myasthenie-Behandlung. Diese Medikamente steigern die Menge an Acetylcholin im synaptischen Spalt der motorischen Endplatte. Dabei binden die Carbamylesterverbindungen Pyridostigminbromid (Kalymin®, Mestinon®) und Neostigmin (Prostigmin®) nahe an der katalytischen Einheit der Acetylcholinesterase, wo sie deutlich langsamer als Acetylcholin hydrolysiert werden. Die Enzymaktivität wird durch kovalente Bindung der Carbamylgruppe an die Acetylcholinesterase für Stunden gehemmt.(84) Pyridostigminbromid ist das Medikament der ersten Wahl für die orale Langzeitbehandlung. Ziel dabei ist die rasche Zunahme der Muskelkraft durch eine Verbesserung der neuromuskulären Signalübertragung über eine Hemmung des Acetylcholinabbaus.(84)

Bei oraler Gabe von Pyridostigminbromid kommt es zu einem raschen Wirkungseintritt (15-30 Minuten), das klinische Wirkmaximum wird nach etwa zwei Stunden erreicht und seine Wirkung dauert ungefähr vier Stunden, manchmal sogar länger an. Generell kann Pyridostigminbromid oral oder intravenös im Rahmen einer myasthenen Krise verabreicht werden. Neostigmin ist auch als Nasenspray erhältlich und ist insbesondere bei Schluckbeschwerden oder starkem Durchfall gut geeignet. Auch Pyridostigmin kann nach mechanischer Zerkleinerung der Tabletten leicht in eine über Stunden stabile wässrige Lösung gebracht werden.(29) Dadurch wird auch ein rascherer Wirkungseintritt erreicht. Erhältlich ist Pyridostigminbromid in Tabletten mit 60mg. Eine erfolgreiche Therapie kann dabei mit meist drei- bis viermaliger Einnahme durchgeführt werden. Bei Erwachsenen beginnt man therapeutisch mit der Gabe von 30-60mg oral alle vier bis sechs Stunden. Dosierungen und Einnahmezeitpunkte werden dann im weiteren Verlauf den jeweiligen individuellen Erfordernissen angepasst. Die Einzeldosis sollte nicht mehr als 60-90mg betragen. (84) Eine retardierte Form von Pyridostigminbromid (Mestinon®retard) mit 180 mg ist erhältlich. Dieses Medikament wird verzögert absorbiert und wird meist spätabends eingenommen, um so eine Besserung der muskulären Schwäche am nächsten Morgen zu erreichen.(85)

Auch wenn die Acetylcholinesterase-Inhibitoren relativ sichere Medikamente sind, so sind ihre möglichen Nebenwirkungen und Überdosierungen nicht außer Acht zu

lassen. Eine Tageshöchstdosis von 600 mg Pyridostigminbromid sollte nicht überschritten werden. Überdosierung führt zu einem Überangebot an Acetylcholin. Dadurch desensibilisieren die Acetylcholinrezeptoren und es kommt zur cholinergen Krise mit stark belastungsintoleranter Muskelschwäche, Faszikulationen und toxischen Allgemeinsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Krämpfen, Diarrhoe, Bradykardie, Bronchokonstriktion oder diffusem Schwitzen. Als Nebenwirkungen sind hauptsächlich Magengeschwüre und die Verschlechterung eines Asthma bronchiale zu nennen.

1.5.3. Immunsuppressive Therapieformen

Die zweite Säule in der MG-Behandlung ist die Anwendung von Immunsuppressiva. **Glukokortikoide** werden dabei häufig in Kombination mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Azathioprin eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus der Glukokortikoide bei der MG ist nicht geklärt. Allgemein wirken sie immunsuppressiv und entzündungshemmend und zeigen eine hohe Ansprechrate in 70-80%.⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾ Vor jeder systemischen Langzeittherapie sind Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu berücksichtigen. Mögliche Nebenwirkungen einer hochdosierten Dauertherapie mit Glukokortikoiden sind: Osteoporose, Magengeschwüre, arterielle Hypertonie, Cushing-Syndrom, Katarakt, Gliedergürtelschwäche durch eine chronische Steroidmyopathie und opportunistische Infektionen im Rahmen der Immunsuppression. Aus diesem Grund sollten alle PatientInnen eine Osteoporoseprophylaxe in Form von Vit.D und Kalzium und eventuell einen Protonenpumpenhemmer als Magenschutz erhalten.

Die Einstellung auf Kortikosteroide sollte bei PatientInnen mit Schluckstörungen stationär erfolgen, da es vor allem in den ersten zwei Behandlungswochen zu einer passageren Verschlechterung kommen kann.⁽⁸⁹⁾ Diese kann mitunter bei vorbestehender Schluckstörung oder bei bereits reduzierter Vitalkapazität zur Beatmungspflicht führen.

Grundsätzlich werden Kortikosteroide nach unterschiedlichen Dosierungsplänen eingesetzt. Eine Möglichkeit ist die Kortikosteroidtherapie mit einer hohen Anfangsdosis (1-1,5mg/kgKG – also zwischen 70-100 mg Prednison täglich) einzuleiten.⁽⁹⁰⁾ Nach Stabilisierung und Besserung wird dann stufenweise die Dosis reduziert bis auf eine minimalste effektive Erhaltungsdosis. Das Risiko einer initialen Verschlechterung ist bei dieser Form am höchsten wenngleich die klinische

Besserung der myasthenen Symptome innerhalb von zwei bis drei Wochen erreicht wird.(90)

Die andere Variante ist mit einer niedrigen Anfangsdosis von 10-25mg Prednison zu beginnen, mit einer wöchentlichen Steigerung um 10-25mg Prednison bis zur klinischen Besserung oder bis zu einer Tagesdosis von 75-100mg Prednison. Danach ist es sinnvoll zirka einen Monat diese Dosierung zu belassen und erst dann stufenweise zu reduzieren.(91) Bei dieser langsameren Vorgehensweise ist das Risiko einer klinisch relevanten initialen Verschlechterung gering einzuschätzen und ist vor allem bei PatientInnen mit relativ milder myasthener Symptomatik geeignet. Allerdings ist der Wirkungseintritt langsamer.(92)

Als weitere Dosierungsstrategie ist die intravenöse hoch dosierte Pulstherapie zu nennen. Die Anwendung bei schwerer Exazerbation erfolgt mit 500-2000mg Methylprednisolon i.v, nachfolgend wird eine orale Erhaltungstherapie durchgeführt. (93) Diese Hochdosistherapie kann bei PatientInnen mit bulbären Symptomen zu einer rapiden, wenn auch vorübergehenden Verschlechterung der Schluckfunktion führen. Deshalb wird sie meist in Kombination mit einer gleichzeitig durchgeführten Plasmapherese bei krisenhaften PatientInnen eingesetzt. Diese Pulstherapie kann falls notwendig, im Abstand von fünf Tagen wiederholt werden.(41)

Obwohl bei allen PatientInnen versucht wird, Kortikosteroide auszuschleichen, ist dies nicht immer möglich. Die Reduktion der Dosis sollte dabei nicht zu schnell und zu früh reduziert werden, denn eine Verschlechterung der myasthenen Symptome während der Reduktion zeigt sich erst nach ein bis zwei Wochen.(91) Falls die Kortikosteroide nicht reduziert werden können, ohne dass erneut Symptome auftreten oder das Ansprechen auf diese Medikamente sehr gering ist, so sollten andere Immunsuppressiva eingesetzt werden.

Azathioprin (AZA) (Imurek®, Azamedac®, Zytrim®) ist in der Myastheniebehandlung neben den Glukokortikoiden das am häufigsten eingesetzte Immunsuppressivum. Es ist ein Purinanalogon und hemmt die Nukleinsäuresynthese. Der genaue Wirkmechanismus in der MG-Therapie ist bisher noch ungeklärt wenngleich angenommen wird, dass die zellvermittelte Hypersensitivitätsreaktion als auch die Antikörperproduktion gehemmt wird. Azathioprin wirkt auf proliferierende Lymphozyten und induziert eine Lymphopenie, die sowohl B-als auch T-Zellen betrifft.(92)

Azathioprin verbessert die klinische Symptomatik in zirka 75-90% der PatientInnen (94-96) und ist seit 2004 als first-line Immunsuppressivum neben Prednison zugelassen. Allerdings setzt die klinische Wirkung erst vier bis zwölf Monate nach Therapiebeginn ein und erreicht das Therapieoptimum meist erst nach einem halben Jahr bis zu zwei Jahren.(97;98) Aus diesem Grund wird Azathioprin gerne in Kombination mit Kortikosteroiden eingesetzt.

Die Therapie mit Azathioprin wird mit 50mg/d begonnen. Falls nach einer Woche keine Nebenwirkungen aufgetreten sind, kann die Dosis bis zu 2-3mg/kgKG/d gesteigert werden, woraus sich meist eine Dosis von 150-200mg/d ergibt. Wenngleich die Therapie mit Azathioprin im Allgemeinen problemlos verläuft, so leiden bis zu 10% der PatientInnen bei Therapiebeginn an Idiosynkrasie, einer Unverträglichkeit mit Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, und Fieber.(92) Hierbei ist die Therapie sofort zu unterbrechen. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind eine Knochenmarkdepression mit Leukopenie, gastrointestinale Beschwerden und vorübergehende Leberwerterhöhungen. Dabei ist der Anstieg der Lebertransaminasen bis auf das Dreifache der Norm in der Regel unter einer Dosisreduktion reversibel. Regelmäßige Blutbild- und Leberenzymkontrollen sind somit erforderlich. Bei Leukozytenwerten unter $4000/\text{mm}^3$ soll eine Dosisreduktion vorgenommen werden, unter $3000/\text{mm}^3$ muss die Therapie beendet werden.(90) Weiters ist Azathioprin teratogen und sollte somit bei fertilen Frauen und Männern immer mit einer Antikonzeption einhergehen. Bei PatientInnen kann nach Langzeiteinnahme ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen vorhanden sein.(99)

Allerdings erreicht man bei 10-20% der PatientInnen auch in Kombination mit Glukokortikoiden keine befriedigende Wirkung, sodass andere Immunsuppressiva eingesetzt werden müssen.(41) Abrupte vorzeitige Absetzversuche können dabei aber zu einer erneuten Exazerbation der MG führen. Daher sollten diese mit einer langsamen Dosisreduktion einhergehen.(100)

Azathioprin wird über die Xanthinoxidase zu Harnsäure abgebaut oder durch die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) methyliert. Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol wird der Abbau von Azathioprin gehemmt. Dann darf Azathioprin nur mit 25% der Standarddosis (0,5-0,75mg/kg KG) eingenommen werden. Falls unter Azathioprin die Myelosuppression unerwartet stark auftritt, muss eine Bestimmung

der TPMT-Aktivität oder des TPMT-Genotyps erfolgen. Da PatientInnen mit fehlender TPMT-Aktivität (Häufigkeit 1:300) nicht mit AZA behandelt werden können.(41)

Mycophenolatmofetil (MMF) (CellCept®) hat sich seit einigen Jahren als weitere potenzielle Alternative bei Versagen oder Unverträglichkeit der immunsuppressiven Standardtherapie erwiesen. Aus der Transplantationsmedizin existieren umfangreiche Erfahrungen, die einen starken immunsuppressiven Effekt und ein günstiges Nebenwirkungsprofil zeigen. MMF ist das Prodrug der immunsuppressiv wirkenden Mycophenolsäure. Es ist ein reversibler Hemmstoff der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und hemmt damit die de novo Synthese von Guanosinnukleotiden in T- und B-Lymphozyten.(101) Seine immunsuppressive Wirkung erklärt sich in erster Linie durch einen antiproliferativen und proapoptotischen Effekt auf T-Lymphozyten. Limitierende Nebenwirkungen sind selten, bis jetzt wenig bekannt und treten dann vor allem in Form von gastrointestinaler Unverträglichkeit mit Diarrhoe und Übelkeit, peripheren Ödemen, Medikamenteninduziertem Fieber, Leukopenie und dosisabhängiger hämolytischer Anämie (102) auf. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind erforderlich.(103)

MMF führt bei 60-75% der PatientInnen zu einer Verbesserung der Symptome.(104-106) Vorteilhaft gegenüber AZA sind insbesondere der raschere Wirkungseintritt und die fehlende pharmakologische Interaktion mit Allopurinol.(104) Generell wird MMF mit 2x500mg/d dosiert und kann bis 2-3g/d aufdosiert werden.

Ciclosporin A (CsA) (Sandimmun®, Neoral®), ebenfalls aus der Transplantationsmedizin bekannt, ist seit einigen Jahren in der MG-Behandlung in Verwendung. Es ist ein potentes immunregulatorisches Medikament, das die Produktion und Sekretion von IL-2 hemmt und somit die T-Zellaktivierung verhindert. Die Wirksamkeit von CsA konnte bewiesen werden (107) und ist etwa mit Azathioprin vergleichbar. Eine klinische Besserung der Symptome kann ein bis zwei Monate nach Therapiebeginn beobachtet werden. CsA wird in einer Dosierung von 2-3mg/kg KG unter Kontrolle des morgendlichen Nüchternspiegels gegeben. Allerdings kann CsA beträchtliche Nebenwirkungen hervorrufen, allen voran die teilweise irreversible Nephrotoxizität und die Hypertonie. Weiters kann es zu Hirsutismus, Tremor, Gingivahyperplasie, Leberfunktionsstörung, Tremor, Kopfschmerzen, erhöhte Krampfbereitschaft und zur seltenen reversiblen posterioren Leukenzephalopathie

(typischer MRT-Befund) führen.(41;90) Aus diesem Grund sind regelmäßige Blutdruckkontrollen und monatliche Kreatininmessungen notwendig. Darüberhinaus gibt es zahlreiche Arzneimittelwechselwirkungen, wodurch die Therapie mit CsA eingeschränkt ist.(92)

Cyclophosphamid (Cyclostin®, Endoxan®) gehört in die Gruppe der Alkylantien und blockiert die Zellproliferation der B- und T-Lymphozyten. Häufig wird es aufgrund seiner potenten immunsuppressiven Wirkung zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation, bei schweren Autoimmunerkrankungen oder in der Onkologie verwendet. Infolge seiner häufigen Nebenwirkungen wie Myelosuppression, hämorrhagischer Zystitis und einem erhöhten Malignitätsrisiko, sollte es bei einer sehr schwer verlaufenden MG nur nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden.(90) Es liegen Studien mit verschiedenen Therapieschemata vor. Eine Pulsbehandlung mit 500-1000mg/m² alle vier Wochen bis zur Stabilisierung ist eine Methode. Als Begleitmedikation sollte Mesna zur Urothelprotektion eingesetzt werden. (108)

Es kann aber auch oral in einer Dosierung von 1-2mg/kg KG gegeben werden. Nach sechs Monaten sollte ein Auslassversuch oder zumindest eine Dosisreduktion vorgenommen werden wegen des steigenden Risikos von Fertilitätsstörungen und Spätfolgen inklusive Malignomen.(92)

DeFeo konnte in einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Cyclophosphamid zeigen. Dabei setzte er eine Cyclophosphamid-Puls-Therapie initial mit 500mg/m² alle 4 Wochen bis zur Stabilisierung ein. Die Kortisondosis konnte gleichzeitig reduziert werden.(108)

Drachman et al. berichtete über eine erfolgreiche Behandlung mit einer ultrahoch-Dosistherapie mit Cyclophosphamid (50mg/kg/d über 4 Tage) bei Therapierefraktären MG-PatientInnen ohne Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen.(109) Die PatientInnen zeigten eine sehr gute Besserung der myasthenen Symptomatik über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren.

Weitere Studien sind unbedingt notwendig, um den Stellenwert von Cyclophosphamid in der MG-Therapie einschätzen zu können.

Es existieren einige kleine Studien, die einen Behandlungserfolg von **Tacrolimus/FK 506** (Prograf®, 3-5mg/d) bei therapierefraktärer MG zeigen.(110;111) Tacrolimus hemmt die Proliferation von aktivierten T-Zellen über den Calcium/Calcineurin-Weg (97), ähnlich wie Cyclosporin A, aber mit geringerer Nephrotoxizität. Ebenso

interagiert es mit dem Ryanodin-Rezeptor. In einer Studie von Takamori et al. konnte Tacrolimus bei PatientInnen mit positivem Nachweis von Ryanodin-Rezeptor-Antikörper und therapierefraktärer MG mit Erfolg eingesetzt werden.(112)

Eine weitere Möglichkeit bei schwerer therapierefraktärer MG stellt der Einsatz von **Rituximab** (MabThera®), einem monoklonalen CD20-Antikörper zur Depletion von B-Lymphozyten, dar.(41) Rituximab wird in der Behandlung von Lymphomen eingesetzt. Bis jetzt existieren einige Fallberichte über eine erfolgreiche Anwendung in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Remissionserhaltung.(113-115) Allerdings ist derzeit noch wenig über genaue Dosierungsschemata und Langzeitwirkungen/-nebenwirkungen bekannt. Weitere Studien sind notwendig, um die Anwendung von Rituximab in der MG-Therapie belegen zu können.

Methotrexat gehört zu den früh entwickelten zytostatischen Substanzen. Es hemmt die Dihydrofolat-Reduktase und die Folsäure-abhängige Neusynthese von Purin und Thymidylat. Es gibt langjährige Erfahrung mit dem Einsatz von Methotrexat bei anderen Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis, Dermatomyositis und rheumatoiden Arthritis. Systematische Untersuchungen bei der MG liegen nicht vor. Es kann gelegentlich als Ausweichpräparat bei Azathioprin-Unverträglichkeit eingesetzt werden. Meist wird es trotz der möglichen erheblichen Nebenwirkungen gut vertragen.(41)

Die **Plasmapherese** und die **Immunadsorption** zählen zu den rasch wirksamen Therapiemöglichkeiten, die vor allem bei krisenhaften Verschlechterungen bei generalisierter MG eingesetzt werden. Ziel dieser Therapie ist eine möglichst rasche und vollständige Elimination der zirkulierenden AChR-Ak aus dem Blut der PatientInnen. Die klinische Besserung korreliert dabei mit der Reduktion der AChR-Ak wenngleich es nach wenigen Tagen zu einem Rebound-Effekt mit erneutem Anstieg der AChR-Ak kommt. Der klinische Effekt tritt bereits nach einigen Tagen auf und dauert zirka drei bis vier Wochen an.(116)

Grundsätzlich erfolgt bei der Plasmapherese die Trennung des Plasmas von den zellulären Blutbestandteilen durch Membranfiltration oder Zentrifugation. Das antikörperhaltige Plasma wird dann verworfen und durch Humanalbumin oder Spenderplasma ersetzt, wobei die zellulären Blutbestandteile ebenfalls wieder

zurückgeführt werden.(3) Die Plasmapherese wird mit Erfolg seit 1976 eingesetzt. Sie zeigt signifikante Besserungsraten in 60-90% (3;117-119) und wird hauptsächlich bei PatientInnen mit drohender oder manifester myasthener Krise, aber auch bei fehlender Wirksamkeit einer Immunsuppression oder als operationsvorbereitende Maßnahme bei schwerer generalisierter MG angewendet. (119) Typischerweise werden sechs bis acht Behandlungen (jeden zweiten Tag) durchgeführt, bis eine klinische Stabilisierung erreicht ist. Es werden pro Behandlung zwei bis vier Liter Plasma gegen eine 5%ige Albumin-Lösung ausgetauscht. Ohne begleitende langwirksame Immunsuppression ist die klinische Wirkung nur vorübergehend.(116;120)

Die Rate an Nebenwirkungen und Komplikationen liegt hoch, wobei meist leichtere Nebenwirkungen wie Parästhesien, Fieber, Infektionen, Urtikaria, Übelkeit und Blutdruckabfälle häufiger auftreten. Mit schweren Nebenwirkungen wie Embolien, Blutungen, schweren allergischen Reaktionen und Extra-oder Asystolien muss in 1% der behandelten PatientInnen gerechnet werden.(3) Kontraindikationen sind demnach Sepsis, Herzversagen, Fibrinogenmangel, Multiorganversagen, Hypokalzämie und Allergie gegen Albumin.(2)

Effizienz und Selektivität der klassischen Plasmapherese können verbessert werden durch die Immunadsorption. Diese hat den Vorteil selektiv die der IgG-Fraktion zugehörigen Antikörper gegen den AChR an einer Membran zu adsorbieren. Danach erhalten die PatientInnen ihr eigenes gereinigtes Plasma wieder zurück und eine Fremdeiweißgabe ist nicht erforderlich. Mittels Immunadsorption werden gleiche Besserungsraten wie bei der herkömmlichen Plasmapherese erreicht. Die Nebenwirkungen sind aufgrund der fehlenden Substitution von Plasmaproteinen, der fehlenden Störung der Gerinnungsverhältnisse und der geringeren Volumenschwankungen meist geringgradig.(121) Parästhesien, Myalgien, Cephalgie oder Hypotonie können jedoch auftreten. Diese Methode wird ständig weiterentwickelt, um die spezifischen Ak hochselektiver aus dem Serum der PatientInnen entfernen zu können.(122)

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden seit Jahren mit Erfolg bei anderen Autoimmunerkrankungen oder Immunvermittelten neuromuskulären Erkrankungen eingesetzt.(120) Dies führte auch zu einem vermehrten Einsatz in der MG-Therapie.

