

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

DFP: Myasthenia gravis

Zimprich F, Assem-Hilger E

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (2), 52-63

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

4. RARE AND COMPLEX EPILEPSY ACADEMY



EpiCARE



Verein zur Förderung
medizinisch-wissenschaftlicher
Forschung

SAVE THE
DATE

21. Oktober 2024

Anmeldung unter:

<https://webcast.medwhizz.com/e/rcea-2024/signup/810>



Myasthenia gravis

F. Zimprich, E. Assem-Hilger



Kurzfassung: Die Myasthenia gravis ist eine Erkrankung der neuromuskulären Endplatte, meist auf Basis einer Autoimmunpathogenese bedingt durch Autoantikörper gegen den postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptor oder assoziierte Proteine. Klinisches Kardinalsymptom ist eine belastungsabhängige Muskelschwäche, die unterschiedliche Körperregionen betreffen und sich jederzeit krisenhaft verschlechtern kann. Im vorliegenden Übersichtsartikel werden die klinischen, patho-

physiologischen und diagnostischen Aspekte dieser Erkrankung zusammengefasst. Zusätzlich bietet der Artikel eine praxisnahe Übersicht über die verfügbaren Behandlungsansätze.

Abstract: Myasthenia Gravis. Myasthenia gravis is a disease of the neuromuscular junction. In most cases, it is an autoimmune disorder with autoantibodies against the postsynaptic nicotinic acetylcholine receptor (AChR) or asso-

ciated proteins playing a central pathogenetic role. The clinical hallmark of myasthenia gravis is a fluctuating use-dependent muscle weakness with the possibility of acute critical exacerbations at any time during the course of the disease. In this article, the authors review the most important clinical aspects of this disorder and discuss the current diagnostic and therapeutic standards. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (2): 52–63.**

■ Einleitung

Die Myasthenia gravis ist eine neuromuskuläre Erkrankung, die komplexe Behandlungsstrategien erfordert. Akute Exazerbationen der Symptomatik im Rahmen myasthener Krisen machen ein rasches Handeln notwendig; zugleich müssen langfristige Therapiekonzepte hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Potenzials abgewogen werden. Im vorliegenden Artikel, der in erster Linie an Ärzte in Ausbildung gerichtet ist, versuchen die Autoren einen Überblick über die wesentlichen Aspekte dieser Erkrankung zu geben.

■ Pathophysiologie

Zentrales Charakteristikum der Erkrankung ist die rasche Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur, die je nach Manifestationstyp unterschiedliche Körperregionen betreffen kann. Bei den meisten Patienten liegt eine Autoimmunpathogenese zugrunde, wobei Autoantikörper gegen den postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptor oder assoziierte Proteine (wie die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase [MuSK]) die neuromuskuläre Übertragung hemmen [1–5]. Da in der Regel mehr Acetylcholin ausgeschüttet wird, als für die Auslösung eines Aktionspotenzials im Muskel benötigt wird (man spricht vom „Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Übertragung“), manifestiert sich eine Schwäche erst dann, wenn ein gewisser muskelspezifischer Schwellenwert unterschritten wird. Die pathogenetischen Autoantikörper sind polyklonal gegen unterschiedliche Epitope des Acetylcholin-Rezeptors gerichtet, womit das gesamte Protein Ziel des Immunangriffs wird. Als verantwortlicher Mechanismus, der zur Störung der neuromuskulären Übertragung führt, wird eine antikörpervermittelte Rezeptordegradation (durch eine Rezeptorvernetzung) sowie eine immunmedierte Zerstörung des gesamten postsynaptischen Apparates vermutet. Schließlich dürfte auch eine direkte Hemmung der Acetylcholin-Bindung an den Rezeptor durch blockierende Antikörper ursächlich mitspielen. Die Erkrankung wird in erster Linie als eine B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung verstanden, aber