Intravenöse Immunglobuline werden aus einem Pool immunologisch wirksamer Immunglobuline aus mehreren tausend Spenderseren zusammengesetzt. Bis heute werden zahlreiche mögliche Wirkmechanismen diskutiert. Dazu zählen mitunter die Downregulation der Antikörperproduktion, eine Bindung und Neutralisation von Autoantikörpern durch antiidiotypische Antikörper, die Modulation der T-Zell-Funktion und ein neutralisierender Effekt der IVIG an der neuromuskulären Antikörperbedingten Blockade.(123-125)

Trotz der hohen Kosten sind IVIG schnell verfügbar, die Nebenwirkungsrate geringer als bei der Plasmapherese, ortsunabhängig und ohne technischen Aufwand zu applizieren.

IVIG verkürzen in der myasthenen Krise die Zeit der Beatmungspflichtigkeit und erwiesen sich in einer Studie von Gajdos et al. dabei gleich effektiv wie die Plasmapherese.(126) Die klinische Ansprechrate beträgt etwa 60-80%.(41;126;127) IVIG können neben Steroiden bei einer MG im Kindes- und Jugendalter zum Einsatz kommen wenn Immunsuppressiva vermieden werden sollen oder bei einer Exazerbation während der Schwangerschaft wenn Glukokortikoide nicht ausreichen und eine Plasmapherese riskant erscheint.(41)

IVIG werden mit 0,4g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen verabreicht (128) oder alternativ 1g/kg KG an 2 Tagen.(41;129) Die Nebenwirkungen sind meist mild und sind abhängig von der Infusionsrate. Sie umfassen Kopfschmerzen, Schwindel, Myalgien, leichte Tachykardie oder Übelkeit und Erbrechen. Seltene schwerwiegende Nebenwirkungen beinhalten aseptische Meningitis, akutes Nierenversagen, thrombembolische Ereignisse und anaphylaktische Schockreaktionen.(120)

1.5.4. Thymektomie

Der Thymus weist bei der überwiegenden Mehrzahl der MG-PatientInnen pathologische Veränderungen auf und scheint eine zentrale Rolle bei der Initiierung der Autoimmunpathogenese zu spielen.(130) Bis zu 70% der PatientInnen zeigen im Thymus eine Thymitis (lymphofollikuläre Hyperplasie) mit Keimzentren als Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses. Bei 7-15% tritt eine MG als paraneoplastisches Syndrom bei einem Thymom auf.(73;81) Unter den thymomassoziierten paraneoplastischen Syndromen ist die MG mit 60% am häufigsten.(41) Thymome sind eine heterogene Gruppe lymphoepithelialer Tumore.

Nahezu alle PatientInnen mit einem MG-assoziierten Thymom haben positive AChR-Ak. Titin-Ak sind bei PatientInnen unter 60 Jahren häufig mit einem Thymom assoziiert.(131)

Besteht computertomografisch der Verdacht auf ein Thymom und ist der/die PatientIn narkosetauglich, so ist die Indikation einer vollständigen Entfernung des Thymus zu stellen. Falls ein invasives Wachstum festgestellt wird, so können eventuell im Anschluss an die Operation eine Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt werden.(29;41)

Es gibt mehrere Möglichkeiten den Thymus zu entfernen. Die MG Foundation of America (MGFA) hat eine Klassifikation der verschiedenen Techniken entwickelt und gibt einen Überblick über mögliche chirurgische Zugänge. (Tabelle 4)(132) Ohne näher auf die verschiedenen Vor- und Nachteile der einzelnen Operationstechniken einzugehen, ist die am häufigsten durchgeführte Operationsmethode die erweiterte transsternale Thymektomie. Dieser Zugang bietet den besten Einblick in das vordere Mediastinum und die untere Halspartie. Sie erlaubt so die komplette Entfernung aller Thymusanteile, ektopischen Thymusgewebes und des mediastinalen Fettgewebes.(133) Die besten Ergebnisse werden jedoch bei einer Durchführung von transcervikaler und transsternaler Thymektomie erreicht.(134) Minimalinvasive Eingriffe mithilfe der thorakoskopischen Thymektomie sind bei nichtneoplastischen Thymusveränderungen eine weitere Therapieoption und ermöglichen neben geringeren Schmerzen eine raschere Mobilisierung und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. (135)

T-1 transzervikale Thymektomie
a. Basic
b. Extended
T-2 videoskopische Thymektomie
a. Klassische VATS
b. VATET
T-3 transsternale Thymektomie
a. Standard
b. Extended
T-4 transzervikale und transsternale Thymektomie

Tabelle 4: MFGA Thymektomie-Klassifikation (5)

1.5.5. Myasthene Krise

Die myasthene Krise ist eine lebensbedrohliche Komplikation der MG. Eine Verschlechterung der MG wird dann als myasthene Krise bezeichnet wenn durch Erschöpfung der Atemmuskulatur eine respiratorische Insuffizienz oder durch muskuläre Schluckstörung, Aspirationsgefahr bestehen. Im Regelfall bedarf die erfolgreiche Behandlung einer myasthenen Krise der Intensivtherapie mit maschineller Beatmung oder bei überwiegender Schluckstörung protektiver Intubation.(2) Bei 15-20% aller MG-PatientInnen kommt es im Verlauf ihrer Erkrankung zu einer oder mehreren krisenhaften Verschlechterungen.(13;136) Generell tendiert die myasthene Krise frühzeitig im Verlauf der Erkrankung aufzutreten, vor allem in den ersten Erkrankungsjahren.(136;137)

Durch die modernen Möglichkeiten der Intensivmedizin und der konsequenten Immunsuppression ist die Häufigkeit der Krise mindestens 10mal geringer als früher. Die Letalität konnte durch die Möglichkeiten der Intensivmedizin, Plasmapherese und Immunsuppression von früher fast 70% auf zirka 4% gesenkt werden.(120;136)

Antiarrhythmika (beta-Blocker, Chinidin, Procainamid, Propafenon, Verapamil)
Antibiotika (Aminoglycoside; Ampicillin; Chinolone; Clindamycin, Colistin; Lincomycin; Piperazin, Polymyxin, Pyrantel, Streptomycin, Sulfonamide, Tetracycline)
Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Trimethadion)
Antirheumatika (D-Penicillamin, Chloroquin, Resochin, Chinin)
Diuretika (Azetazolamid)
Hormone (Kortikosteroide, T3, T4)
Interferon alpha
Kontrastmittel (Gadolinium)
Laxantien (Magnesiumsalze)
Lokalanästhetika (v. a. depolarisierende!)
Muskelrelaxantien
Nikotin
Zentral wirksame Medikamente (Benzodiazepine, Barbiturate, Opiate, Lithium, Chlorpromazin)

Table 5: Medikamente, die eine Myasthenie verschlechtern können. (2) Diese Medikamente sind bei MG nicht grundsätzlich kontraindiziert wenn die Symptome gering sind oder in der Krise beatmet wird.

Die Ursache dieser letalen Ausgänge ist fast stets, dass die modernen Möglichkeiten der Myastheniebehandlung wegen Multimorbidität und Sekundärkomplikationen nicht ausgeschöpft werden können.(2) Die häufigsten Todesursachen sind kardiale Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen bzw.Asystolie aber auch Infektionen mit Sepsis oder Blutungskomplikationen im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung.(3;136)

Viele der MG-PatientInnen sind chronisch immunsupprimiert, sodass es leicht zu Infektionen kommen kann. Diese Infektionen, vor allem des Respirationstraktes, sind die häufigsten Auslöser (40%) einer myasthenen Krise.(138) Andere Auslöser einer myasthenen Krise sind vor allem perioperativer Stress bei unzureichender Vortherapie, Non-Compliance der PatientInnen, aber auch Therapiefehler, beispielsweise bei zu schneller Reduzierung der Immunsuppressiva. Mitunter können auch zahlreiche Medikamente die Muskelkraft verschlechtern. Dazu zählen insbesondere alle Sedativa und Muskelrelaxantien und eine Reihe von Antiarrhythmika und Antiepileptika (Tabelle 5).

Eine vorausgegangene Überdosierung von Acetylcholinesterasehemmern kann ebenso zu einer zunehmenden Schwäche und weiters zu einer myasthenen Krise führen. Eine Schwäche beruht dennoch im Regelfall auf der myasthenen und nicht auf einer cholinergen Krise.(2) Das Auftreten einer cholinergen Krise im Rahmen der myasthenen Krise wird heute nur mehr selten beobachtet.(136)

Warnsymptome einer bevorstehenden oder möglichen Krise sind zu beachten und erzwingen daher die Suche nach Auslösefaktoren und die Intensivierung der MG-Dauertherapie. Vorboten der drohenden Krisensituation sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Wichtig ist, dass diese Warnzeichen ernstgenommen werden. Denn durch eine rechtzeitige aggressive Behandlung können die Komplikationen verhindert und ebenso die Dauer der Krise verkürzt werden.(2)

Tabelle 6: Vorboten der drohenden Krisensituation, die sehr ernst genommen werden müssen.(3)

Vorboten der drohenden Krisensituation
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zunehmend schwächer werdende Atmung unter Zuhilfenahme der Atemhilfsmuskulatur ➤ Tachypnoe ➤ Erschwertes Abhusten

- Erhöhter Speichelfluss
- Abgeschwächter Hustenstoß
- Rasch zunehmende Schluck- und Sprechstörungen
- Verstärkte vegetative Symptomatik
- Zunehmende Bewusstseinsstörung

Die Therapie einer myasthenen Krise erfordert eine intensivmedizinische Überwachung in einem dafür geeigneten neurologischen Zentrum. Alle PatientInnen sollten überwacht und kontinuierlich monitorisiert werden, um die Vitalfunktionen zu sichern. Auslösende Faktoren sollten so rasch wie möglich behandelt werden.

Grundsätzlich kann eine myasthene Krise durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren alleine nicht behandelt werden. Wichtig ist eine rasch-wirksame Immuntherapie durch Unterdrückung des zugrunde liegenden Prozesses. Dabei stehen die Plasmapherese beziehungsweise Immunadsorption und die intravenöse Gabe von Immunglobulin G zur Verfügung. Dadurch wird meist innerhalb von zwei Wochen eine Stabilisierung der myasthenen Krise erreicht.(136)

2. Methoden

Die klinisch statistische Erhebung der MG-PatientInnen erfolgte retrospektiv. Der Erhebungszeitraum wurde von 1999-2006 festgelegt. Es wurden all jene PatientInnen erhoben, die mit der Verdachtsdiagnose MG oder zur differentialdiagnostischen Abklärung einer MG an die neuromuskuläre Ambulanz überwiesen wurden. PatientInnen mit einer zuvor gesicherten MG, die aufgrund einer Verschlechterung oder aufgrund therapierefraktärer Symptome an die neuromuskuläre Ambulanz gekommen waren, wurden ebenfalls eingeschlossen.

102 PatientInnen sind im Erhebungszeitraum in die Untersuchung eingegangen. Davon wurden 42 PatientInnen ohne eindeutige MG nach unsicheren Diagnosen oder anderer Differentialdiagnosen nicht zur weiteren Analyse eingeschlossen.

60 PatientInnen mit einer gesicherten MG wurden nun anhand folgender Recherche-Kriterien ausgewertet: der Symptombeginn bis zur gesicherten Diagnosestellung, die Ossermann-Klassifikation, Generalisation ja/nein und die Dauer bis zur Generalisation.

Zur epidemiologischen Analyse wurden die Alters- und Geschlechtsverteilung herangezogen. Als diagnostische Verfahren wurden die Anti-AChR/MuSk/Titin-Ak-Titer, Dekrement-Test, SFEMG, Edrophoniumtest/Pyridostigminbromidtest und das Vorhandensein von Thymushyperplasie/Thymom untersucht.

Schließlich wurden die therapeutischen Maßnahmen anhand der Initialbehandlung mit Acetylcholinesterasehemmer, Immunsuppressiva bzw. Behandlung nach ein und nach drei Jahren, Plasmapherese, Immunadsorption oder IVIG-Therapie statistisch ausgewertet und analysiert.

Als weitere Parameter wurden das Auftreten und die Anzahl der myasthenen Krisen mit oder ohne notwendige Beatmung untersucht. Zusätzlich wurde der Besinger-Score der PatientInnen mit niedrigsten und höchsten Werten ermittelt und seine Wertigkeit in der MG-Therapie untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Von der Verdachtsdiagnose zur gesicherten Diagnose

102 PatientInnen gingen in die Erhebung ein. Allerdings mussten 42 PatientInnen aufgrund anderer Diagnosen wieder aus der Erhebung herausgenommen werden. Bei 60 PatientInnen konnte die Diagnose einer gesicherten MG gestellt werden. Bei einem Patienten konnte aufgrund negativer AChR-Ak, grenzwertig pathologischem EMG und zweifelhaftem Anprechen auf Pyridostigminbromid die Diagnose einer MG nicht gesichert, aber auch nicht ausgeschlossen werden. Das heißt von allen in die Erhebung eingegangenen PatientInnen mit der Verdachtsdiagnose MG, konnte bei zirka 60% eine MG sicher diagnostiziert werden.

Die Dauer vom Symptombeginn bis zum Diagnosezeitpunkt umfasste durchschnittlich zirka zwei Monate. Allerdings konnten zehn PatientInnen keine Angabe über das erstmalige Auftreten der Symptome machen, da diese PatientInnen im Zuge einer Verschlechterung oder insuffizienten Therapie an die NMA gekommen waren und die MG meist über zehn Jahre bekannt war. Bei vier Patienten dauerte die Diagnosestellung bis zu drei Jahre. Von diesen vier Patienten waren drei bei Diagnosestellung über 68 Jahre alt.

3.2. Manifestationstypen

Insgesamt betrug die Anzahl der PatientInnen mit einer generalisierten MG 52 (87%), wiederum auf die Gesamtzahl der PatientInnen bezogen 51%. Dabei manifestierten sich 23 PatientInnen (44%) mit einem sofortigen generalisierten Befall. Bei den restlichen 29 PatientInnen (66%) kam es im Verlauf zur Generalisation der Symptome mit Ausbreitung auf die bulbäre, faziale, Extremitäten-, Rumpf - oder Atemmuskulatur. Die Zeit bis zur Generalisation betrug bei 26 PatientInnen (50%) 12 Monate währenddessen drei PatientInnen nach fünf bis zehn Jahren generalisierte Symptome aufwiesen.

8 PatientInnen (13,3%) präsentierten sich in der Erhebung mit einer okulären Myasthenie.

3.3. Epidemiologie

30% der Erkrankten waren Frauen und 70% Männer. Die Grafiken (Abbildung 3) zeigen das Erkrankungsalter nach Geschlecht geordnet. Dabei wird ersichtlich, dass die MG in allen Altersgruppen vorkommt. Dennoch tendiert die MG bei den Frauen zu einer bimodalen Verteilung. Oft wird die MG in early-und late-onset-MG eingeteilt mit einer Teilung ab dem 50.Lebensjahr. Einerseits findet man eine frühe Erkrankungsspitze im gebärfähigen Alter bei den Frauen, bei der 44,5% (n=8) betroffen sind (< 50 Jahre,early-onset- MG). Andererseits gibt es einen späten Gipfel, wo vorwiegend Männer zwischen dem 50. und 70.Lebensjahr erkranken(≥50 Jahre,late-onset-MG). In dieser Altersgruppe fanden sich 31% (n=13) der Männer. Einteilung in early-und late-onset-MG nach Somnier et al.(139) Auffällig ist jedoch

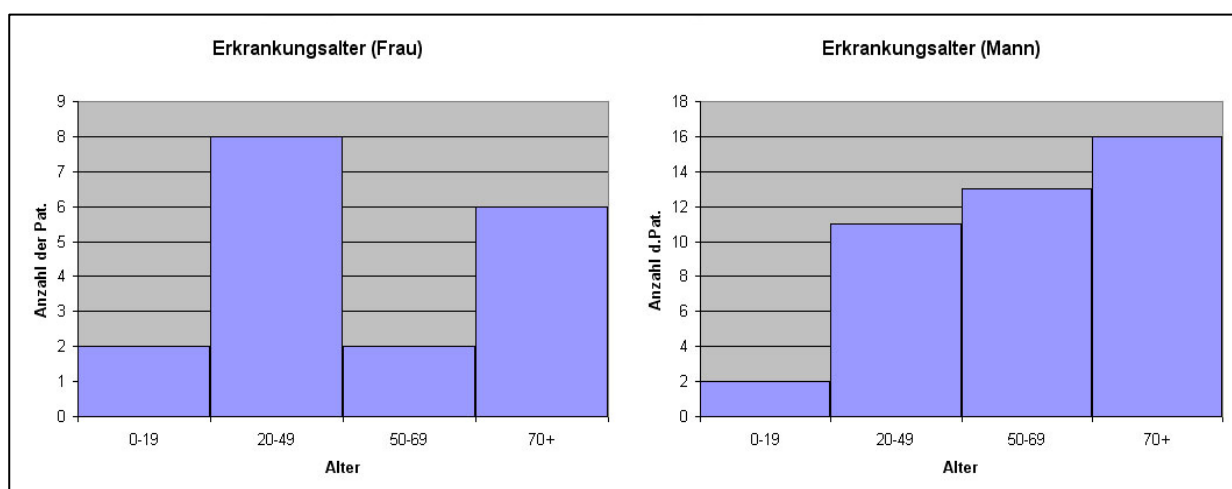


Abbildung 3: Erkrankungsalter bei Männern und Frauen.

auch der hohe Anteil der über 70jährigen mit insgesamt 38% (n=16). Insgesamt waren 37% (n=22) der PatientInnen über 70 Jahre alt. Bei einem Erkrankungsbeginn unter 20 Jahren zeigt sich keine Geschlechtspräferenz.

3.4. Thymom und Thymushyperplasie

Es wurden 19 der 60 PatientInnen thymektomiert, das entspricht einem Anteil von 32%. (Abbildung 4 gibt einen Überblick der Thymektomien.) Davon wurde mittels Computertomografie bei 14 PatientInnen eine morphologische Veränderung des Thymus gefunden. Bei den verbliebenen fünf thymektomierten PatientInnen wurde kein Hinweis auf eine Thymusveränderung festgestellt. Vier PatientInnen waren bei der Thymektomie über 65 Jahre alt. Die älteste Patientin war sogar 76 Jahre bei der Operation. Eine Patientin musste aufgrund eines Rezidivs 13 Jahre später nochmals operiert werden. Die durchschnittliche Dauer von der Diagnose bis zur Thymektomie betrug vier Monate. Bei zwei PatientInnen wurde nach 25 Monate und vier Jahren die Thymektomie durchgeführt.

Bei 17 PatientInnen (28%) wurde mittels Computertomografie eine morphologische Veränderung des Thymus gefunden. Davon hatten sechs PatientInnen (35%) eine Thymushyperplasie. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der PatientInnen mit Thymushyperplasie betrug 31 Jahre. Bei den übrigen 11 PatientInnen (65%) bestand der Nachweis eines Thymoms. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Thymom-PatientInnen lag bei 51 Jahren.

Vier PatientInnen mit juveniler MG wurden thymektomiert. Bei einem Patienten wurde vier Jahre nach Diagnosestellung der juvenilen Form eine Thymushyperplasie festgestellt und dann die Thymektomie durchgeführt. Die Operation wurde bei fünf PatientInnen sofort nach Diagnosestellung durchgeführt ohne computertomografischen Hinweis einer morphologischen Veränderung des Thymus. Von diesen fünf PatientInnen waren drei PatientInnen an einer juvenilen MG erkrankt.

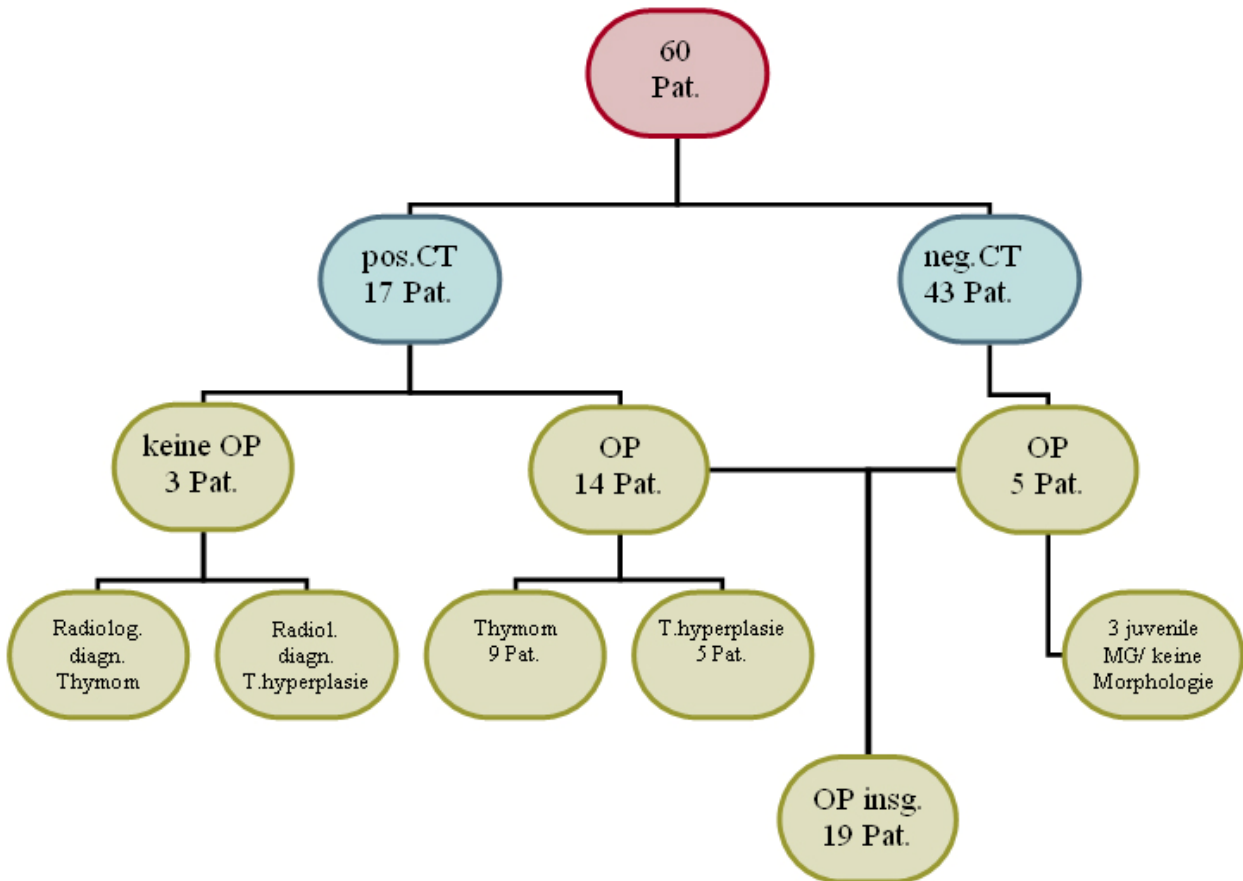


Abbildung 4: Dieses Organigramm gibt eine Übersicht der durchgeführten Thymektomien und den dazugehörigen histologischen Ergebnissen.

3.5. Wertigkeit diagnostischer Verfahren

Verfahren	Häufigkeit d. Durchführung	positives Ergebnis
Dekrement-Test	45	82,20%
SFMG	8	50,00%
Edrophoniumtest	7	100%
AChR-Ak (gen.)	49	88,50%
AChR-Ak (okul.)	8	62,50%
Titin-Ak	8	87,50%
MuSk-Ak	3	0,00%

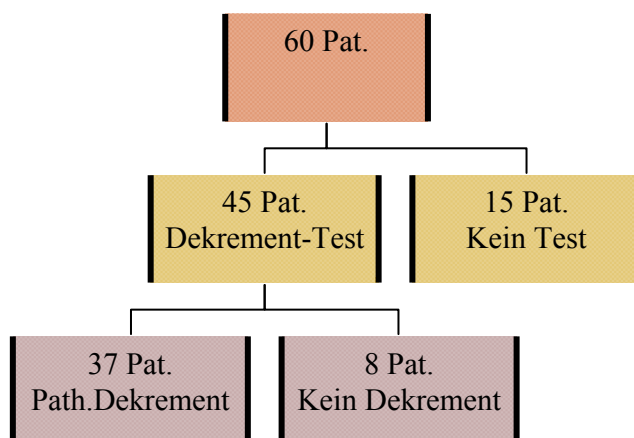
Tabelle 7: Überblick der durchgeführten diagnostischen Verfahren in Gegenüberstellung mit einem positiven Testergebnis.

3.5.1. Die Serienreizung und Einzelfaser – Elektromyografie

Grundsätzlich wurde die elektrophysiologische Serienreizung (Dekrementtest) mit 3 Hz bei 45 PatientInnen von 60 PatientInnen (75%) durchgeführt. (Abbildung 5) Dabei

wurde der N. facialis stimuliert und am M. nasalis abgeleitet. Weitere Dekrementtests wurden am M. mentalis oder M. orbicularis oculi gemessen. Weiters wurde in einigen Fällen der distale M. abd. digiti minimi der Hand mit Reizung des N. ulnaris gemessen. Insgesamt war in der repetitiven Nervenstimulation bei 37 PatientInnen (82%) von 45 PatientInnen, ein pathologisches Dekrement in Ruhe, nach Arbeit oder einer Minute nach Arbeit nachzuweisen. Allerdings wurde lediglich bei 29 von 45 PatientInnen

Abbildung 5: Übersicht des Dekrement-Tests



(64%) ein pathologisches Dekrement in Ruhe gemessen. Bei acht PatientInnen konnte ein pathologisches Dekrement erst nach Arbeit nachgewiesen werden. Bei acht PatientInnen (18%) wurde kein pathologisches Dekrement nachgewiesen, darunter waren drei PatientInnen mit einer

okulären MG. Bei acht PatientInnen wurde nach fehlendem pathologischem Dekrement der Serienreizung am N. facialis mit Ableitung am M. nasalis eine Einzelfaser-Elektromyografie durchgeführt. Bei vier von acht PatientInnen konnte ein pathologischer Jitter am M. extensor digitorum communis nachgewiesen werden. Grundsätzlich aber wurde die Einzelfaser-Elektromyografie relativ selten (13%) durchgeführt und war dann in 50% der Fälle positiv.

Bei 15 PatientInnen wurde keine Serienreizung durchgeführt, da vorher schon die Diagnose einer MG durch positive AChR-Ak und Nachweis einer Thymushyperplasie oder eines Thymoms gestellt wurde. Bei drei PatientInnen fehlten allerdings die Daten der repetitiven Nervenstimulation wenngleich auch bei ihnen durch erhöhte AChR-Ak die MG diagnostiziert werden konnte.

3.5.2. Edrophonium-und Pyridostigminbromid-Test

Als weiteres zusätzliches diagnostisches Verfahren wurde der Edrophoniumtest bei sieben PatientInnen durchgeführt. Das Testresultat war bei allen positiv. Als Alternative zum Edrophonium-Test wurde der orale Pyridostigmin-Test mit 30-60 mg

Pyridostigminbromid bei 5 PatientInnen durchgeführt. Dabei war bei allen PatientInnen eine eindeutige Besserung nach 45-60 Minuten sichtbar und somit als positiver pharmakologischer Test verwertbar.

3.5.3. Die Rolle der Antikörper

3.5.3.1. Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor

Die Testung der AChR-Ak gilt als einer der wichtigsten diagnostischen Marker der MG. Der Test wurde bei 57 PatientInnen durchgeführt.

Bei fünf von acht PatientInnen (62,5%) mit okulärer MG waren die AChR-Ak positiv, wobei die Höhe der Titer eine große Schwankungsbreite von 0,9nmol/l-800nmol/l (< 0,25 nmol/l normal, 0,25 – 0,4 nmol/l grenzwertig, > 0,4 nmol/l pathologisch) zeigte.

In 88,5% der Fälle einer generalisierten MG fand sich ein positiver AChR-Ak-Befund. PatientInnen mit Thymom wiesen in allen Fällen positive AChR-Ak auf, ebenso wie die PatientInnen mit Thymushyperplasie.

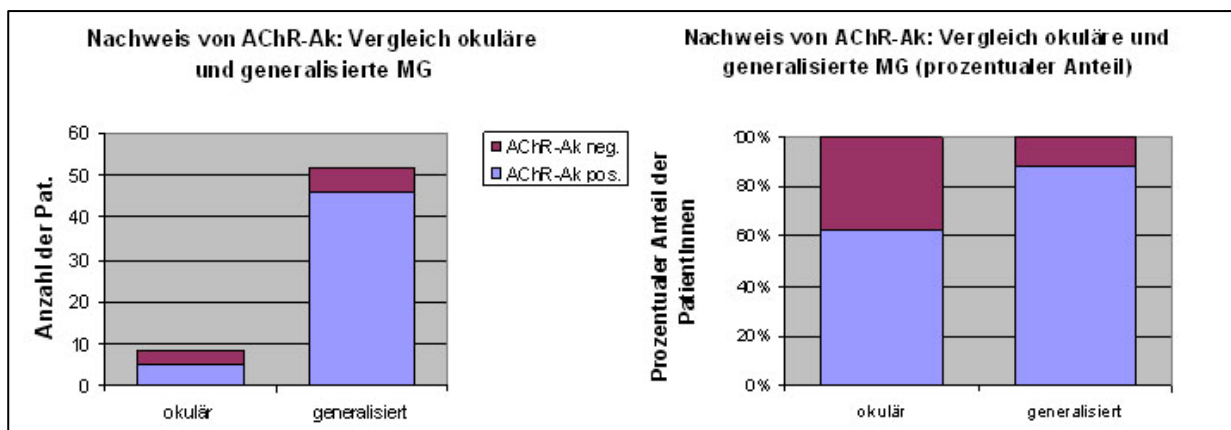


Abbildung 6: Gegenüberstellung von AChR-Ak-Nachweis bei okulärer MG versus generalisierter MG.

3.5.3.2. Antikörper gegen Muskelspezifische Kinase

MuSK-Ak wurden bei drei PatientInnen bestimmt. Eine Patientin mit fehlendem Nachweis von AChR-Ak und zwei PatientInnen mit AChR-Ak-Nachweis und vorwiegender bulbärer Symptomatik. In allen drei Fällen konnten keine MuSK-Ak nachgewiesen werden.

3.5.3.3. Andere Antikörper bei Myasthenie

Vor allem mit zunehmendem Lebensalter finden sich bei MG-Kranken vermehrt auch Antikörper gegen Titin. Diese Ak wurden bei acht PatientInnen gemessen. Dabei fanden sich bei sieben PatientInnen (87,5%) positive Resultate wenngleich bei nur drei dieser PatientInnen (43%) ein Thymom gefunden werden konnte. Drei PatientInnen mit Titin-Ak waren über 65 Jahre alt. Eine Patientin war zwar negativ auf Titin-Antikörper, aber wurde aufgrund des jungen Erkrankungsalter thymektomiert.

3.6. Therapiemöglichkeiten

Grundsätzlich erhielten alle 60 PatientInnen zu Beginn der Diagnostik Pyridostigminbromid. Die Dosierung lag durchschnittlich bei zirka 4x60 mg pro Tag. Vier PatientInnen erhielten eine hohe Anfangsdosierung von 480 bis 600mg/Tag. Die Tageshöchstdosis von 500-600mg sollte wegen des Risikos einer cholinergen Krise nicht überschritten werden wenngleich bei diesen vier PatientInnen keine cholinergen Überdosierungserscheinungen bemerkbar waren.

Bei 46 PatientInnen kann eine Aussage über den Therapieverlauf nach einem Jahr getroffen werden, wobei ein Patient die Therapie ohne ärztliche Anweisung abgesetzt hat. Die durchschnittliche Tagesdosierung lag bei zirka 4x60 mg Pyridostigminbromid.

Die Therapie nach drei Jahren konnte bei 27 PatientInnen verfolgt werden. Dabei erhielten die PatientInnen durchschnittlich ebenfalls zirka 4x60 mg Pyridostigminbromid.

Keine der PatientInnen musste Pyridostigminbromid aufgrund auftretender Nebenwirkungen absetzen.

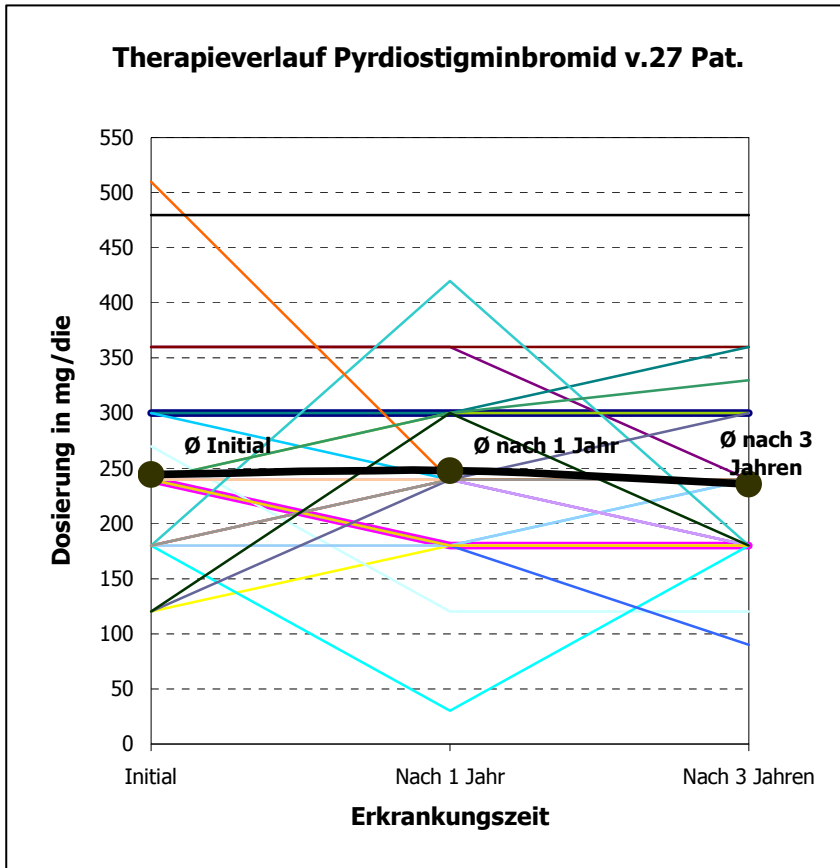


Abbildung 7: Der Therapieverlauf konnte bei 27 PatientInnen über 3 Jahre verfolgt werden.

3.6.1. Immunsuppressiva

Generell einen Überblick der angewendeten Immunsuppressiva gibt Abbildung 8.

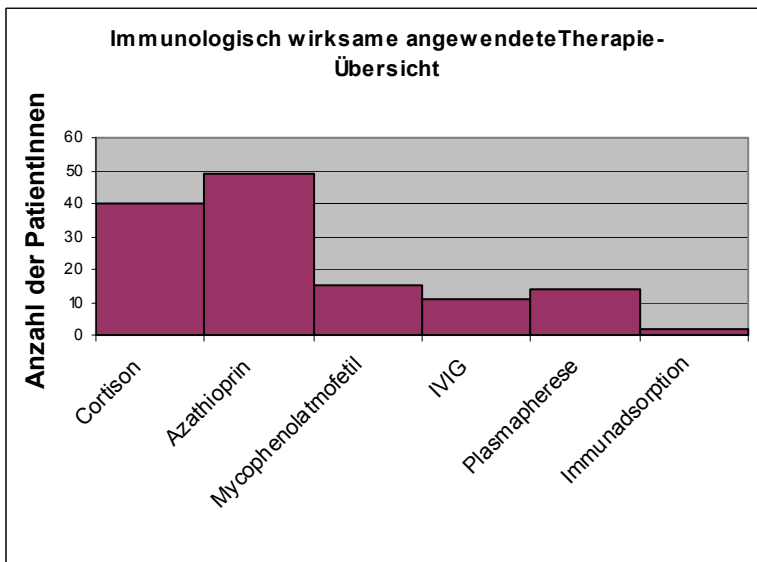


Abbildung 8: Anzahl der eingesetzten Immunsuppressiva

3.6.1.1. Azathioprin (Imurek®)

Es wurden 49 PatientInnen AZA (Abbildung 9) verschrieben, wobei ein Patient die Therapie absetzte. Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 2,5x50mg AZA. Dabei wurde bei 29 PatientInnen AZA gleich zu Beginn der Diagnosestellung in

Kombination mit einer Cortisontherapie eingesetzt. Die weiteren 20 PatientInnen erhielten nach einem Zeitraum von zwei Monaten bis 14 Jahre nach Diagnosestellung der MG erstmals AZA.

Acht PatientInnen setzten die AZA -Therapie ab, wobei ein Patient dies ohne ärztliche Anweisung durchführte. Ein Grund für das Absetzen war in 29% eine AZA-Unverträglichkeit. Ein Patient musste aufgrund einer Leukopenie eine Dosisreduktion vornehmen. Bei einem weiteren Patienten mit Leukopenie genügte die Dosisreduktion nicht und AZA wurde somit abgesetzt. Bei zwei PatientInnen (29%) wurde aufgrund eines hohen Anstiegs der Leberenzyme AZA abgesetzt. Bei einem Patienten mit Anstieg der Leberenzyme war allerdings durch eine Halbierung der Dosis eine weiterführende Therapie möglich. Bei einer Patientin wurde AZA aufgrund einer Erhöhung der Pankreasenzyme abgesetzt. Ein weiterer Patient musste aufgrund einer anderen Erkrankung AZA absetzen. Im Gegensatz dazu benötigte eine Patientin nach einer Verschlechterung der Symptome eine Erhöhung der Dosis. Nach einem Jahr nahmen 32 PatientInnen AZA ein. Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 2x50 mg pro Tag. Bei einem Patienten war es notwendig aufgrund von Faszikulationen und Muskelkrämpfen die Dosis zu reduzieren.

Die Azathioprintherapie nach drei Jahren konnte bei 16 PatientInnen verfolgt werden. Dabei lag die durchschnittliche tägliche Dosierung bei 2x50 mg.

3.6.1.2. Mycophenolatmofetil (Cellcept®)

MMF wurde bei insgesamt 15 PatientInnen angewendet. Bei 12 der PatientInnen wurde mit 2x500mg/Tag dosiert, eine Patientin erhielt 2x750mg/Tag und bei weiteren zwei PatientInnen wurde die Therapie mit 2x1000mg/Tag begonnen.

Insgesamt wurde MMF bei drei PatientInnen als initiale immunsuppressive Therapie angewendet.

Bei fünf PatientInnen wurde MMF als second-line Therapie nach mäßigem Erfolg der AZA-Therapie eingesetzt, wobei die MMF -Therapie durchschnittlich nach drei Jahren AZA- Therapie begonnen wurde.

sieben PatientInnen mussten aufgrund von Nebenwirkungen der AZA - Therapie auf MMF umgestellt werden.

Der Therapieverlauf konnte bei sieben PatientInnen verfolgt werden. Dabei erhielten sechs PatientInnen eine Dosis von 2x500mg/Tag und ein Patient bekam 2x1000mg/Tag.

Da es in der MG-Therapie doch ein relativ neu eingesetztes Medikament ist, konnten keine PatientInnen mit einer MMF -Therapie über drei Jahre gefunden werden.

3.6.1.3. Cortison

Initial nach Diagnosestellung der MG bekamen zwei Drittel der PatientInnen Cortison als immunsuppressive Therapie. (Abbildung 9) Dabei wurde bei vier PatientInnen eine alternierende Cortisontherapie jeden zweiten Tag eingeleitet. Die durchschnittliche Dosis lag bei diesem Therapieschema bei 26 mg.

Die Mehrheit der PatientInnen erhielt aber eine Kortisontherapie mit entweder hoher oder niedriger Anfangsdosierung (entspricht 10 – 25mg). Sieben von 40 PatientInnen (17,5%) bekamen eine hohe Anfangsdosis von über 70mg Cortison täglich. Die weiteren PatientInnen erhielten täglich bis zu 60 mg Cortison mit einer durchschnittlichen Dosis von 38mg. Bei keinem der PatientInnen war eine klinisch relevante initiale Verschlechterung zu beobachten.

Nach einem Jahr der Diagnosestellung wurden insgesamt 14 PatientInnen (35%) mit Cortison therapiert. Die alternierende Therapie wurde bei fünf PatientInnen mit einer durchschnittlichen Dosis von 18mg durchgeführt. Alle weiteren neun PatientInnen (65%) erhielten durchschnittlich 22mg Kortison, wobei davon zwei PatientInnen 50mg Kortison einnehmen mussten.

Drei Jahre nach Diagnosestellung wurden noch fünf PatientInnen (12,5%) mit Kortison therapiert. Alle anderen konnten auf andere Immunsuppressiva umgestellt werden. Lediglich vier PatientInnen mussten durchgehend drei Jahre lang mit Kortison behandelt werden. Ein Patient erhielt aufgrund einer myasthenen Exazerbation eine Dosissteigerung auf 50mg Kortison. Bei zwei PatientInnen konnte die alternierende Kortisongabe nicht ausgeschlichen werden. Sie erhielten weiterhin 7,5mg und 10mg jeden 2.Tag. Die restlichen zwei PatientInnen bekamen mit 30mg und 5mg Kortison eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis.