auch T-Lymphozyten kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Dies spiegelt sich in der zentralen Rolle des Thymus, der „Lymphozytenschule des Körpers“ für die Pathogenese der Erkrankung wider. Laut Literatur liegt bei bis zu 70 % der Patienten (bei Manifestation der Myasthenie vor dem 40. Lebensjahr [LJ]) eine lymphoproliferative Hyperplasie mit aktiven Keimzentren vor. Bei weiteren 10–15 % der Patienten (vor allem bei späterem Erkrankungsalter) findet sich ein Thymom mit paraneoplastischer Genese der Antikörperproduktion, vermutlich einem molekularen Mimikry-Mechanismus entsprechend. Bei etwa 10 % der Patienten liegt keine offensichtliche Thymuspathologie vor [3–7]. Eine rezente Studie zeigte allerdings etwas geringere Häufigkeiten einer Thymusauffälligkeit als in früheren Arbeiten berichtet [8]. Generell wird davon ausgegangen, dass die Häufigkeit einer Thymuspathologie mit fortschreitendem Lebensalter abnehmen dürfte.

In sehr seltenen Fällen mit Manifestation im Kindesalter kann die Erkrankung auch durch genetische Defekte von Proteinen des synaptischen Apparates bedingt sein [9].

■ Epidemiologie

Die Angaben zur Inzidenz der Erkrankung schwanken. Die jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) wird auf etwa 1–2/100.000 Einwohner geschätzt, während die Punktprävalenz mit etwa 14–20/100.000 angenommen wird. Manche Autoren schätzen die Prävalenz unter Einbeziehung milder Fälle sogar noch höher ein [10–16]. Unter der Annahme einer Prävalenz von 20/100.000 würden in Österreich ca. 1600 Menschen an dieser Erkrankung leiden. Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten gut im ambulanten Setting zu führen ist. Nach Angaben des Österreichischen Gesundheitssystem (ÖGIS) waren im Jahr 2008 in Österreich 684 individuelle Patienten mit ICD-Diagnose einer Myasthenia gravis stationär aufgenommen (Abb. 1). Zahlreiche Studien belegen, dass die Erkrankung jedes Lebensalter betreffen kann (Abb. 2). Juvenile Myastheniefälle (vor der Pubertät) machen in der europäischen Bevölkerung etwa 10–15 % der Myasthenien aus. Ein Erkrankungsgipfel besteht in der dritten Dekade mit einem Geschlechterverhältnis von m:w = 1:6. Bei der Altersmyasthenie (ab dem 60. LJ) ist die Geschlechterverteilung wieder ausgeglichen [5, 15]. Insgesamt überwiegen die Patienten mit Altersmyasthenie. In den vergangenen Jahrzehnten konnte ein

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: friedrich.zimprich@meduniwien.ac.at