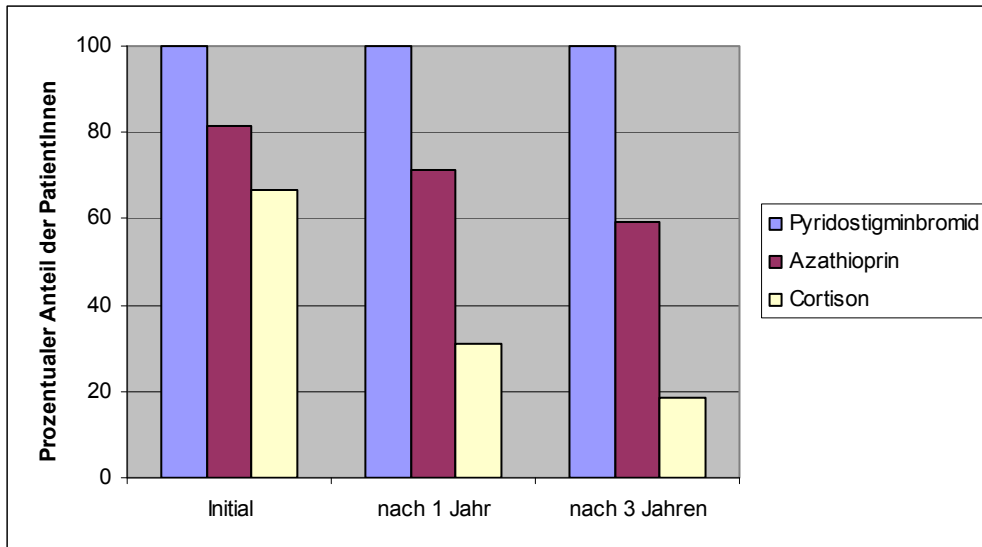


Abbildung 9: Therapieverlauf initial (60 Pat.), nach 1 Jahr (46 Pat.) und nach 3 Jahren (27 Pat.) – Alle PatientInnen wurden symptomatisch mit Pyridostigminbromid behandelt.

3.6.2. Andere immunologisch wirksame Therapieformen

3.6.2.1. Plasmapherese/Immunadsorption

14 PatientInnen (23%) erhielten eine Plasmapherese und zwei PatientInnen eine Immunadsorption. Die Plasmapherese wurde bei sieben PatientInnen aufgrund einer myasthenen Krise durchgeführt und bei einem Patienten mit präkrisenhafter Verschlechterung. Weitere vier PatientInnen sprachen nicht ausreichend auf Pyridostigminbromid kombiniert mit Immunsuppressiva an, zeigten jedoch durch die Plasmapherese starke Besserung der klinischen Symptome. Eine Patientin musste nach einer Operation wegen krisenhafter Verschlechterung einer Plasmapherese unterzogen werden.

3.6.2.2. Immunglobuline

Eine intravenöse Immunglobulintherapie wurde bei 11 PatientInnen (18%) angewendet, wobei sechs PatientInnen mehrmals IVIG erhalten haben. Drei PatientInnen (27%) bekamen vor oder nach einer Operation Immunglobuline. Bei einem Patienten war eine Plasmapherese nicht möglich und zwei PatientInnen mussten aufgrund myasthener Exazerbationen mit IVIG therapiert werden. Die übliche Tagesdosis lag bei 0,4g/kg KG und wurde an fünf konsekutiven Tagen durchgeführt. Bei allen PatientInnen war die IVIG-Therapie wirksam und führte zu einer Stabilisierung und Besserung der myasthenen Beschwerden.

3.6.2.3. Weitere Therapieoptionen in Einzelfällen

In dieser Erhebung erhielt keiner der PatientInnen Cyclosporin, Cyclophosphamid oder Tacrolimus. Eine Patientin mit schwerer therapierefraktärer juveniler MG erhielt Rituximab. Verlaufsdaten wurden in die Erhebung nicht aufgenommen.

3.7. Myasthene Krise versus cholinerge Krise

Myasthene Krise	11 Pat.	18%
Intubation	5 Pat.	45%
Innerhalb 1. Erkr. Jahr	9 Pat.	81%
Alter > 65 Jahre	6 Pat.	54,5%
Infekt-bedingt	3 Pat.	27%

Tabelle 8: Überblick zur Myasthenen Krise

Bei insgesamt 11 PatientInnen, das sind immerhin 18%, kam es zu einer myasthenen Krise. Davon waren sechs PatientInnen älter als 65 Jahre. Die myasthene Krise war in 27% der Fälle infektionsbedingt und trat bei neun PatientInnen innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auf. Bei einem Patienten innerhalb des zweiten Erkrankungsjahres und ein Patient verschlechterte sich nach 14 Jahren stark und erlitt zweimal eine myasthene Krise. Ein weiterer Patient wurde sieben Jahre nach der ersten myasthenen Krise ein zweites Mal aufgrund einer starken Verschlechterung bis zur myasthenen Krise intensivmedizinisch überwacht und intubiert. Beatmungspflichtig waren in der myasthenen Krise fünf PatientInnen.

4. Diskussion

4.1. Der Weg bis zur Diagnosestellung

Insgesamt waren 102 PatientInnen in die Erhebung eingegangen. Bei 59% konnte eine gesicherte MG diagnostiziert werden. Differentialdiagnostisch ist es daher wichtig, die MG in diagnostischen Überlegungen zu berücksichtigen. Besonders am Beginn der Erkrankung kann die differentialdiagnostische Abgrenzung zu einer Vielzahl anderer neurologischer Krankheitsbilder schwierig sein. (140) So zeigt eine Studie von Beekman et al., dass bei einer Gesamtzahl von 100 MG-PatientInnen vor der Diagnosestellung insgesamt 181 Ärzte verschiedenster Disziplinen aufgesucht wurden. Bei einem Drittel dieser PatientInnen wurden weiters viele nicht-MG-

spezifische Untersuchungen durchgeführt wie Schädel-CT, EEG, Liquoranalyse und Wirbelsäulenröntgen.(140)

Probleme entstehen vor allem, wenn andere ernsthafte Erkrankungen im Vordergrund stehen, atypische klinische Symptome vorliegen oder spezifische Myasthenie-Tests versagen. So sind der Beginn der Symptomatik im hohen Alter, fehlende Fluktuationen, Überbewertung seelischer Belastungssituationen oder sensibler Missempfindungen und Schmerzen untypische Zeichen für eine MG.(141) Wesentliche Ursachen für ein falsch negatives Diagnoseergebnis sind der fehlende Nachweis von AChR-Ak, ein falsch negativer Dekrement-Test und fehlendes Ansprechen auf den Tensilon-Test.

In dieser Erhebung lag die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung bei zwei Monaten. Dabei konnten zehn (17%) PatientInnen keine genauen Angaben über den Symptombeginn bis zur Diagnosestellung machen. Begründet wird dies damit, dass diese PatientInnen meist schon über Jahre an der MG erkrankt waren und im Zuge einer Verschlechterung oder therapierefraktärer Symptome an die NMA gekommen waren. Dadurch war der Beginn der Erkrankung für viele nicht mehr erinnerlich. Verglichen mit anderen Studien, ist die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung an der neuromuskulären Ambulanz deutlich kürzer und deutet eventuell auf eine gute Zuweisung beziehungsweise eine gute neuromuskuläre Diagnosestellung hin. Ein ähnliches Ergebnis zeigten Schon et al. in einer Studie (18), in der es bei den unter 60jährigen MG-PatientInnen zweieinhalb Monate und bei den über 60jährigen viereinhalb Monate bis zur Diagnosestellung dauerte. In einer Studie von Beekman et al. wurden lediglich 57% der MG-PatientInnen innerhalb eines Jahres ab Symptombeginn diagnostiziert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine Multicenter-Studie von Mantegazza et al. (142) in der 58% innerhalb eines Jahres und 80% innerhalb von zwei Jahren korrekt diagnostiziert worden sind. Eine estonische Studie zeigt, dass bei 32% der PatientInnen die Diagnose innerhalb von drei Monaten gestellt wurde, bei 66% innerhalb eines Jahres und innerhalb von zwei Jahren waren es 78% der PatientInnen. Die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung lag bei sechs Monaten.(11) Zu beachten ist allerdings, dass es auch in dieser Erhebung bei vier Patienten (6,7%) zwischen 15 Monate und drei Jahren bis zur Diagnose der MG dauerte. Das korreliert gut mit dem Ergebnis aus der Multicenter-

Studie von Mantegazza et al., in der auch bei 5% der PatientInnen in bis zu fünf Jahren die MG erst diagnostiziert werden konnte.(35) Dennoch ist das hohe Alter bei drei dieser vier Männer auffällig, bei denen die Diagnosestellung bis zu drei Jahren gedauert hat, da sie über 65 Jahre alt waren. So zeigt auch eine große Studie von Vincent et al.(143) eine Evidenz für die fehlende, aber auch oft schwierige Diagnosestellung der MG speziell im höheren Alter. Auffällig in der Studie von Vincent et. al war, dass die Inzidenzrate zwischen 45 und 79 Jahren stetig angestiegen ist - bis zu einem starken Abfall bei den über 80 Jährigen. Um die Ursache dieses fraglichen Abfalls der Erkrankungsrate zu eruieren, wurden bei 2000 Menschen über 60 Jahren die AChR-Ak gemessen. Es zeigte sich, dass bei acht der über 75jährigen und lediglich bei einem Patienten zwischen 60 und 74 Jahren, positive AChR-Ak gemessen wurden. Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass die Diagnose der MG vor allem bei geriatrischen PatientInnen häufig nicht gestellt wird. Die fehlende Diagnosestellung wird vor allem mit der Tatsache erklärt, dass bei über 70Jährigen die Symptome wie Muskelschwäche, Schwächegefühl, verschwommene Sprache und Schwierigkeiten beim Schlucken, viele Differentialdiagnosen wie Insult, Motorneuronenerkrankungen oder Parkinson in Frage kommen und die Möglichkeit einer MG, erst am Ende der Differentialdiagnosen hinterfragt wird.(144)

4.2. Epidemiologie

Leider kann mithilfe dieser Studie keine Aussage über die Inzidenz und Prävalenz der MG in Österreich getroffen werden. PatientInnen an der Neuromuskulären Ambulanz (NMA) der Universitätsklinik Graz kommen zwar überwiegend aus der Steiermark, aber es ist nicht die einzige Stelle in der Steiermark, an der MG-PatientInnen diagnostiziert und behandelt werden. Die PatientInnen an der NMA Graz stellen daher ein vorselektioniertes Krankengut dar. In Tirol beispielsweise werden alle MG-PatientInnen in einem Zentrum an der NMA der Universitätsklinik Innsbruck diagnostiziert und behandelt. Dadurch ist es zumindest möglich, epidemiologische Daten für das Bundesland Tirol zu erfassen. Ein MG-Register aller PatientInnen in Österreich wäre wünschenswert, vor allem hinsichtlich weiterer epidemiologischer Studien, aber auch Therapiestudien.

Wie in der Einleitung erwähnt, unterliegen die Angaben der Inzidenz- und Prävalenzraten starken Schwankungen. Epidemiologische Studien berichten über

Inzidenzraten von 3-21/Million Einwohner (7;8;10-12;14;15;18) während Prävalenzraten von durchschnittlich 53-141/Million Einwohner (7-15) angegeben werden.

Die Geschlechtsverteilung in der vorliegenden Erhebung zeigt einen interessanten Aspekt. Diese weicht von der bekannten epidemiologischen Einteilung der MG ab. In der Literatur wird eine klare Geschlechtsverteilung zugunsten der Frauen 1,5-2,6 : 1 gegenüber den Männern angegeben.(11;12;14;15;145) In einer mexikanischen Studie waren sogar fast 80% der PatientInnen Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren.(146) In dieser Erhebung war es aber umgekehrt, nämlich Frauen: Männer im Verhältnis 1:2,3. Die Differenzierung aber von Prävalenz- und Inzidenzrate zeigte in einer großen griechischen Studie, dass die Inzidenzrate zwischen Männern und Frauen nahezu gleich ist.(147) Lediglich die Prävalenzzahlen unterscheiden sich insofern, dass Frauen bedingt durch das durchschnittlich frühere Erkrankungsalter und die generell niedrigere Mortalitätsrate fast doppelt so lange wie Männer mit der MG leben.(15)

Warum aber generell in der vorliegenden Erhebung eine geringe Anzahl an Frauen mit MG in der Neuromuskulären Ambulanz erhoben wurde, kann nicht ausreichend erklärt werden. Eine Studie von Beekman et al. zeigte, dass die Diagnose einer MG bei Männern in einem früheren Stadium der MG gestellt wird, als bei Frauen. Beekman et al. begründeten es damit, dass Frauen am Beginn der Erkrankung beziehungsweise drei Monate nach dem Beginn durchschnittlich weniger Symptome zeigten als Männer. Dies konnte die estonische Studie aber nicht bestätigen.(11) Vielleicht liegt es aber wirklich daran, dass Frauen mit unklaren Beschwerden wie Fatigue oder Muskelschwäche nicht ernst genommen werden und gerade hier die Diagnosestellung einer MG eine besonders schwierige ist. Die große Anzahl an Männern könnte durch die zunehmende Diagnostik der Erkrankung bei älteren Männern begründet werden.

Betrachtet man die Altersverteilung (Abbildung 3) so zeigt sich bei den Frauen ein typischer bimodaler Verlauf, mit einem ersten Erkrankungsgipfel im zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt und einem zweiten Gipfel im höheren Alter. Die Altersverteilung bei den Männern zeigt dagegen keinen zweigipfeligen Verlauf. Die Erkrankungsrate bei den Männern steigt mit zunehmendem Alter, wie auch eine

große griechische epidemiologische Studie zeigen konnte.(14) Aragones et al. berichteten in einer prospektiven Studie, dass bei 80% der Männer der Beginn der Erkrankung im Alter zwischen 55 und 74 Jahren aufgetreten sei.(8)

Frauen sind somit vorwiegend von der early-onset und Männer häufiger von der late-onset-MG betroffen. So waren in dieser Erhebung 44% (n=8) der Frauen von einer early-onset-MG betroffen. Lediglich 26% (n=11) der Männer erkrankten an dieser Form der MG. Bezüglich late-onset-MG unterscheiden sich die Zahlen in ähnlicher Weise, allerdings mit einer klaren Dominanz der Männer. 31% (n=13) der Männer erkrankten an einer late-onset MG während bei den Frauen lediglich 11% (n=2) betroffen waren. Insgesamt erkrankten 25% (n=15) an einer late-onset-MG.

Der größte Anteil der Männer mit 38% (n=16) ist aber in der Gruppe der über 70jährigen zu finden. Auch ein Drittel aller Frauen ist in dieser Altersklasse zu finden. Somit nimmt die Inzidenz der MG im späten Lebensalter deutlich zu. Dies wurde schon in existierenden Studien beobachtet, die auf die steigende Anzahl, vor allem der geriatrischen PatientInnen, hinweisen. (7;8;10;14;18;148;149) Einige epidemiologische Studien haben über einen besonders hohen Anteil in der Diagnosestellung bei den über 60jährigen mit 30-60% der MG-PatientInnen berichtet. Die Angaben in den einzelnen Studien zu Inzidenz-und Prävalenzraten schwanken zwar sehr stark, jedoch zeigen alle Studien im Vergleich zu den vorigen Jahrzehnten einen Anstieg der gesamt-diagnostizierten MG-PatientInnen und im Speziellen der geriatrischen PatientInnen. So war auch in der griechischen Studie von Poulas et al. (14) insgesamt die höchste Inzidenzrate bei den 60-69 Jährigen zu finden. Die höchste Prävalenzrate wurde allerdings bei den über 70 Jährigen gefunden. Dies wurde hauptsächlich auf die zunehmende Rate an Männern zurückgeführt. Weiters berichtet eine epidemiologische dänische Studie (149) von einem etwa gleich bleibenden Anteil bei early-onset MG während aber der Anteil an PatientInnen mit late-onset MG in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen sei. Besonders eindrücklich sei die Zunahme bei den 70-89 Jährigen. Gründe für diesen starken Anstieg bei geriatrischen PatientInnen zu finden, ist schwierig. Somnier hält Umweltfaktoren, genetische Prädisposition (bei late-onset gehäuft HLA-DRw2-Assoziation), das „Altern des Immunsystems“ und das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen im höheren Alter, für mögliche pathogenetische Antworten.(149) Auch das Auftreten von Titin-Antikörpern, die in zirka 50% bei late-onset MG, aber auch bei Thymomen gefunden werden, könnte mit den vorher

genannten Faktoren assoziiert sein. Matsuda et al. weisen ebenfalls in einer japanischen Studie auf eine signifikant steigende Inzidenzrate der über 65-Jährigen hin (10). Auch in dieser Studie wird neben der besseren Diagnostik und der steigenden Lebenserwartung, eine mögliche genetische, immunologische Ursache vermutet. So könnten immunologische Veränderungen, die im Zuge des Alterns entstehen, eine wichtige Rolle in der Pathogenese der MG bei geriatrischen PatientInnen spielen. Bemerkenswert ist, dass in einer früheren Studie von Chiu und Vincent et al. die Rate der Altersmyasthenie bei Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern weit geringer war.(150) Wichtige Konsequenz dieser Studien ist, dass die Therapie der MG besonders bei geriatrischen PatientInnen erhöhter Aufmerksamkeit aufgrund der Multimorbidität und Polypharmazie bedarf.

4.3. Manifestationstypen, Klassifikationen und Thymektomie

Insgesamt wurde bei 52 PatientInnen eine generalisierte MG diagnostiziert, auf die 102 in die Erhebung eingegangenen PatientInnen bezogen ergibt das einen Anteil von 51%, bezogen auf alle 60 MG-PatientInnen 87%. Dabei generalisierten 49 der 60 PatientInnen (82%) entweder sofort oder innerhalb von 12 Monaten. Bei drei PatientInnen trat die Generalisation erst zwischen fünf und zehn Jahren ein. Diese lange Zeitspanne von okulärer MG bis Generalisation wird auch in einer Studie von Kupersmith et al.(151) beschrieben, bei der einige PatientInnen erst innerhalb von zwei bis 16 Jahren generalisierten. Innerhalb der ersten beiden Jahre generalisierten in dieser Studie erstaunlicherweise lediglich 36%. Benatar und Kaminski geben in einem systematischen Review an, dass sich ungefähr 50% der PatientInnen zuerst mit okulärer MG präsentieren. Davon tritt bei 50-60% der PatientInnen eine Generalisation der MG ein und die meisten PatientInnen entwickeln diese innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahre.(12;152) Bei 37 von unseren 60 PatientInnen (62%) manifestierte sich die MG am Beginn der Erkrankung rein okulär. Davon entwickelten 70% der PatientInnen eine Generalisation innerhalb der ersten zwei Jahre. Diese Ergebnisse stimmen somit gut mit denen aus dem systematischen Review überein.

Der Anteil der PatientInnen mit bisher rein okulären Symptomen lag bei 13%. Allerdings wurde die Diagnose bei drei PatientInnen erst innerhalb der letzten 12 Monate gestellt und damit ist die Möglichkeit sekundär zu generalisieren durchaus wahrscheinlich.

In dieser Erhebung wurde vor allem die klinische Klassifikation nach Osserman und Genkins verwendet. Allerdings wurde diese bei lediglich 53% (n=32) erhoben. Eine Begründung dafür, da nur die Hälfte der PatientInnen klassifiziert wurde, kann nicht gegeben werden. Hier liegt ein klarer Qualitätsmangel der Dokumentation vor. Zur Beurteilung im klinischen Verlauf wurde der Besinger-Score erfasst. Auch dieser Score wurde nicht in regelmäßigen Intervallen bei den MG-PatientInnen erhoben. Vor allem ist es erforderlich, die Testung zur gleichen Tageszeit beziehungsweise in einem definierten zeitlichen Abstand zur letzten Medikamenteneinnahme durchzuführen, um so eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Wichtig wäre es also, eine standardisierte Dokumentation zu führen, um so den langfristigen Verlauf der Erkrankung bewerten zu können.

Die juvenile Form der MG manifestierte sich bei vier der 60 PatientInnen (7%) und zeigt dabei keine Geschlechtspräferenz. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 13,5 Jahre. Bei allen vier PatientInnen dieser Erhebung war die initiale Manifestation generalisiert. In Studien von Lindner et al. und Rodriguez et al. wiesen zirka 90% der juvenilen Fälle eine generalisierte MG auf und 10% beschränkten sich auf die okuläre Form.(153;154)

Rodriguez et al. berichteten in der gleichen Studie, dass die Thymektomie innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Symptome eine signifikant bessere Remissionsrate erzielen würde. Auch Lindner, Schalke und Toyka et al. beobachteten in einer retrospektiven Studie mit 79 juvenilen MG-PatientInnen ähnliche Ergebnisse.(153) In dieser Erhebung wurden alle vier PatientInnen thymektomiert, obwohl bei drei PatientInnen in der Computertomografie keine morphologischen Veränderungen sichtbar waren. Die Thymektomie wurde bei drei PatientInnen innerhalb der ersten fünf Monate nach Diagnosestellung durchgeführt und bei einem Patienten erst nach 4 Jahren, da dann eine Thymushyperplasie entdeckt wurde.

Lindner, Toyka und Schalke et al. präsentierten auch das eindeutig bessere Outcome nach der Thymektomie. Im Vergleich wiesen 75% der Thymektomierten-PatientInnen eine deutliche Verbesserung der Symptome oder Remission auf während lediglich 29% der nicht-Thymektomierten-PatientInnen eine Remission oder deutliche Besserung zeigten.(153)

Bei den Erwachsenen wurden 15 von 60 PatientInnen (25%) thymektomiert. Verglichen mit anderen Studien (56-67%) (35;140;155) wurde nur eine relativ geringe Anzahl der MG-PatientInnen thymektomiert. Wie in Abbildung 4 zusammengefasst, wurden morphologische Veränderungen des Thymus computertomografisch bei 17 PatientInnen gefunden. Allerdings wurden drei PatientInnen trotz Thymom oder Thymushyperplasie aus unbekanntem Gründen nicht thymektomiert. Histologisch konnte bei vier der thymektomierten PatientInnen ein Thymom (27%), bei zehn PatientInnen eine Thymushyperplasie (67%) und bei einer Patientin ein normaler Thymus diagnostiziert werden. Betrachtet man die Ergebnisse, so wurde bei insgesamt 10% der MG-PatientInnen ein Thymom nachgewiesen. Dieses Resultat stimmt mit anderen Studien gut überein. (81;140;156) Eine Thymushyperplasie wurde lediglich in 18% der gesamten MG-PatientInnen gefunden. Studien, wie aus Schweden oder Italien beschreiben in 30-38% der MG-PatientInnen eine Thymushyperplasie.(145;155) Andere wiederum meinen in bis zu 70% der Fälle eine folliculäre Hyperplasie festzustellen.(81;82) Die hier dokumentierte geringe Anzahl könnte eventuell durch die wenigen Thymektomien erklärt werden. Daher könnten in einigen Fällen die folliculären Thymushyperplasien übersehen worden sein, die sich im CT unauffällig darstellten und keine Größenzunahme des Thymus zeigten. Nicolaou et al. verglichen in einer Studie die CT-Befunde mit denen der Histologie nach Thymektomie. Dabei zeigte sich, dass zwar alle im CT- Thymom- suspekten-PatientInnen thymektomiert worden sind, aber lediglich die Hälfte aller PatientInnen, die wirklich ein Thymom hatten. Bei fast der Hälfte der PatientInnen, die im CT einen normalen Thymus aufwiesen, konnte histologisch dann doch eine folliculäre Thymushyperplasie nachgewiesen werden. (82) Auch eine holländische Studie zeigt einen relativ niedrigen positiven Vorhersagewert (39%) eines Thymoms und einen hohen negativen Vorhersagewert (91%) keines Thymoms in Bezug auf CT-Befund und anschließender histologischer Diagnosestellung.(157) Aus diesem Grund scheint es besonders schwierig, Thymushyperplasien mittels CT von Thymomen zu unterscheiden und eine histologische Untersuchung ist daher umso wichtiger.

In dieser Erhebung betrug die durchschnittliche Dauer zwischen Beginn der MG-Symptome und der Thymektomie zirka vier Monate. Eine schwedische Studie zeigt ähnliche Ergebnisse, in denen die mittlere Zeitspanne bis zur Operation zwischen 0,5-1,5 Jahre betrug.(155) Ein von Jaretzki et al.herausgegebener Review empfiehlt

eine Thymektomie innerhalb des ersten Erkrankungsjahres wenngleich nur wenige prospektive Daten diese Evidenz dokumentieren.(158)

Ob die Thymektomie auch bei PatientInnen ohne Nachweis einer morphologischen Veränderung durchgeführt werden sollte, um somit früher eine klinische Remission erzielen zu können, wird häufig diskutiert. Es existieren wenige kontrolliert prospektive Studien zur Gegenüberstellung der Thymektomie und medikamentöser Therapie beziehungsweise welche chirurgischen Verfahren am Besten eingesetzt werden sollten. In einer Metanalyse von Gronseth und Barohn erreicht die Thymektomie bei PatientInnen mit einer generalisierten Myasthenie ohne Thymom eine Klasse-2- Evidenz. (159) Die Rolle der Thymektomie bei PatientInnen mit rein okulären Symptomen wird kontrovers diskutiert. Eventuell scheint die Operation bei all jenen indiziert, die nicht ausreichend medikamentös behandelt werden können.(160)

Mantegazza et al.(145) beschreiben eine statistisch signifikante Korrelation von Frauen, Alter < 40 Jahre, Thymektomie und klinischer Remission. Andere wiederum finden einen Zusammenhang zwischen Dauer (unter 2 Jahre), Alter unter 60 Jahre, geringdosierter Pyridostigmintherapie und Auftreten einer klinischen Remission der MG-Symptome.(146) Eine Studie von Romi et al.(161) zeigt, dass das Alter am Beginn der Erkrankung sehr entscheidend ist und die Thymektomie bei einer early-onset-MG eine effektive Therapie ist. All diesen Aussagen widerspricht eine Studie von Werneck et al.(162), in der kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht, Alter, Alter bei Beginn der MG und Dauer der MG gefunden werden konnte. Jaretzki et al. (158) führen die Ursache der immer wieder auftretenden Debatten über die Effektivität der Thymektomie bei unauffälligem Thymus auf einen Mangel an kontrolliert prospektiven Studien zurück. Umso wichtiger ist es demnach, Leitlinien mit einheitlichen Klassifikationen, OP-Methoden, Indikationen zur Thymektomie zu erstellen. Dann wird es auch leichter, Aussagen über die Effektivität dieser Operation bei unauffälligem Thymus zu treffen. Auch stellt sich die Frage ob bei fehlendem Erfolg der Thymektomie oder schwerwiegendem Verlauf der MG, eine Reoperation durchgeführt werden sollte. Jaretzki et al.(158) sehen zusätzlich eine Schwierigkeit, den richtigen Zeitpunkt für die Reoperation festzulegen. In unserer Erhebung wurde bei einer Patientin, infolge eines Rezidivs eine erneute Operation durchgeführt. Allerdings trat das Rezidiv erst 13 Jahre nach der ersten Thymektomie auf. In Bezug auf die Thymektomie sei darauf hingewiesen,

dass es schließlich die einzige Therapieform der MG ist, die eine Möglichkeit bietet ohne Medikamente eine Remission zu erzielen wenngleich die Thymektomie eine invasive Methode darstellt und Risiken mit dieser Operation verbunden sind. Weiters nimmt der potentielle Benefit der Thymektomie mit zunehmendem Alter ab. Nichts desto trotz ist eine Thymektomie in höherem Alter möglich und der individuelle potentielle Nutzen muss gegenüber den Risiken der Operation sorgfältig abgewogen werden.(163)

4.4. Der Stellenwert der Dekrement Testung und Single Fiber EMG Untersuchung

Die Dekrement Messung (Überblick in Abbildung 5) wurde bei 75% der PatientInnen durchgeführt und in 82,2% konnte ein pathologisches Dekrement nachgewiesen werden. Dabei wurde vor allem der N. facialis repetitiv stimuliert und am M. nasalis abgeleitet. Dies ist ein gutes diagnostisches Ergebnis, verglichen mit anderen Studien, in denen 17-45% bei okulärer MG und 53% bis nahezu 100% bei generalisierter MG ein pathologisches Dekrement aufweisen.(29;35;140;164) Eine Steigerung der Sensitivität ist vor allem durch die Reizung mehrerer Muskeln und Messung nach Arbeit möglich. Auch in der vorliegenden Erhebung war durch die maximale Willkürleistung ein vorab fragliches Dekrement bei acht PatientInnen (22%) dadurch eindeutig positiv. Dieses Ergebnis widerspricht einer Studie von Rubin et al., die die Effektivität der posttetanischen Erschöpfung nach maximaler Willkürleistung untersuchte. Hier zeigte sich, dass lediglich bei 5-7% der PatientInnen erst nach Arbeit ein pathologisches Dekrement nachgewiesen werden konnte. Die höchsten Ergebnisse nach maximaler Willkürleistung, nämlich bis zu 15%, wurden bei PatientInnen mit Stimulation des N. ulnaris bei mäßig ausgeprägter MG-Symptomatik und PatientInnen mit rein okulärer Symptomatik durch Stimulation des N. facialis erzielt. Der Grund, warum die posttetanische Erschöpfung häufiger in distalen Nerv-Muskelpaaren beobachtet wird, ist derzeit noch ungeklärt. Allerdings ist die Durchführung der maximalen Willkürleistung in der distalen Muskulatur im Vergleich zur proximalen beziehungsweise in den cranialen Muskeln erleichtert.(165)

Weiters sollten gemäß den Empfehlungen der AAEM Acetylcholinesterase-Inhibitoren mindestens 12 Stunden vor der elektrophysiologischen Untersuchung abgesetzt werden und die Hauttemperatur zirka 35°C betragen, um so falsch-negative Ergebnisse zu verhindern.(166)

Welche Muskeln die höchste diagnostische Sensitivität bei der Serienreizung aufweisen, ist bis dato ungeklärt. Besonders die Heterogenität der Studien bezüglich Studiendesign, Auswahl und Anzahl der untersuchten Muskelgruppen macht eine Aussage schwierig, wie dies ein systematisches Review der diagnostischen Tests von Benatar aufzeigt.(57)

Weitere Schwierigkeiten in der Diagnostik der MG mittels Serienstimulation sind vor allem durch den unterschiedlichen Befall der Muskeln bei der MG gegeben und durch die wechselnde Symptomatik beziehungsweise die Schwere der Erkrankung. So korreliert die Sensitivität der repetitiven Nervenstimulation gut mit der Schwere der Erkrankung.(164;167;168) Daher ist es wichtig, sofern technisch möglich, immer zuerst die befallenen Muskeln zu untersuchen. Auch ist der diagnostische Ertrag bei distalen Muskeln geringer als bei proximalen wenngleich wie vorher erwähnt, die Stimulation der proximalen Muskeln schwieriger durchzuführen und unangenehmer für die PatientInnen ist.(164;167)

Costa et al. untersuchten in einer Studie die Sensitivität verschiedener Muskeln. Dabei zeigt sich, dass vor allem der M. anconeus beziehungsweise der M. nasalis bei vorwiegend bulbären Symptomen untersucht werden sollten. Bei Befall der Extremitäten sollte vor allem der M. trapezius gereizt werden. (62) Weiters eignet sich der M. abductor digiti minimi nicht gut in der elektrophysiologischen Diagnostik der MG wenngleich damit präsynaptische Übertragungsdefekte ausgeschlossen werden können.(169) Eine thailändische Studie untersuchte die Ermüdbarkeit einzelner Muskeln mittels repetitiver Stimulation.(170) Darin wurde ebenfalls bei generalisierter MG am häufigsten ein pathologisches Dekrement des N. facialis/ M. nasalis/M. orbicularis oculi gemessen, in weiterer Folge dann N. accesorius/M. trapezius und N. radialis/ M. anconeus. Bei okulärer MG waren der M. orbicularis oculi und M. nasalis am häufigsten abnormal und sollten daher bei okulärer Manifestation am ehesten gemessen werden. Diese Studie kommt zum gleichen Ergebnis wie Costa et al., dass der M. abd.digiti minimi der am wenigste sensitive Muskel ist.

Generell ist jedoch bei PatientInnen mit rein okulären Symptomen die Serienreizung nicht sehr sensitiv und sollte daher durch die SFEMG ersetzt werden. Eine Studie von Oh et al. zeigt, dass die SFEMG bei 9% der PatientInnen der einzige Test war, der die Diagnose einer MG bestätigen konnte, da beide Tests (repetitive

Nervenstimulation und AChR-Ak-Assay) vorher negativ waren.(164) Auch bei einer Studie von Srivastava et al. war bei allen PatientInnen mit fehlendem Dekrement-Nachweis die SFEMG positiv.(167) Daher gilt die SFEMG als sensitivster elektrophysiologischer Test und zeigt eine Sensitivität zwischen 82 und 99%. (63;164;167) Die SFEMG sollte daher bei PatientInnen mit negativem EMG-Test oder bei PatientInnen mit milden, unklaren Symptomen, nicht objektivierbarer Schwäche der Extremitätenmuskulatur und eher schwieriger Diagnosestellung, durchgeführt werden. Dabei können pathologische Jitter bei klinisch-unauffälligen Muskeln nachgewiesen werden wenngleich die höchsten Messwerte bei schwachen Muskeln erzielt werden können. Wie bei der repetitiven Nervenstimulation, steigt auch bei der SFEMG die Sensitivität mit der Anzahl der untersuchten Muskeln. So zeigte Sanders et al., dass bei der Untersuchung eines Muskels (entweder Arm-oder Gesichtsmuskel) zu 90% erhöhte Jitter gefunden wurden währenddessen bei der Untersuchung eines zweiten Muskels 99% der PatientInnen erhöhte Jitter aufwiesen. Weiters scheint auch der klinische Schweregrad der Erkrankung mit einem Anstieg oder Abfall der Jitter in Bezug auf die vorherige Messung einherzugehen.(171) Ein Nachteil der SFEMG ist, dass sie sehr zeitaufwendig ist und nur an gewissen Zentren zur Verfügung steht. Und wie man sieht, auch in der NMA relativ selten (bei acht von 60 PatientInnen, 13%) in der Diagnostik der MG angewendet wird. Nicht außer Acht zu lassen ist die Möglichkeit eines falsch-positiven Ergebnisses bei Motorneuronenerkrankungen, Polymyositis, Peripherer Neuropathie oder LEMS.(64)

4.5. Antikörper bei MG

Bei insgesamt 95% der PatientInnen wurden AChR-Ak bestimmt. 88,5% waren bei generalisierter MG AChR-Ak positiv und 62,5% bei okulärer MG. In der Literatur werden bei generalisierter MG die Anwesenheit von AChR-Ak in 75-90% angegeben.(39;76;77;172;173) Bei der okulären MG ist die Anzahl der AChR-Ak mit zirka 60% niedriger.(172) Vorteile der AChR-Ak-Diagnostik sind die hohe Spezifität und die einfache Durchführung, allerdings je nach Unterform der MG mit unterschiedlicher Sensitivität. In den restlichen 10-25% können keine AchR-Ak nachgewiesen werden. Diese sogenannte seronegative MG kann wiederum in 2 Gruppen unterteilt werden: MuSK-Ak positiv und MuSK-Ak negative/AChR-Ak negative. Leider wurden bei dieser Erhebung nur drei PatientInnen auf das Vorhandensein von MuSK-Ak getestet, dadurch ist keine Aussage bezüglich der

Häufigkeit von MuSK-Ak möglich. Bei allen drei PatientInnen war der Test negativ wengleich zwei der getesteten PatientInnen auch AChR-Ak positiv waren, die ja das Vorhandensein von MuSK-Ak ausschließen.(26)

Viele Studien haben sich in den vergangenen Jahren mit der Häufigkeit, der Pathogenese und dem klinischen Erscheinungsbild der MuSK-Ak beschäftigt. Die Angaben über die Häufigkeit der MuSK-Ak-positiv schwanken stark und werden mit 30-70% angegeben.(24;25;48;75-77) Diese relativ starken Unterschiede in diversen Studien könnten eventuell anhand einer gewissen Prädisposition durch unbekannt genetische Faktoren oder Umwelteinflüsse erklärt werden. Wichtige Differenzen zwischen AChR-Ak positiven PatientInnen und MuSK-Ak positiven sind inzwischen herausgefunden worden.

Generell scheinen MuSK-PatientInnen vor allem junge Frauen zu sein.(24;48;76;79) Einige Studien zeigen jedoch keine eindeutige Alters - (25;174) und Geschlechtsverteilung (80) der MuSK-PatientInnen. Vielleicht kann diese Tendenz durch vermehrte Studien mit geriatrischen PatientInnen widerlegt werden.

Anfänglich präsentieren sich einige MuSK-positive PatientInnen mit okulären Symptomen, allerdings tritt bei den meisten PatientInnen eine Generalisation auf und bis jetzt wurden keine PatientInnen mit persistierender okulärer MG beschrieben.(25;36;79) Bau et al. berichteten von zwei PatientInnen mit primärer okulärer MG bei fehlendem Nachweis von AChR-Ak, aber hohem MuSK-Ak-Titer, die sekundär generalisierten. Durch den Nachweis von MuSK-Ak bei Krankheitsbeginn könnte eventuell der Hinweis auf eine zu erwartende spätere Generalisierung gegeben sein. Derzeit ist noch nicht klar, ob eine spätere Generalisierung durch frühzeitige immunsuppressive Therapie verhindert werden kann.(175)

Die Mehrheit der MuSK-Ak-positiven PatientInnen präsentieren sich aber vor allem mit fazialen, bulbären und respiratorischen Symptomen (24;76;79;80) wengleich schwere Hals- oder Schulter- oder Atemmuskulaturchwächen ohne andere Symptome auch auftreten können. Vor allem diese Muskelschwächen könnten leicht fehldiagnostiziert werden.(25) Außerdem scheinen PatientInnen mit positiven MuSK-Ak-Nachweis zu einem schwereren Krankheitsverlauf und einem häufigeren Auftreten von respiratorischen Krisen zu tendieren.(24;36;75;76) Auch ein gehäuftes Auftreten von Muskelatrophien, meist von fazialen oder bulbären Muskeln wurde beobachtet.(24;25;176) Diese Muskelatrophien sind vielleicht ein myopathischer Prozess, wie in Biopsien gezeigt werden konnte.(24;25;176) Farrugia et al.

beurteilten mittels MRI das Ausmaß des Muskelschwunds der fazialen Muskulatur und Zungenmuskulatur und untersuchte weitere Zusammenhänge zwischen Klinik, Therapie und Atrophie.(176) Dabei korrelierte die Muskelatrophie stark mit der Dauer der Steroidbehandlung, die kumulative Dosis spielte dabei nur eine untergeordnete Rolle. So scheint vor allem dieser Zusammenhang der Muskelatrophie mit der Dauer der Kortisontherapie lediglich die Therapieresistenz der MuSK-Ak-positiven PatientInnen zu reflektieren. Daher dauert es auch länger bei diesen PatientInnen bis ein adäquater klinischer Benefit erreicht werden kann. Allerdings scheinen neuere Immunsuppressiva wie MMF bei PatientInnen mit MuSK-Ak effektiver zu sein wie Studien von Sanders et al., Zhou et al. oder Evoli et al. zeigen.(24;25;80) Bei Zhou et al. konnten keine Unterschiede zwischen AChR-Ak positiven, MuSK-Ak-positiven und „seronegativen MG“ im Therapieansprechen gefunden werden. Auch bei Sanders et al. wurde ein gutes Therapieansprechen auf Cyclosporin und MMF bei MuSK-Ak-positiven PatientInnen vermerkt. Neuere Immunsuppressiva könnten eventuell durch adäquate Therapie vor der Entwicklung von Atrophien schützen.(176) Weiters wurde in zwei Studien eine signifikante Korrelation von MuSK-Ak-Titer und der Schwere der Erkrankung beobachtet.(77;177) Daher könnte der Titer eventuelle sehr gut als Marker für die Erkrankung und den Verlauf herangezogen werden.

Dass die Anwesenheit von MuSK-Ak auch eine Antikörper-vermittelte Erkrankung darstellt, wird durch das hohe positive Ansprechen auf die Plasmapherese bestätigt. Allerdings sind genaue pathophysiologische Vorgänge noch nicht näher bekannt. Eine komplette Inhibition dieser Kinase führt zu einer sukzessiven Störung der neuromuskulären Endplatte. (48;178)

Eine Studie von Shiraishi et al. untersuchte anhand von Biopsien des M.biceps brachii von PatientInnen mit Nachweis von AChR-Ak oder MuSk-Ak, eine eventuelle Komplementaktivierung oder AChR-Verlust an der Muskelendplatte. Dabei zeigte sich, dass bei PatientInnen mit MuSK-Ak weder ein Verlust der AChR noch eine Komplementaktivierung durch diese Ak erfolgte.(174) Auch McConville et al. zeigten schon, dass MuSK-Ak IgG₄ darstellen, die zu einer Subklasse der IgG gehören und das Komplementsystem nicht aktivieren.(79) In einer weiteren Studie untersuchte Kong et al. die Effekte an der neuromuskulären Endplatte bei Verhinderung der MuSK-Synthese mittels RNA-Interferenz in M.soleus bei Ratten.(179) Nach den

ersten zwei Wochen war kein Effekt sichtbar, dann begannen die AChR sich von ihrer normalen Lokalisation zu entfernen und eine komplette Zerstörung der neuromuskulären Endplatte war nach sechs Wochen sichtbar. Dieser Prozess an der neuromuskulären Platte scheint also verzögert zu sein. Die reduzierte neuromuskuläre Übertragung in MuSK-Ak positiven PatientInnen könnte durch ganz subtile Veränderungen der Rezeptorverteilung oder Funktion, die durch Modulation der MuSK-Aktivität herbeigeführt werden, erklärt werden.(26)

Die Rolle des Thymus bei MuSK-Ak positiven PatientInnen wurde in zwei Studien von Lauriola et al. und Leite et al. untersucht.(180;181) In beiden Studien wurden bei diesen PatientInnen keine histologischen Veränderungen des Thymus nachgewiesen. Dagegen zeigten > 50% der PatientInnen ohne Nachweis von AChR-Ak und MuSK-Ak („seronegative MG“) die gleichen histologischen Veränderungen wie AChR-Ak positive. Eventuell ist dabei der gleiche pathophysiologische Prozess wie bei AChR-Ak positiven PatientInnen für die Thymusveränderung verantwortlich und „seronegative“ MG-PatientInnen profitieren genauso von der Thymektomie. Bei MuSK-PatientInnen scheint die Thymektomie allerdings nicht besonders hilfreich zu sein (24;25;48;167) wenngleich Lavrnic et al. einen signifikanten Effekt der Thymektomie bei mehr als der Hälfte der thymektomierten MuSK-Ak-positiven PatientInnen beobachtete.(76)

All jene PatientInnen, die sowohl negativ für AChR-Ak als auch für MuSK-Ak sind, zeigten in einer Studie von Shiraishi et al. die gleiche Reduktion der AChR- Dichte wie bei AChR-positiven mit gleicher Schwere der Erkrankung. Darausfolgend und aufgrund der histologischen Studien des Thymus tritt immer mehr die These in den Vordergrund, dass „seronegative“ MG- PatientInnen AChR-Ak positiven PatientInnen sehr ähnlich sind, mit gleichem Ansprechen auf die Therapie, ähnlicher klinischer Symptomatik und Thymushistologie. Diese PatientInnen könnten AChR-Ak in so geringer Höhe und geringer Affinität haben, dass sie mithilfe von konventionellen AChR-Ak-assays derzeit nicht detektiert werden können.(174)

In dieser Erhebung wurden bei insgesamt 13% (n=8) Titin-Antikörper gemessen, wobei davon 87,5% (n=7) positiv waren. Bei 43% (n=3) der Titin-Antikörper-positiven PatientInnen wurde ein Thymom nachgewiesen. Leider wurde bei allen anderen PatientInnen mit Thymomen kein Titin-Ak-Test durchgeführt, sodass keine Aussage

bezüglich Sensitivität dieser Antikörper bei Thymomen getroffen werden kann. Erwartungsgemäß könnten nämlich Titin-Ak in 20-40% bei MG-PatientInnen und in 60- 95% der MG-PatientInnen mit Thymom nachgewiesen werden.(70;71;182;183). Zu beachten ist, dass alle PatientInnen mit positivem Titin-Antikörper-Nachweis auch Antikörper gegen den AChR aufweisen. Dies trifft auch auf alle PatientInnen in unserer Erhebung zu.