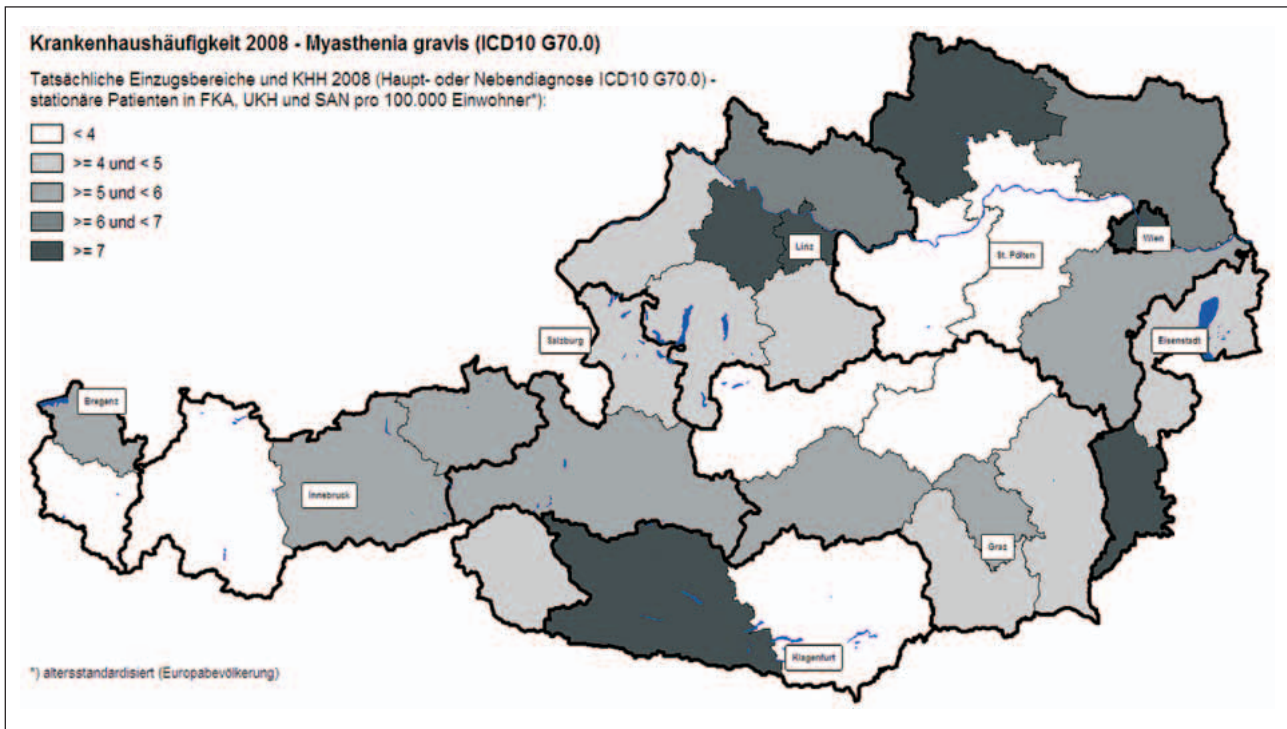


Abbildung 1: In dieser Regionen-Landkarte Österreichs wird dargestellt, wie viele Patienten im jeweiligen Wohnbezirk (pro 100.000 Bevölkerung) mit einer LKF-dokumentierten ICD-Diagnose „Myasthenia gravis“ im Jahr 2008 stationär aufgenommen wurden (Aufnahmen in Krankenhäusern außerhalb des Wohnbezirks wurden in dieser Graphik dem jeweiligen Wohnbezirk zugeordnet). Im Jahr 2008 wurden so insgesamt 684 individuelle Patienten erfasst. Es zeigen sich starke regionale Unterschiede bei den stationären Aufnahmen, die wohl am ehesten durch die diagnostische Genauigkeit (z. B. bedingt durch unterschiedliche fachärztliche Versorgung) sowie durch die bevorzugte Art der Abklärung/Behandlung (ambulant vs. stationär) zu erklären sind. Die Daten wurden freundlicherweise von Herrn Dr. G. Fülöp, Gesundheit Österreich GmbH, zur Verfügung gestellt.