Grundsätzlich stellt also der Nachweis von Titin-Ak vor allem bei PatientInnen < 60 Jahren einen sensitiven Marker bezüglich des Vorhandenseins eines Thymoms dar.(182;183) Somit bietet die radiologische Diagnostik gemeinsam mit der serologischen Diagnostik die beste Methode um ein Thymom feststellen zu können. Vor allem bei unklarer Computertomografie kann die Antikörperdiagnostik eventuell sehr hilfreich sein. Allerdings sollte ein positiver Titin-Ak Nachweis nicht als alleinige Indikation für eine Thymektomie angesehen werden. Da erhöhte Titin-Ak vor allem bei PatientInnen mit spätem Krankheitsbeginn häufig nicht mit einem Thymom assoziiert sind.(71;182) Die genaue Ursache des Anstiegs der Titin-Ak in der late-onset MG ist bis jetzt nicht geklärt. In zirka 50% der late-onset MG-PatientInnen werden erhöhte Titin-Ak nachgewiesen. (72;73)

Zusätzlich scheint in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Titin-Ak und der Schwere der MG gefunden worden zu sein.(70;71) So korrelierte beispielsweise in einer Studie von Romi et al. eine Änderung der Titin-Ak mit einer Verbesserung/Verschlechterung der myasthenen Symptome.(71) Möglicherweise erlaubt daher das Vorhandensein von Titin-Ak speziell im Alter eine Prognosestellung für einen schwereren Krankheitsverlauf.

Die Wertigkeit anderer Antikörper wie Ryanodin-Rezeptor-Ak oder Anti-Kv1.4-Ak wird an dieser Stelle nicht diskutiert, da diese bei keinem der PatientInnen untersucht worden sind.

4.6. Weitere diagnostische Verfahren

Als nach wie vor wichtige diagnostische Tests sind Edrophonium- und Pyridostigmintest hervorzuheben. Beide Tests wurden bei lediglich 12 PatientInnen durchgeführt wenngleich in allen Fällen das Ergebnis positiv war. Dies zeigt die relativ hohe Sensitivität, die in der Literatur mit 60-95% bei okulärer Manifestation und mit 71,5-95% bei generalisierter MG angegeben wird.(140;184;185) Er kann besonders hilfreich sein, falls AChR-Ak und elektrophysiologische Tests negativ

ausfallen, wie Karatas et al. bei PatientInnen mit okulärer MG zeigten.(186) Allerdings ist der Edrophoniumtest kein sehr spezifischer Test, da auch positive Reaktionen bei LEMS, Botulismus, GBS oder Motoneuronenerkrankungen beobachtet werden können.(185) Daher sollte er nicht als alleiniges Kriterium für therapeutische Entscheidungen herangezogen werden. Er gilt aber nach wie vor als schneller, praktischer und relativ billiger diagnostischer Test. Eventuelle muskarinerge Nebenwirkungen (vermehrte Speichelsekretion, Übelkeit, Abdominelle Krämpfe, Bradykardie, Hypotonie, Synkope) und Kontraindikationen (Herzrhythmusstörung, Asthma bronchiale) sollten allerdings beachtet werden.(1) Dies war vermutlich auch ein Grund, den Tensilontest nicht bei allen PatientInnen in dieser Erhebung durchzuführen.

4.7. Die Therapiemöglichkeiten

Die MG ist eine chronische Erkrankung, die wenn nicht suffizient behandelt, zu starker Behinderung im Alltag führt und eine hohe Mortalität hat. Allerdings ist es durch adäquate Therapie kombiniert mit verbesserten intensivmedizinischen Versorgungungen gelungen, den MG-PatientInnen ein nahezu normales Leben mit guter Langzeit-Prognose ermöglichen zu können.

Die Therapie der ersten Wahl bei Diagnosestellung der MG ist ein Acetylcholinesterase-Inhibitor, am häufigsten wird Pyridostigminbromid eingesetzt. Durch den schnellen Wirkungseintritt und der damit verbundenen Besserung der myasthenen Symptome, sollten alle MG-PatientInnen dieses Medikament erhalten und regelmäßig einnehmen. Obwohl bis heute keine Placebo-kontrollierten randomisierten Studien zu diesen Medikamenten durchgeführt wurden und daher eine inadäquate Evidenz dazu vorliegt, werden Acetylcholinesterase-Inhibitoren als first-line Therapie für alle Formen der MG eingesetzt. Bei PatientInnen mit milder oder rein okulärer MG kann diese Therapie ausreichen, um keine Symptome mehr zu haben.

In der vorliegenden Erhebung bekamen alle 60 PatientInnen bei Diagnosestellung der MG Pyridostigminbromid. Die durchschnittliche Dosierung lag zu Beginn der Therapie bei zirka 4(3,6)x60 mg/Tag. Dies entspricht der empfohlenen und üblicherweise gut vertragenen Tagesdosierung von bis zu 5x60 mg Pyridostigminbromid.(97) Allerdings sind vier PatientInnen aufgefallen, bei denen diese Tagesdosierung nicht ausreichte und die zwischen 420 mg und 600mg/ Tag

Pyridostigminbromid einnahmen. Bei keinem dieser PatientInnen trat eine cholinerge Krise ein. Es erfolgte eine Reduktion der Tagesdosierung und eine immunsuppressive Therapie wurde eingeleitet.

Keiner der MG-PatientInnen setzte Pyridostigminbromid aufgrund von Nebenwirkungen ab. Ein Patient setzte die Therapie jedoch aufgrund fehlender Compliance ab. Damit wird die relativ sichere und unkomplizierte Anwendung von Pyridostigminbromid unterstrichen wobei ständig eine Balance zwischen klinischer Verbesserung und auftretender unangenehmer Nebenwirkungen gefunden werden muss.

Anhand von 46 PatientInnen kann eine Aussage über den Therapieverlauf nach einem Jahr getroffen werden. Dabei zeigt sich, dass die durchschnittliche Tagesdosis auf zirka $4(3,96) \times 60$ mg leicht anstieg. Eine mögliche Erklärung dafür könnte eine Verschlechterung der Symptome sein. Leider kann dies anhand dieser Erhebung nicht verifiziert werden, da kein adäquater klinischer Score für die Klassifikation und den Verlauf der Symptome erhoben wurde. Es zeigt sich im 3 Jahres-Therapieverlauf (bei 27 PatientInnen) wieder eine geringe Senkung der Tagesdosis auf zirka $4(3,86) \times 60$ mg (Abbildung 7). Da die MG aber vor allem in den ersten drei bis fünf Jahren am stärksten ausgeprägt ist und sich dann meist stabilisiert (23) , könnte dies den geringen Unterschied in der Dosierung erklären. Allerdings zeigt sich im individuellen Therapieverlauf, dass die optimale Dosis zwischenzeitlich stark schwankt und von der begleitenden Therapie, aber auch emotionalen, körperlichen Belastungen oder Exazerbationen im Rahmen von Infektionen abhängt. Gerade diese Fluktuation der myasthenen Symptome stellt die große Herausforderung dar und ein individueller Therapieplan im Verlauf nach klinischen Bedürfnissen sollte immer wieder angepasst werden.

Kortikosteroide werden seit Jahrzehnten in der MG-Therapie mit Erfolg eingesetzt und bilden den Hauptpfeiler der immunsuppressiven Therapie. Leider gibt es bis heute keine signifikante Evidenz durch randomisierte klinische Studien, die die Wirksamkeit der Kortikosteroide in Bezug auf die Schwere der Erkrankung, der Dosierung und die Handhabung dieser Medikamente wirklich beweist. Ein systematisches Review von Schneider-Gold et al.(187) findet lediglich sechs Studien mit niedrigeren Qualitätsstandards, die den Effekt von ACTH oder Kortikosteroiden mit Placebo, Azathioprin oder IVIG's vergleichen. Zusammenfassend zeigt sich dabei

eine Evidenz im Kurzzeiteffekt von Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo. Dies wird durch Studien (65;86-88;97) unterstützt.

So wurde auch in unserer Erhebung Kortison initial bei zwei Drittel der PatientInnen eingesetzt. Die Mehrheit der PatientInnen wurde einschleichend dosiert und erhielt insgesamt eine eher geringe Dosierung mit bis zu 60mg täglich. Dabei lag die durchschnittliche tägliche Dosis bei 38 mg. Leider konnte anhand dieser Erhebung der Zeitraum bis zum Wirkungseintritt nicht gemessen werden. Wahrscheinlich dauerte es in dieser Gruppe länger als in der Hochdosis-Gruppe bis die Wirkung eingetreten war. Lediglich 17,5% starteten mit einer hohen Anfangsdosis über 70mg mit der wenn auch selten auftretenden Gefahr einer Verschlechterung, aber einem rascherem Wirkungseintritt. Interessanterweise zeigte keiner der PatientInnen diese initiale Verschlechterung. Eine alternierende Therapie wurde bei vier PatientInnen mit einer durchschnittlichen Dosierung von 26,25 mg eingeleitet.

Da es keine gesicherte Evidenz bezüglich der Dosierung gibt, liegt es an der eigenen klinischen Erfahrung mit welchem Schema am besten umgegangen werden kann und eventuelle Nebenwirkungen wie die initiale Verschlechterung der myasthenen Symptome vermieden und therapiert werden können.

Ein großer Vorteil des Kortisons gegenüber anderen Immunsuppressiva liegt vor allem in seiner raschen und entzündungshemmenden Wirkung. Diese tritt meist innerhalb der ersten zwei bis drei Wochen ein und erreicht das Maximum meist nach fünf Monaten.(91) Folglich wird es mit einem weiteren Immunsuppressivum wie Azathioprin eingesetzt, da dessen Wirkung nicht vor vier bis 12 Monaten zu erwarten ist. Azathioprin hilft die Dosis der Glukokortikoide langfristig zu reduzieren. Dies wird auch in der Analyse unserer Daten klar erkennbar, wie Abbildung 9 zeigt. Nach einem Jahr erhielten nur mehr 35%, der initial mit Kortison behandelten PatientInnen, Kortison. Die durchschnittliche Dosierung war auch niedriger. 65% erhielten eine tägliche durchschnittliche Dosis von 21,6mg. Die anderen PatientInnen bekamen eine alternierende Therapie mit durchschnittlich 18mg. Auffällig war, dass nahezu 80% dieser PatientInnen auch zusätzlich mit Azathioprin behandelt wurden. Da das Therapieoptimum von Azathioprin meist erst nach ein bis zwei Jahren erreicht wird, ist eine weitere Dosisreduktion des Kortisons wahrscheinlich. So zeigten Palace et al. in einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie, dass der Steroid-sparende Effekt durch Azathioprin erst nach zirka 18 monatiger Therapie eintritt. Weiters benötigten über 60% der PatientInnen, die initial eine kombinierte Therapie

(Prednisolon und Azathioprin) erhielten, keine Prednisolontherapie nach drei Jahren.(188) Dieser Effekt ist auch in dieser Erhebung sichtbar. Nach drei Jahren nahmen insgesamt nur mehr fünf PatientInnen Kortison ein, wobei davon vier PatientInnen eine durchgehende Kortisontherapie erhalten haben. Ein Patient musste aufgrund einer myasthenen Exazerbation durch einen Harnwegsinfekt erneut immunsuppressiv mit Kortison behandelt werden. Zwei PatientInnen nahmen weiter eine minimale tägliche Dosis ein, wobei ein Patient keine weitere immunsuppressive Therapie erhielt. Bei zwei weiteren PatientInnen konnte die alternierende Therapie trotz Azathioprin nicht vollkommen ausgeschlichen werden und sie erhielten weiterhin 7,5mg und 10mg jeden zweiten Tag. Diese Erhaltungsdosis wurde allerdings gut toleriert und Nebenwirkungen wie Osteoporose durch Prophylaxe mittels Vitamin D und Kalzium zu verhindern versucht.

Azathioprin zählt derzeit neben Glukokortikoiden zu dem am häufigsten verwendeten Immunsuppressivum in der MG-Therapie. Trotzdem fehlen randomisierte — doppelblinde Studien, die eine Evidenz für den Einsatz und die Wirksamkeit von Azathioprin belegen, obwohl Beobachtungsstudien in 75-90 % eine klinische Besserung durch Azathioprin alleine oder in Kombination mit Steroiden zeigten.(95;96;189) In einem systematischen Review von Hart et al.(190) wurden neben anderen Immunsuppressiva, der therapeutische Effekt von Azathioprin in drei randomisierten Studien (188;191;192) untersucht. Dabei fand sich kein Benefit in der Wirksamkeit von Azathioprin mit Prednisolon im Vergleich zu Prednisolon alleine. Allerdings zeigte sich in einer dieser randomisierten Studien von Palace et al., dass es durch Azathioprin möglich war, die Prednisolondosis signifikant nach frühestens einem Jahr reduzieren zu können. Dieser „Steroid-sparende“ Effekt scheint auch einer der Hauptgründe zu sein, Azathioprin als „first-line“ Immunsuppressivum in der MG-Behandlung einzusetzen. Es wird daher empfohlen, bei PatientInnen mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie, die Behandlung gleichzeitig mit Kortikosteroiden und Azathioprin zu beginnen.(97) Damit kann eine Reduktion der Kortisondosis erreicht werden während die Therapie mit Azathioprin aufrechterhalten wird. Außerdem wurde beobachtet, dass bei schweren und „therapierefraktären“ Formen der MG besonders eine Kombinationstherapie am wirksamsten ist. Weiters scheint auch die Zahl der Therapieversager zu sinken, längere klinische

Remissionen erzielt zu werden und weniger Nebenwirkungen aufzutreten. Allerdings reduziert sich die Zeit bis zur signifikanten klinischen Besserung nicht. (188;191)

Die Analyse dieser Erhebung zeigt, dass Azathioprin bei 82% der PatientInnen initial eingesetzt wurde (Abbildung 9). Davon erhielten 60% eine Kombinationstherapie mit Kortison. Die weiteren 40% bekamen erstmals zwischen zwei Monaten und 14 Jahren nach Diagnosestellung Azathioprin. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug initial 2,5 (2,47)x50 mg. Das entspricht zirka der empfohlenen Dosierung zwischen 2-3mg/kg KG pro Tag.

Auffällig war, dass insgesamt 16% (n=8) Azathioprin absetzten. 25% (n=2) mussten es aufgrund einer Unverträglichkeit absetzen. Ein Patient erlitt während der Therapie mit Azathioprin aufgrund seines Dauerkatheters rezidivierende Harnwegsinfektionen und musste so dieses Medikament absetzen. Bei weiteren 62,5% (n=5) genügte die Dosisreduktion nicht, um die Leberwerte und Pankreasenzyme zu senken beziehungsweise die Leukozytenzahl wieder zu steigern. Allerdings war es bei zwei PatientInnen möglich, durch Dosisreduktion die Azathioprin-Therapie fortzusetzen. Zusammenfassend wird erkennbar, dass Azathioprin von den meisten PatientInnen gut vertragen wird. Dennoch sind potenziell limitierende Nebenwirkungen wie Knochenmarkdepression mit Leukopenie oder Leberstoffwechselstörungen und gastrointestinalen Beschwerden im Zuge einer Pankreatitis möglich. Aus diesem Grund sind regelmäßige Laborkontrollen in der Langzeittherapie erforderlich. Zur Testung der Verträglichkeit sollte in den ersten Therapietagen niedrig mit lediglich 50mg/d begonnen werden.(65;92;97)

Im weiteren Therapieverlauf nach einem Jahr nahmen 70% (n=32) der PatientInnen neben Pyridostigminbromid Azathioprin weiterhin ein. Interessant dabei ist, dass lediglich 34% der PatientInnen noch zusätzlich Kortison einnahmen. Die durchschnittliche Tagesdosis sank leicht mit 2 (2,156)x50 mg und stieg wieder leicht nach drei Jahren an mit 2 (2,375)x50 mg. Die Dosierung könnte bei den meisten PatientInnen noch gesteigert werden, da bis zu 3mg/kg KG verabreicht werden können. Der Anteil der PatientInnen mit Azathioprintherapie blieb nach drei Jahren mit 60% (n=16) zirka gleich. Dies entspricht der Empfehlung Azathioprin kontinuierlich über mindestens zwei bis drei Jahre zu verabreichen.

Obwohl keine standardisierten Scores erhoben wurden, um die Wirksamkeit von Azathioprin zu belegen, war es bei den meisten PatientInnen möglich, während der Azathioprintherapie die Kortisontherapie auszuschleichen. Die immunsuppressive

Wirkung nach einem Jahr ist dabei deutlich erkennbar wenngleich dies nicht bewiesen werden kann. Interessant wäre auch die Frage, ob durch eine frühzeitige und konsequente immunsuppressive Therapie der Verlauf der MG eventuell günstig beeinflusst werden kann.

In dieser Erhebung erhielten alle PatientInnen, die nicht ausreichend mit Azathioprin therapiert werden konnten als second-line Therapie MMF.

MMF ist erst in den letzten Jahren vermehrt als second-line Therapie bei Unverträglichkeit oder unzureichendem Effekt von Azathioprin eingesetzt worden. Aktuell basiert der Einsatz von MMF in der MG auf kleineren Fallserien, Pilotstudien sowie retrospektiven Analysen.(102;104-106;193-196) Dabei zeigte sich bei 60-75% der PatientInnen eine klinische Besserung, aber auch ein Steroid-sparender Effekt.(104-106) In diesen Studien erfolgte die Behandlung mit 1-3g/Tag. Der Wirkungseintritt war jedoch in allen drei Studien unterschiedlich und betrug zwischen zwei Wochen und 12 Monaten. Der günstige Effekt von MMF zeigte sich trotz allen PatientInnen vorliegenden, schweren MG.(102;105;106) Somit legen diese bisherigen Ergebnisse nahe, dass MMF bei unbefriedigender Wirkung von Azathioprin oder anderen Immunsuppressiva, aber auch als „Steroid-sparender“ Effekt zu einer anhaltenden Besserung führen kann, obwohl die alleinige immunsuppressive Therapie mit MMF noch untersucht werden muss. Eine rezente Studie von Sanders et al. (noch unveröffentlicht) belegt leider keinen Benefit von MMF.

Der große Vorteil von MMF liegt in den geringen und milden Nebenwirkungen. Beispielsweise klagten in der Studie von Meriggioli et al. 27% der PatientInnen über Diarrhoe, Bauchschmerzen und Übelkeit. Dennoch setzten lediglich 6% der PatientInnen wegen diesen Nebenwirkungen MMF ab.(104) Aufgrund dieser milden Nebenwirkungen ist es ein sehr attraktives alternatives Medikament im Vergleich zu den anderen Immunsuppressiva. Dennoch sind regelmäßige Laborkontrollen, im Speziellen Leberfunktionsparameter und Blutbild erforderlich, um eventuelle Veränderungen wie Leukopenien oder Anämien frühzeitig zu erkennen. Die deutlich höheren Therapiekosten stellen den großen Nachteil von MMF, vor allem im Vergleich zur Azathioprin-Therapie dar.

In der vorliegenden Erhebung bekamen insgesamt 25% (n=15) der PatientInnen MMF. Davon erhielten 80% der PatientInnen eine Dosis von 2x500 mg/Tag, ein

Patient 2x750mg/d und 13% 2x1g/d. Somit wäre eine Steigerung der Dosis bei allen PatientInnen noch möglich. Bei insgesamt 20% (n=3) wurde MMF als initiale immunsuppressive Therapie eingesetzt. Allerdings wurde bei einem dieser Patienten erstmals nach 21 Erkrankungsjahren eine immunsuppressive Therapie begonnen. Ein Drittel (n=5) der PatientInnen erhielt MMF als second-line Therapie nach mäßigem Erfolg von Azathioprin, wobei nach durchschnittlich drei Jahren begonnen wurde. Schließlich mussten 47% (n=7) aufgrund der Nebenwirkungen von Azathioprin auf MMF umgestellt werden.

Da dieses Medikament erst seit kurzem in der MG-Therapie eingesetzt wird, gibt es derzeit nur einen Therapieverlauf nach einem Jahr von sieben PatientInnen. Davon erhielten 86% (n=6) eine Dosis von 2x500mg/d und 14% (n=1) 2x1g/d. Alle PatientInnen haben MMF relativ gut vertragen. Lediglich ein Patient pausierte aufgrund eines vorübergehenden Transaminasenanstiegs kurz mit der Einnahme.

Durch diese Erhebung kann keine objektive, statistisch signifikante Aussage bezüglich der Wirksamkeit von MMF getroffen werden kann. Es konnte jedoch eine Besserung der Symptome und Beschwerdefreiheit erreicht werden. Unabhängig von dieser Erhebung sind weitere Langzeitstudien mit MMF notwendig, um die Dauer bis zum Wirkungseintritt, die Wirksamkeit und den optimalen therapeutischen Einsatz in der MG-Therapie festlegen zu können.

In dieser Erhebung erhielt keiner der PatientInnen CyclosporinA, Cyclophosphamid oder Tacrolimus. Eine Patientin mit juveniler schwer therapierbarer MG, erhielt nach einer myasthenen Krise gemeinsam mit Plasmapherese Rituximab. Es wurde gut vertragen. Allerdings sind bis zum Ende dieser Erhebung keine Verlaufsdaten bekannt. Das Problem in der Rituximab-Behandlung liegt einerseits daran, dass keine fixen Dosierungsschemata festgelegt sind und andererseits keine Langzeitergebnisse vorliegen, um eventuelle Nebenwirkungen ausschließen zu können. Hier sind sicherlich weitere randomisierte, doppelblinde Studien notwendig, um den Stellenwert in der MG-Therapie herauszufinden.

4.8. Myasthene Krise

Die myasthene Krise ist auch heute noch die gefürchtetste Komplikation der MG wenngleich die Mortalitätsrate durch die Verbesserung intensivmedizinischer Methoden und medikamentöser Therapiemöglichkeiten stark gesenkt werden konnte.

Sie beträgt derzeit noch immer zwischen 3 und 8%, durchschnittlich liegt sie bei 4%.(120;136) Darum ist es umso wichtiger auslösende Faktoren wie fieberhafte Infektionen oder belastende Umweltfaktoren möglichst zu vermeiden beziehungsweise PatientInnen über Risikosituationen aufzuklären. Durch rechtzeitiges Anpassen der Therapie können Exazerbationen vermieden werden. Vor allem vor Operationen sollten MG-PatientInnen eine ausreichende Vortherapie erhalten, um so eine durch perioperativen Stress ausgelöste myasthene Krise verhindern zu können.

In dieser Erhebung erlitten 18% (n=11) der MG-PatientInnen eine myasthene Krise (Tabelle 8) Dies entspricht der in der Literatur angegebenen Daten mit 15-20%.(120;136) Insgesamt war es bei 45% (n=5) dieser PatientInnen notwendig zu intubieren. Das zeigt, dass die Definition einer myasthenen Krise nicht nur über die Beatmungspflichtigkeit gehen sollte, da in vielen Fällen schon vorher eine intensivmedizinische Überwachung notwendig ist. Auslösender Faktor war bei einem Drittel der PatientInnen eine Infektion und in 9% (n=1) postoperativ. Dies stimmt gut mit anderen Studien überein (136;137;197;198). In vielen Fällen konnte keine Ursache der myasthenen Krise gefunden werden. Eine MG kann sich trotz adäquater Therapie in ihrem natürlichen Verlauf ebenfalls verschlechtern. Weiters berichten einige Studien, dass myasthene Krisen häufiger in den ersten Erkrankungsjahren auftreten.(136;137;198;199) Dies kann durch diese Erhebung unterstützt werden, da bei 82% (n=9) der PatientInnen innerhalb des ersten Erkrankungsjahres eine myasthene Krise aufgetreten ist. 54% (n=6) der PatientInnen mit myasthener Krise waren über 65 Jahre alt. Bei älteren PatientInnen ist mitunter eine Schwierigkeit durch die Komorbidität und Sekundärkomplikationen beispielsweise durch eine schlechtere Lungenfunktion gegeben. Thomas et al. konnten in einer Studie zeigen, dass neben Bikarbonatanstieg und niedriger Vitalkapazität auch ein Alter > 50 Jahre ein entscheidender Faktor für eine verlängerte Intubation darstellt. Weiters ist die lange Intubation mit einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert. (136) Dies könnte eventuell in Zukunft eine zunehmende Problematik darstellen, da die Rate der >50 Jährigen MG-PatientInnen steigt, darunter auch die Rate an Komorbiditäten. Dies erfordert ein immer besseres intensivmedizinisches therapeutisches Management.

Wichtig ist, dass eine rasche effektive Behandlung die Dauer der myasthenen Krise signifikant reduzieren kann. Neben der Behandlung der Triggerfaktoren, der

Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Elektrolythaushaltes, ausreichender Ernährung und wenn notwendig invasiver Beatmung, sind schnell wirksame Therapiemöglichkeiten wie Plasmapherese, Immunadsorption oder IVIG unbedingt einzusetzen. Dabei wird die Plasmapherese schon seit über drei Jahrzehnten erfolgreich in der Therapie der myasthenen Krise eingesetzt. Dennoch existieren bis heute nur Fallstudien, aber keine randomisierten klinischen Studien mit Evidenzgrad eins, die diese Wirksamkeit auch bestätigen können. Wenngleich die Durchführung einer Placebo-kontrollierten Studie mit Plasmapherese wahrscheinlich ethisch nicht vertretbar sein würde. Umso sinnvoller erscheint es also, die Wirksamkeit der Plasmapherese im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten wie der Immunadsorption oder IVIG zu überprüfen. Die Kosten sind bei diesen Therapieformen in etwa gleich. Eine prospektive randomisierte Studie bei PatientInnen mit myasthener Exazerbation und myasthener Krise von Gajdos et al. konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen Plasmapherese und IVIG nach 15 Tagen zeigen. Wenngleich die Plasmapherese nach einer Woche einen rascheren Wirkeintritt zeigte.(126) Qureshi et al. verglichen die Effektivität und Verträglichkeit der Plasmapherese im Vergleich zu IVIG. Es ergaben sich deutlich kürzere Beatmungszeiten und frühere Extubationen bei der Plasmapherese im Vergleich zur IVIG-Therapie. Dennoch war der Krankenhausaufenthalt bei PatientInnen nach Plasmapherese länger und die Komplikationsraten höher.(200) Ronager et al. untersuchten einen eventuellen Unterschied zwischen Plasmapherese und IVIG bei PatientInnen mit moderater bis schwerer generalisierter MG in einer stabilen Phase. (201) In der vorliegenden Erhebung zeigte sich ein schnellerer Wirkungseintritt nach Plasmapherese. Genau dieser raschere Wirkungseintritt, die langjährigen positiven Erfahrungen und das teilweise bessere Outcome scheinen die Plasmapherese im Vergleich zur IVIG-Therapie leicht zu favorisieren, vor allem in Akutsituationen wie der myasthenen Krise mit raschem und wirkungsvollem Therapiebedarf. (2;3;120;125) Andere Studien favorisieren die IVIG-Therapie aufgrund der relativ sicheren, einfachen Anwendung und der milden Nebenwirkungen.(65;97) Weiters kann die IVIG-Therapie bei PatientInnen mit Kontraindikationen für die Plasmapherese wie Sepsis oder kardiopulmonale Instabilität, durchgeführt werden. Großer Nachteil dieser Behandlungsformen ist jedoch die kurz- wirksame Verbesserung, die nur für wenige Wochen anhält. Aus diesem Grund ist unbedingt eine langwirksame immunsuppressive Therapie einzuleiten.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten der IVIG sehen Dalakas et al. in einer präoperativen Gabe von IVIG, speziell vor Thymektomien, aber auch eventuell im Zuge einer immunsuppressiven Langzeittherapie oder bis orale Immunsuppressiva wirken.(125;202) Dies müsste aber durch weitere randomisierte Studien belegt werden. Bis jetzt wurde der Einsatz der IVIG in der Erhaltungstherapie lediglich in Fallstudien untersucht. Achiron et al. evaluierten dabei die Wirksamkeit der IVIG bei PatientInnen mit schwerer generalisierter MG und akuter Verschlechterung, die durch herkömmliche immunsuppressive Therapie nicht behoben werden konnte. Es zeigte sich nach der IVIG-Therapie eine Besserung der Symptome mit zusätzlicher Reduktion der Prednison- und Azathiopridosis.(203) Auch Hilkevich behandelte PatientInnen mit generalisierter MG monatlich mit IVIG über durchschnittlich 20 Monate hinweg. Alle PatientInnen zeigten Besserungen und hier konnte die Prednisondosis ebenfalls gesenkt werden.(204) Nichts desto trotz ist es schwierig aufgrund solcher Fallstudien auf einen Immunsuppressiva-sparenden Effekt der IVIG zu schließen.

Der vermehrte Einsatz der IVIG bei Autoimmunerkrankungen hat zunehmende Engpässe und steigende Kosten hervorgerufen. Umso wichtiger erscheint es, durch Studien eine Evidenz für den Einsatz der IVIG in der MG-Therapie zu erbringen. Einen zusätzlichen Diskussionspunkt stellt die Frage nach der Dosierung der IVIG dar. Lediglich Gajdos et al. untersuchten zwei verschiedenen Schemata bei PatientInnen mit myasthener Exazerbation. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen 2g/kg über zwei Tage verglichen mit 1g/kg an einem Tag wenngleich eine geringgradige Überlegenheit der 2g/kg bemerkbar war. Weiters waren die Ergebnisse dieser Studie gut übereinstimmend mit jenen aus einer anderen Studie mit dem Dosierungsschema 0,4g/kg/Tag an fünf darauffolgenden Tagen. Gajdos et.al empfehlen 1g/kg IVIG an einem Tag bei myasthenen Exazerbationen als suffiziente Therapie.(205)

Die Rolle der Kortisontherapie in der myasthenen Krise wird kontrovers diskutiert und ist bis jetzt nicht ausreichend untersucht. Einer der Nachteile von Kortison liegt in der möglichen akuten initialen Verschlechterung. Verschiedene Therapieregimen existieren, um so diese Verschlechterung zu verhindern. So wird für PatientInnen, die sich bereits in einer Intensivereinheit befinden und die Vitalparameter gesichert sind, empfohlen eine Hochdosistherapie einzuleiten. Dadurch kann eventuell ein rascherer

Therapieeffekt erzielt werden. Eine gleichzeitige Anwendung der Plasmapherese oder IVIG kann die initiale Verschlechterung meist vermeiden.(2;120)

5. Schlussfolgerung

Die Studie erlaubt keine sichere Aussage über die Inzidenz und Prävalenz der MG in Österreich. Die PatientInnen in der vorliegenden Erhebung kommen zwar überwiegend aus der Steiermark, aber es ist nicht die einzige Stelle in der Steiermark, an der MG-PatientInnen diagnostiziert und behandelt werden. Die Patienten der NMA stellen daher ein vorselektiertes Krankengut dar. Es existieren bis dato keine epidemiologischen Daten der MG-PatientInnen für Österreich. Ein MG-Register wäre daher wünschenswert.

Oberstes Ziel dieser Erhebung war es, die Qualität in Diagnostik und Therapie in der NMA der Universitätsklinik Graz zu sichern. Es gibt zahlreiche klinische Klassifikationssysteme der MG und Standarduntersuchungen beziehungsweise Forschungsrichtlinien. Es fehlen aber einheitliche Diagnosekriterien und Therapierichtlinien. Das stellt einen Qualitätsmangel in Diagnostik und Therapie der MG dar.

Die durchschnittliche Dauer von zwei Monaten vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung ist in der vorliegenden Erhebung bemerkenswert kurz. Die Untersuchungsmethoden (Klinik, Dekrement-Test, Tensilon-Test und Nachweis von AChR-Ak) erlauben bei den meisten MG-PatientInnen daher eine möglichst einfache und rasche Diagnosefindung. Bei negativen AChR-Ak werden die weiteren serologischen Marker bisher in der NMA noch unzufriedenstellend eingesetzt.

Auffällig in dieser Erhebung ist die hohe Anzahl der älteren Männer über 70 mit MG. Hier zeigt sich ein bisher zuwenig beachteter Aspekt in der epidemiologischen Einteilung der MG und somit die Berücksichtigung als wichtige Differentialdiagnose bei geriatrischen PatientInnen mit unklarer Schwäche. Der klinische Verlauf der MG im hohen Alter ist bisher unbekannt. Weitere Studien, vor allem mit geriatrischen PatientInnen, wären sinnvoll.

Die Klassifikation aller MG-PatientInnen und das regelmäßige Erheben von Scores bei den MG-PatientInnen wären notwendig, um den Verlauf der Erkrankung objektiv dokumentieren zu können. In dieser Erhebung wurde nur die Hälfte der MG-PatientInnen klassifiziert. Dies stellt einen klaren Qualitätsmangel der Dokumentation dar.

Anhand dieser Studie kann keine Aussage über die Effektivität der einzelnen Medikamente getroffen werden. Dafür wäre es notwendig, einheitliche Scores zu verwenden, die eine Besserung der Symptome objektivieren können. In dieser Erhebung wurde nur der Besinger-Score erfasst, der aber nicht regelmäßig durchgeführt wurde. Therapiestudien besonders der bisher off-label eingesetzten Medikamente wären notwendig.

Zusammenfassend ist es an der NMA Graz möglich, eine rasche und einfache Diagnose zu finden. Dies ist durch ein suffizientes Qualitätsmanagement (differenzierte Zuweisung und das richtige Einsetzen von geeigneten Untersuchungsmethoden) möglich. Dennoch wären eine Klassifikation und regelmäßige Erhebung von Scores bei den MG-PatientInnen notwendig, um den Verlauf der Erkrankung besser dokumentieren zu können. Um weitere Studien, vor allem bei neuromuskulären Erkrankungen, leichter durchführen zu können, wäre ein Register aller PatientInnen in Österreich sinnvoll.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis
2. Semin Neurol 2004 Mar;24(1):31-9.
- (2) Müllges W, Gold R, Toyka KV. Myasthene Krise. Intensivmedizin und Notfallmedizin
2003;40(2):111-23.
- (3) Koehler W, Sieb JP. Therapie-Myasthene Krise. In: Koehler W, Sieb JP, editors. Myasthenia
gravis. 2 ed. Bremen: UNI MED Verlag AG; 2003. p. 103-12.
- (4) Koehler W, Sieb JP. Diagnostik- Klinische Klassifikationen und Scores. In: Koehler W, Sieb
JP, editors. Myasthenia gravis. 2 ed. Bremen: UNI MED Verlag AG; 2003. p. 54-6.
- (5) Jaretzki A, III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey 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
2. Neurology 2000 Jul 12;55(1):16-23.
- (6) Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis
1. Nat Rev Immunol 2002 Oct;2(10):797-804.
- (7) Incidence of myasthenia gravis in the Emilia-Romagna region: a prospective multicenter
study. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology
1. Neurology 1998 Jul;51(1):255-8.
- (8) Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummy A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis:
a higher than expected incidence in the elderly
10. Neurology 2003 Mar 25;60(6):1024-6.

- (9) Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden
1. Neuroepidemiology 2002 Sep;21(5):221-5.
- (10) Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A, Sekijima Y, Morita H, Matsuzawa S, et al. Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan
3. Intern Med 2005 Jun;44(6):572-7.
- (11) Oopik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia
1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003 Dec;74(12):1638-43.
- (12) Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study
1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989 Oct;52(10):1121-7.
- (13) Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis
1. Semin Neurol 2004 Mar;24(1):17-20.
- (14) Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece
1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 Sep;71(3):352-6.
- (15) Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England
2. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 Oct;65(4):492-6.
- (16) Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 2003 Sep;998:407-12.
- (17) Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis
1. Neurology 1996 Nov;47(5):1233-8.
- (18) Schon F, Drayson M, Thompson RA. Myasthenia gravis and elderly people
1. Age Ageing 1996 Jan;25(1):56-8.
- (19) Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1,355 patients. Neurology 1966 May;16(5):431-9.
- (20) Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis
1. Orphanet J Rare Dis 2007;2:44.
- (21) Samuraki M, Furui E, Komai K, Takamori M, Yamada M. Myasthenia gravis presenting with unusual neurogenic muscle atrophy
3. Muscle Nerve 2007 Sep;36(3):394-9.
- (22) Vellodi C, Tallis RC. An unusual case of myasthenia gravis in an elderly patient with severe muscular atrophy
1. Gerontology 1988;34(4):209-11.
- (23) Koehler W, Sieb JP. Klinik-Verlauf. In: Koehler W, Sieb JP, editors. Myasthenia gravis. 2 ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003. p. 34-5.
- (24) Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis
1. Brain 2003 Oct;126(Pt 10):2304-11.
- (25) Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG
3. Neurology 2003 Jun 24;60(12):1978-80.

- (26) Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis
1. *Curr Opin Neurol* 2005 Oct;18(5):519-25.
- (27) Koehler W, Sieb JP. Klinik-Klinische Manifestationstypen. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: Uni-Med Verlag AG; 2003. p. 26-33.
- (28) Bever CT, Jr., Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia
1. *Ann Neurol* 1983 Nov;14(5):516-9.
- (29) Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis
4. *Muscle Nerve* 2004 Apr;29(4):484-505.
- (30) Nations SP, Wolfe GI, Amato AA, Jackson CE, Bryan WW, Barohn RJ. Distal myasthenia gravis
5. *Neurology* 1999 Feb;52(3):632-4.
- (31) Werner P, Kiechl S, Loscher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis frequency and clinical course in a large prospective series
1. *Acta Neurol Scand* 2003 Sep;108(3):209-11.
- (32) Keeseey JC. Does myasthenia gravis affect the brain?
1. *J Neurol Sci* 1999 Nov 30;170(2):77-89.
- (33) Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology
1. *Neurology* 2007 Jun 12;68(24):2144-9.
- (34) Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia
2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005081.
- (35) Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy
1. *J Neurol* 1990 Oct;237(6):339-44.
- (36) Hughes BW, Moro De Casillas ML, Kaminski HJ. Pathophysiology of myasthenia gravis
1. *Semin Neurol* 2004 Mar;24(1):21-30.
- (37) Drachman DB. Myasthenia gravis
3. *N Engl J Med* 1994 Jun 23;330(25):1797-810.
- (38) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value
1. *Neurology* 1976 Nov;26(11):1054-9.
- (39) Vincent A, McConville J, Farrugia M, Bowen J, Plested P, Tang T, et al. Antibodies in Myasthenia Gravis and Related Disorders
3. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:324-35.
- (40) Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, Pestronk A, Winkelstein JA, Fishbeck KH, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice
1. *N Engl J Med* 1977 Jan 20;296(3):125-31.
- (41) Gold R, Hohlfeld R, Melms A, Schumm F, Schalke B, Toyka KV. Myasthenia gravis-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie-Leitlinien 2005 [cited 2007 Nov 21]; Available from: URL: <http://www.dgn.org/173.0.html>

- (42) Appel SH, Anwyl R, McAdams MW, Elias S. Accelerated degradation of acetylcholine receptor from cultured rat myotubes with myasthenia gravis sera and globulins
2. Proc Natl Acad Sci U S A 1977 May;74(5):2130-4.
- (43) Stanley EF, Drachman DB. Effect of myasthenic immunoglobulin on acetylcholine receptors of intact mammalian neuromuscular junctions
1. Science 1978 Jun 16;200(4347):1285-7.
- (44) Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, Lennon VA. The motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis. A quantitative ultrastructural study
1. Ann N Y Acad Sci 1976;274:60-79.
- (45) Fazekas A, Komoly S, Bozsik B, Szobor A. Myasthenia gravis: demonstration of membrane attack complex in muscle end-plates
1. Clin Neuropathol 1986 Mar;5(2):78-83.
- (46) Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis
1. N Engl J Med 1982 Sep 23;307(13):769-75.
- (47) Vincent A, Whiting PJ, Schlupe M, Heidenreich F, Lang B, Roberts A, et al. Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis
3. Ann N Y Acad Sci 1987;505:106-20.
- (48) 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
1. Nat Med 2001 Mar;7(3):365-8.
- (49) Yang B, McIntosh KR, Drachman DB. How subtle differences in MHC class II affect the severity of experimental myasthenia gravis
2. Clin Immunol Immunopathol 1998 Jan;86(1):45-58.
- (50) Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlohner S, Nenninger R, Muller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis
1. Virchows Arch 1997 May;430(5):355-64.
- (51) Schonbeck S, Padberg F, Hohlfeld R, Wekerle H. Transplantation of thymic autoimmune microenvironment to severe combined immunodeficiency mice. A new model of myasthenia gravis
1. J Clin Invest 1992 Jul;90(1):245-50.
- (52) Schwimmbeck PL, Dyrberg T, Drachman DB, Oldstone MB. Molecular mimicry and myasthenia gravis. An autoantigenic site of the acetylcholine receptor alpha-subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus
1. J Clin Invest 1989 Oct;84(4):1174-80.
- (53) Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis
2. Lancet 2001 Jun 30;357(9274):2122-8.
- (54) Koehler W, Sieb JP. Diagnostik- Körperliche Untersuchung. In: Koehler W, Sieb JP, editors. Myasthenia gravis. 2 ed. Bremen: UNI MED Verlag AG; 2003. p. 52-4.
- (55) Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis
1. Ophthalmology 1999 Jul;106(7):1282-6.
- (56) Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia gravis. A simple, noninvasive and safe diagnostic method
1. J Neurol 2003 Jul;250(7):883-4.