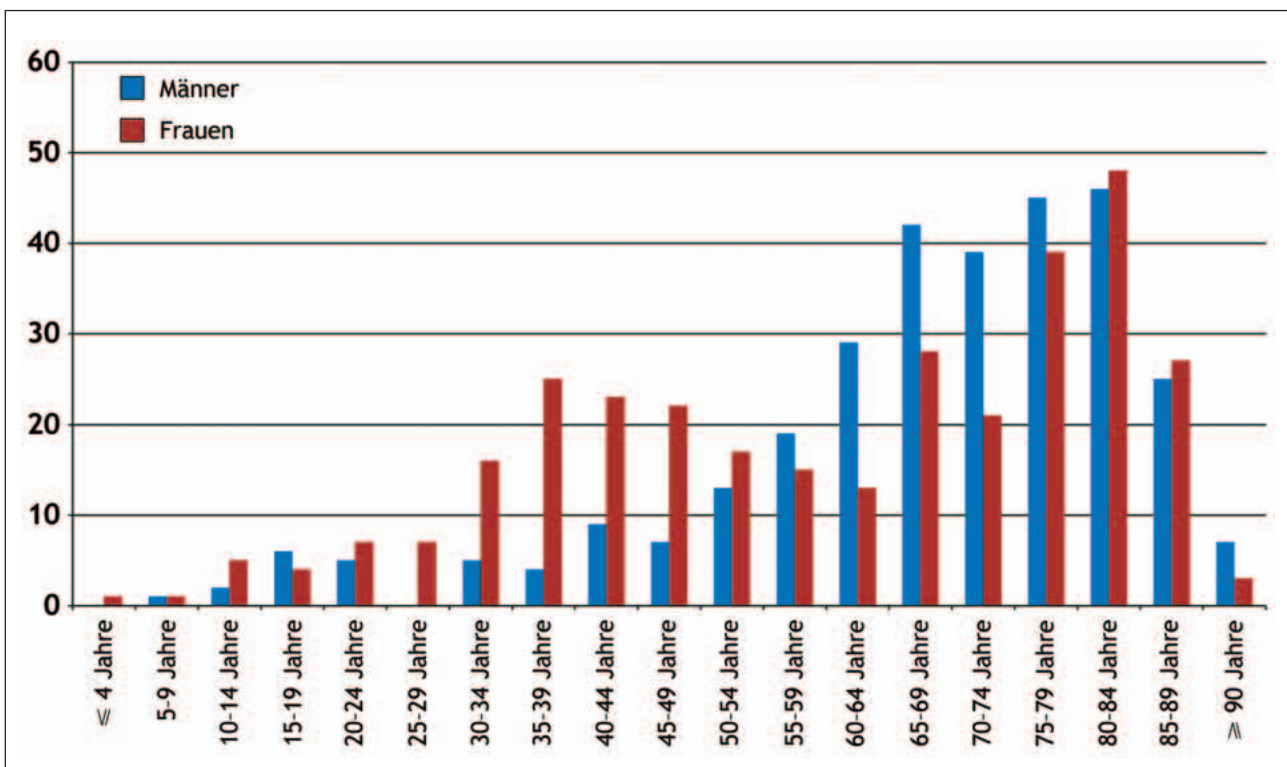


Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung von 684 stationären Patienten aus ganz Österreich (aus dem Jahr 2008, siehe auch Legende zu Abb. 1). Es zeigt sich sehr schön die 2-gipfelige Altersverteilung. Im ersten Gipfel (2.–5. Dekade) überwiegen Frauen. Beim zweiten Gipfel ab dem 60. Lebensjahr ist die Geschlechterverteilung ausgeglichener mit einem leichten Überwiegen von Männern. Die Daten wurden freundlicherweise von Herrn Dr. G. Fülöp, Gesundheit Österreich GmbH, zur Verfügung gestellt.

Tabelle 1: Die Myasthenie aggravierende Medikamente. Die Liste jener Medikamente, die eine Myasthenie verschlechtern können, ist sehr umfangreich und beruht zum Teil auf Einzelfallberichten. Anzuraten ist, im Bedarfsfall über laufend aktualisierte Online-Datenbanken zusätzliche Informationen einzuholen (z. B. www.rxlist.com). Myastheniespezifische Listen werden auch von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie geführt (www.dgn.org) und von der amerikanischen Myastheniegesellschaft (www.myasthenia.org). Im Folgenden sind nur die wichtigsten Medikamente angeführt.