- (57) Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis
2. *Neuromuscul Disord* 2006 Jul;16(7):459-67.
- (58) Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base
1. *Curr Opin Neurol* 2008 Feb;21(1):8-15.
- (59) Besinger UA, Toyka KV, Heininger K, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Sandel P, et al. Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981 Dec;377:812-5.
- (60) Koehler W, Sieb JP. Diagnostik-Pharmakologische Testung. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003. p. 56-8.
- (61) Koehler W, Sieb JP. Diagnostik-Elektrophysiologie. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003. p. 58-60.
- (62) Costa J, Evangelista T, Conceicao I, de CM. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis--relative sensitivity of different muscles
4. *Clin Neurophysiol* 2004 Dec;115(12):2776-82.
- (63) Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome
1. *Muscle Nerve* 2001 Sep;24(9):1239-47.
- (64) Mercelis R. Abnormal single-fiber electromyography in patients not having myasthenia: risk for diagnostic confusion?
1. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Sep;998:509-11.
- (65) Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis
1. *Neurology* 2003 Dec 23;61(12):1652-61.
- (66) Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton syndrome. *Neurology* 1997;48(Suppl.5):23-7.
- (67) Koehler W, Sieb JP. Diagnostik - Antikörperdiagnostik. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003. p. 61-5.
- (68) Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger 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
1. *Neurology* 1983 Oct;33(10):1316-21.
- (69) Howard FM, Jr., Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis
2. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:526-38.
- (70) Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, Lu CZ. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis--correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis
1. *J Neurol* 2004 Aug;251(8):1006-11.
- (71) Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies
1. *Arch Neurol* 2000 Nov;57(11):1596-600.
- (72) Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients
1. *J Neurol* 2000 May;247(5):369-75.

- (73) Somnier FE, Engel PJ. The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: a population survey of MG 1970-1999
1. *Neurology* 2002 Jul 9;59(1):92-8.
- (74) Skeie GO, Romi F, Aarli JA, Bentsen PT, Gilhus NE. Pathogenesis of myositis and myasthenia associated with titin and ryanodine receptor antibodies
3. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Sep;998:343-50.
- (75) Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis
5. *Neurology* 2007 Feb 20;68(8):609-11.
- (76) Lavernic D, Losen M, Vujic A, De BM, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK
4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Aug;76(8):1099-102.
- (77) Scuderi F, Marino M, Colonna L, Mannella F, Evoli A, Provenzano C, et al. Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of "seronegative" myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement
12. *Lab Invest* 2002 Sep;82(9):1139-46.
- (78) Matthews I, Chen S, Hewer R, McGrath V, Furmaniak J, Rees SB. Muscle-specific receptor tyrosine kinase autoantibodies--a new immunoprecipitation assay
1. *Clin Chim Acta* 2004 Oct;348(1-2):95-9.
- (79) McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis
6. *Ann Neurol* 2004 Apr;55(4):580-4.
- (80) Zhou L, McConville J, Chaudhry V, Adams RN, Skolasky RL, Vincent A, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients
3. *Muscle Nerve* 2004 Jul;30(1):55-60.
- (81) Koehler W, Sieb JP. Pathogenese-Zelluläre Mechanismen und Bedeutung des Thymus. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003. p. 47-9.
- (82) Nicolaou S, Muller NL, Li DK, Oger JJ. Thymus in myasthenia gravis: comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy
1. *Radiology* 1996 Nov;201(2):471-4.
- (83) Latoria S, Vergara E, Palmieri G, Acampa W, Varrella P, Caraco C, et al. In vivo detection of malignant thymic masses by indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide scintigraphy
5. *J Nucl Med* 1998 Apr;39(4):634-9.
- (84) Koehler W, Sieb JP. Therapie- Acetylcholinesterase-Inhibitoren. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: UNI MED Verlag AG; 2003. p. 88-91.
- (85) Shawn JB. Treatment of myasthenia gravis. UpToDate 2007 April 15 [cited 2007 Aug 3]; Available from: URL: <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=muscle/4557&view>
- (86) Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo MM, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis
2. *Eur Neurol* 1992;32(1):37-43.
- (87) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients
1. *Ann Neurol* 1984 Mar;15(3):291-8.

- (88) Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, Fiacchino F, Cornelio F. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids
2. *Neurology* 1984 Feb;34(2):170-4.
- (89) Miller RG, Milner-Brown HS, Mirka A. Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis
5. *Neurology* 1986 May;36(5):729-32.
- (90) Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis
2. *Semin Neurol* 2004 Mar;24(1):41-8.
- (91) Shawn JB. Chronic immunomodulating therapies for myasthenia gravis. UpToDate 2006 [cited 2007 Aug 3]; Available from: URL: <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=muscle/9465&view>
- (92) Koehler W, Sieb JP. Therapie- Immunologisch wirksame Therapieformen. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: UNI MED Verlag AG; 2003. p. 92-103.
- (93) Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study
1. *Acta Neurol Scand* 1998 Jun;97(6):370-3.
- (94) Matell G, Bergstrom K, Franksson C, Hammarstrom L, Lefvert AK, Moller E, et al. Effects of some immunosuppressive procedures on myasthenia gravis
1. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:659-76.
- (95) Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis
28. *Ann Neurol* 1984 Jun;15(6):602-5.
- (96) Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis
1. *J Neurol* 1988 Nov;235(8):449-53.
- (97) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders
1. *Eur J Neurol* 2006 Jul;13(7):691-9.
- (98) Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:691-9.
- (99) Finelli PF. Primary CNS lymphoma in myasthenic on long-term azathioprine
10. *J Neurooncol* 2005 Aug;74(1):91-2.
- (100) Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA, Gerhold B, Heininger K. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine
1. *Ann Neurol* 1985 Mar;17(3):238-42.
- (101) Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases
1. *Muscle Nerve* 2006 Sep;34(3):284-91.
- (102) Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis
2. *Eur Neurol* 2001;46(2):79-82.
- (103) Jander S. Immunosuppressive Therapie-Myasthenia gravis. *Psychoneuro* 2007;33(5):190-4.

- (104) Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, Rowin J, Tucker-Lipscomb B, Massey JM, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability
2. *Neurology* 2003 Nov 25;61(10):1438-40.
- (105) Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases
4. *Neurology* 2001 Jan 9;56(1):94-6.
- (106) Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study
2. *Neurology* 2001 Jan 9;56(1):97-9.
- (107) Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis
1. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Jun 21;681:539-51.
- (108) De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis
1. *Muscle Nerve* 2002 Jul;26(1):31-6.
- (109) Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide
1. *Ann Neurol* 2003 Jan;53(1):29-34.
- (110) Evoli A, Di SC, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus
2. *Muscle Nerve* 2002 Jan;25(1):111-4.
- (111) Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Saida T. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus)
1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Mar;76(3):448-50.
- (112) Takamori M, Motomura M, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T, Yoshikawa H, et al. Anti-ryanodine receptor antibodies and FK506 in myasthenia gravis
1. *Neurology* 2004 May 25;62(10):1894-6.
- (113) Baek WS, Bashey A, Sheean GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis
1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Jul;78(7):771.
- (114) Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab
1. *Muscle Nerve* 2006 Apr;33(4):575-80.
- (115) Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant
1. *Neurology* 2000 Oct 10;55(7):1062-3.
- (116) Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care
1. *Semin Neurol* 2004 Mar;24(1):75-81.
- (117) Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis
1. *Ther Apher* 2000 Aug;4(4):291-5.
- (118) Natarajan N, Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurology critical care
1. *J Intensive Care Med* 2005 Jul;20(4):212-25.
- (119) Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoabsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis
1. *J Neurol* 2000 Jul;247(7):510-3.

- (120) Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment
1. J Neurol Sci 2007 Oct 15;261(1-2):127-33.
- (121) Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma
1. Neurology 1995 Feb;45(2):338-44.
- (122) Nakaji S. Current topics on immunoadsorption therapy
1. Ther Apher 2001 Aug;5(4):301-5.
- (123) Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome
1. Ann Neurol 2002 Jun;51(6):673-80.
- (124) Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Presynaptic effects of immunoglobulin G from patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: their neutralization by intravenous immunoglobulins
2. Muscle Nerve 2005 Apr;31(4):487-94.
- (125) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines
1. Muscle Nerve 1999 Nov;22(11):1479-97.
- (126) Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group
8. Ann Neurol 1997 Jun;41(6):789-96.
- (127) Howard JF, Jr. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis
1. Neurology 1998 Dec;51(6 Suppl 5):S30-S36.
- (128) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood
1. Lancet 1981 Jun 6;1(8232):1228-31.
- (129) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome
1. Neurology 1996 Sep;47(3):678-83.
- (130) Padberg F, Matsuda M, Fenk R, Patenge N, Kubuschok B, Hohlfeld R, et al. Myasthenia gravis: selective enrichment of antiacetylcholine receptor antibody production in untransformed human B cell cultures
1. Eur J Immunol 1999 Nov;29(11):3538-48.
- (131) Voltz RD, Albrich WC, Nagele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor
1. Neurology 1997 Nov;49(5):1454-7.
- (132) Jaretzki A, III, 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 Jul 12;55(1):16-23.
- (133) Jaretzki A, III, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. J Thorac Cardiovasc Surg 1988 May;95(5):747-57.
- (134) Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversy regarding technique and results. Neurology 1997;48:52-63.

- (135) Ruckert JC, Gellert K, Muller JM. Operative technique for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc* 1999 Sep;13(9):943-6.
- (136) Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997 May;48(5):1253-60.
- (137) Werneck LC, Scola RH, Germiniani FM, Comerlato EA, Cunha FM. Myasthenic crisis: report of 24 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2002 Sep;60(3-A):519-26.
- (138) Mayer SA. Intensive Care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997;48(Supplement 5):70-5.
- (139) Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991 Jul;48(7):733-9.
- (140) Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997 Feb;244(2):112-8.
- (141) Koehler W, Sieb JP. Differentialdiagnose. In: Koehler W, Sieb JP, editors. *Myasthenia gravis*. 2 ed. Bremen: UNI MED Verlag AG; 2003. p. 70-85.
- (142) Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990 Oct;237(6):339-44.
- (143) Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley EJ, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Aug;74(8):1105-8.
- (144) Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley EJ, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Aug;74(8):1105-8.
- (145) Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Sep;998:413-23.
- (146) Remes-Troche JM, Tellez-Zenteno JF, Estanol B, Garduno-Espinoza J, Garcia-Ramos G. Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002 Nov;33(6):545-51.
- (147) Poulas K, Tsibri E, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, Tsantili P, et al. Equal male and female incidence of myasthenia gravis. *Neurology* 2000 Mar 14;54(5):1202-3.
- (148) Slesak G, Melms A, Gerneth F, Sommer N, Weissert R, Dichgans J. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann N Y Acad Sci* 1998 May 13;841:777-80.
- (149) Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005 Sep 27;65(6):928-30.
- (150) Chiu HC, Vincent A, Newsom-Davis J, Hsieh KH, Hung T. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology* 1987 Dec;37(12):1854-7.
- (151) Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003 Feb;60(2):243-8.

- (152) Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005081.
- (153) Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients
1. *J Neurol* 1997 Aug;244(8):515-20.
- (154) Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM, Jr., Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983 May;13(5):504-10.
- (155) Tsinzerling N, Lefvert AK, Matell G, Pirskanen-Matell R. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology
1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Oct;78(10):1109-12.
- (156) Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 Oct;52(10):1121-7.
- (157) de KM, Kluijn J, Renken N, Maat AP, Bogers AJ. CT and myasthenia gravis: correlation between mediastinal imaging and histopathological findings
1. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005 Jun;4(3):267-71.
- (158) Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004 Mar;24(1):49-62.
- (159) 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 Jul 12;55(1):7-15.
- (160) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di SC, Tonali P. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2001 Mar;11(2):208-16.
- (161) Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie GO, Aarli JA. Thymectomy and antimuscle antibodies in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Sep;998:481-90.
- (162) Werneck LC, Cunha FM, Scola RH. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. *Acta Neurol Scand* 2000 Jan;101(1):41-6.
- (163) Keesey J. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia in adults
2. *Ann N Y Acad Sci* 1998 May 13;841:753-68.
- (164) Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis
1. *Muscle Nerve* 1992 Jun;15(6):720-4.
- (165) Rubin DI, Hentschel K. Is exercise necessary with repetitive nerve stimulation in evaluating patients with suspected myasthenia gravis?
1. *Muscle Nerve* 2007 Jan;35(1):103-6.
- (166) Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement
1. *Muscle Nerve* 2001 Sep;24(9):1236-8.
- (167) Srivastava A, Kalita J, Misra UK. A comparative study of single fiber electromyography and repetitive nerve stimulation in consecutive patients with myasthenia gravis
1. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007 Mar;47(2):93-6.
- (168) Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis
1. *Muscle Nerve* 1994 Feb;17(2):171-5.

- (169) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome
3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Aug;65(2):213-7.
- (170) Witoonpanich R, Barakul S, Dejthevaporn C. Relative fatigability of muscles in response to repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis
1. *J Med Assoc Thai* 2006 Dec;89(12):2047-9.
- (171) Sanders DB. Clinical impact of single-fiber electromyography
1. *Muscle Nerve* 2002;Suppl 11:S15-S20.
- (172) Sanders DB, Andrews P.I., Howard J.F., Massey J.M. Seronegative myasthenia gravis.
Neurology 1997;48(Suppl.5):40-5.
- (173) Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets
2. *Lancet Neurol* 2003 Feb;2(2):99-106.
- (174) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis
1. *Ann Neurol* 2005 Feb;57(2):289-93.
- (175) Bau V, Hanisch F, Hain B, Zierz S. [Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006 Jan;223(1):81-3.
- (176) Farrugia ME, Robson MD, Clover L, Anslow P, Newsom-Davis J, Kennett R, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis
1. *Brain* 2006 Jun;129(Pt 6):1481-92.
- (177) Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity
1. *Neurology* 2006 Aug 8;67(3):505-7.
- (178) Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, Vincent A. The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction
1. *Muscle Nerve* 2002 Jan;25(1):4-16.
- (179) Kong XC, Barzaghi P, Ruegg MA. Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference
10. *EMBO Rep* 2004 Feb;5(2):183-8.
- (180) Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis
1. *Neurology* 2005 Feb 8;64(3):536-8.
- (181) Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG
2. *Ann Neurol* 2005 Mar;57(3):444-8.
- (182) Buckley C, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence?
1. *Neurology* 2001 Nov 13;57(9):1579-82.
- (183) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Satoh T, Terayama Y, Suzuki N, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status
1. *Arch Neurol* 2007 Aug;64(8):1121-4.

- (184) Padua L, Stalberg E, LoMonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis
5. *Clin Neurophysiol* 2000 Jul;111(7):1203-7.
- (185) Pascuzzi RM. The edrophonium test
1. *Semin Neurol* 2003 Mar;23(1):83-8.
- (186) Karatas H, Nurlu G, Kansu T. Is there still a role for edrophonium in diagnosing ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2007 Mar;14(3):e4-e5.
- (187) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis
1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002828.
- (188) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group
2. *Neurology* 1998 Jun;50(6):1778-83.
- (189) Kuks JB, Djojoatmodjo S, Oosterhuis HJ. Azathioprine in myasthenia gravis: observations in 41 patients and a review of literature
3. *Neuromuscul Disord* 1991;1(6):423-31.
- (190) Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis
2. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005224.
- (191) A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group
1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 Nov;56(11):1157-63.
- (192) Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997 Sep 1;150(1):59-62.
- (193) Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil
1. *Neurology* 1998 Sep;51(3):912-3.
- (194) Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report
2. *Muscle Nerve* 2000 Aug;23(8):1287-9.
- (195) Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study
3. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Sep;998:494-9.
- (196) Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis
1. *J Neurol Sci* 2001 Apr 1;185(2):119-22.
- (197) Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis
3. *Crit Care Med* 1997 Jul;25(7):1228-35.
- (198) Murthy JM, Meena AK, Chowdary GV, Naryanan JT. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality
1. *Neurol India* 2005 Mar;53(1):37-40.
- (199) Panda S, Goyal V, Behari M, Singh S, Srivastava T. Myasthenic crisis: a retrospective study
1. *Neurol India* 2004 Dec;52(4):453-6.

- (200) Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis
12. Neurology 1999 Feb;52(3):629-32.
- (201) Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis
1. Artif Organs 2001 Dec;25(12):967-73.
- (202) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases
12. JAMA 2004 May 19;291(19):2367-75.
- (203) Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis
1. Muscle Nerve 2000 Apr;23(4):551-5.
- (204) Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis
1. Clin Neuropharmacol 2001 May;24(3):173-6.
- (205) Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial
1. Arch Neurol 2005 Nov;62(11):1689-93.

7. Abkürzungsverzeichnis

AAEM: American Association of Electrodiagnostic Medicine

AChR: Acetylcholin-Rezeptor

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

Ak: Antikörper

ALS: Amyotrophe Lateralsklerose

AZA: Azathioprin

CsA: Ciclosporin A

CT: Computertomografie

d: Tag

EEG: Elektroenzephalografie

EMG: Elektromyografie

g: Gramm

GBS: Guillain Barré Syndrom

HLA: Humanes Leukozyten Antigen

i.v.: intravenös

IgG: Immunglobulin G

IL: Interleukin

IVIG: Intravenöse Gabe von Immunglobulinen

KG: Körpergewicht

KM: Kontrastmittel

LEMS: Lambert Eaton Myasthenisches Syndrom

M. frontalis: Musculus frontalis

mg: Milligramm

MG: Myasthenia gravis

MGFA: Myasthenia gravis Foundation of America

MHC: major histocompatibility complex
 Min.: Minuten
 MIR: main immunogenic region
 MMF: Mycophenolatmofetil
 mm³: Kubikmillimeter
 MRT: Magnetresonanztomographie
 MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase
 n: number
 N. facialis: Nervus facialis
 NMA: Neuromuskuläre Ambulanz
 OP: Operation
 Pat.: PatientInnen
 pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck mm³
 pO₂: Sauerstoffpartialdruck
 Sec: Sekunden
 SFEMG: Single Fiber Elektromyografie
 TPMT: Thiopurin-S-Methyltransferase
 VATET: Videoassistierte Thorakoskopische erweiterte Thymektomie
 VATS: Videoassistierte Thorakoskopische Chirurgie
 Vit.D: Vitamin D

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fetaler und adulter AChR.....	Seite 7
Abbildung 2: Dekrement- Test.....	Seite 16
Abbildung 3: Erkrankungsalter von Männern und Frauen.....	Seite 34
Abbildung 4: Übersicht der durchgeführten Thymektomien.....	Seite 36
Abbildung 5: Übersicht des Dekrement-Tests.....	Seite 37
Abbildung 6: AChR-Ak-Nachweis bei okulärer versus general. MG.....	Seite 38
Abbildung 7: Therapieverlauf von Pyridostigminbromid.....	Seite 40
Abbildung 8: Überblick der eingesetzten Immunsuppressiva.....	Seite 40
Abbildung 9: Therapieverlauf von Pyridostigminbromid, AZA, Kortison.....	Seite 43

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation nach Osserman und Genkins.....	Seite 11
Tabelle 2: Klinische Klassifikation der MG der MGFA.....	Seite 12
Tabelle 3: Quantitativer Myasthenie-Score.....	Seite 14
Tabelle 4: MGFA Thymektomie-Klassifikation.....	Seite 29
Tabelle 5: Medikamente, die eine MG verschlechtern können.....	Seite 30
Tabelle 6: Vorboten einer drohenden Krisensituation.....	Seite 31
Tabelle 7: Diagnostische Verfahren	Seite 36
Tabelle 8: Überblick der myasthenen Krise.....	Seite 44