Substanzklasse	Präparate
Antibiotika	Aminoglykoside (Streptomycin, Neomycin, Tobramycin), Makrolide (z. B. Erythromycin), Ketolide (Telithromycin, Ketek), Lincomycine, Polymyxine, Fluoroquinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin), Sulfonamide, Tetrazykline, Penicilline (in hoher Dosis), Cephalosporine i.d.R. unproblematisch
Betablocker und Kalziumantagonisten	Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Timolol, Verapamil, Diltiazem, Nifedipin
Benzodiazepine, Antikonvulsiva und andere Psychopharmaka	Alle Benzodiazepine, Amitriptylin, Chlorpromazin, Zolpidem, Zopiclon, Lithium, Phenytoin, Barbiturate, Ethosuximid, Carbamazepin, Gabapentin
Antiarrhythmika, Antimalariamittel und Antirheumatika	Chinidin, Ajmalin, Mexitil, Procainamid, Chinin, Chloroquin, D-Penicillamin
Sonstige Substanzen	Statine, Lokalanästhetika (vom Ester-Typ) (jene vom Amid-Typ unproblematisch), Magnesium bei hohen Dosen, Botulinumtoxin, Morphinpräparate, Schleifendiuretika, Muskelrelaxantien (bei Curare-Derivaten Dosis reduzieren; Succinylcholin gänzlich meiden)

deutlicher Anstieg der Häufigkeit der Erkrankung verzeichnet werden, was wohl auf die verbesserten diagnostischen Methoden und die im Vergleich zu früher geringere Letalität der Erkrankung zurückgeführt werden kann [13, 17].

■ Klinik, Verlauf

Das Leitsymptom der Erkrankung ist die rasche Ermüdbarkeit der betroffenen (ausschließlich quergestreiften) Muskulatur. Typisch ist der fluktuierende Verlauf der Schwäche im Verlauf des Tages mit einer Symptomzunahme gegen den Abend hin. Die Erkrankung fluktuiert aber auch bei längerfristiger Betrachtung über Jahre; es können zu jedem Zeitpunkt Phasen der Verschlechterung bis hin zu myasthenen Krisen auftreten. Diese Krisen können entweder spontan einsetzen oder durch seelische und körperliche Belastungen oder durch Infekte ausgelöst werden. Auch das plötzliche Absetzen von immunsuppressiven Medikamenten oder die Einnahme bestimmter (die myasthene Symptomatik aggravierender) Medikamente kann eine Ursache für die Auslösung einer krisenhaften Verschlechterung sein (Tab. 1).

Klinisch werden mehrere Manifestationstypen unterschieden. Je nach der betroffenen Muskulatur kann eine okuläre von einer generalisierten Verlaufsform abgegrenzt werden. Bei der generalisierten Myasthenie kann weiters differenziert werden, ob bevorzugt bulbäre und faziale Muskelgruppen betroffen sind, ob eher die Extremitätenmuskulatur betroffen ist oder ob eine Atemschwäche dominiert.

Zu Beginn der Erkrankung steht noch bei 85 % der Patienten eine okuläre Symptomatik im Vordergrund, innerhalb von 3 Jahren entwickelt aber die große Mehrheit der Patienten (90 %) eine generalisierte Myasthenie [15, 17]. Während sich die Schwäche der meisten Muskeln im längerfristigen Verlauf eher bessert, scheint es im Krankheitsverlauf zu einer Frequenzzunahme einer Manifestation der Atemmuskulatur zu kommen [5, 15].

Okuläre Symptomatik

Die Symptome der okulären Myasthenie sind Doppelbilder und Ptose. Die Blickparesen, die keinem zentralnervösen oder Augennervenmuster entsprechen, sind häufig asymmetrisch

und fluktuierend. Die Doppelbilder können durch Seitwärtsblick über eine kurze Zeitspanne verstärkt werden. Auch die Ptose, die initial oft nur intermittierend auftritt, kann durch einen Aufwärtsblick über eine Minute deutlicher sichtbar werden (Simpson-Test). Oft bestehen aber nur recht unspezifische Symptome wie verschwommenes Sehen oder das subjektive Gefühl „schwerer Augenlider“. Störungen der Pupillomotorik sind nicht durch eine Myasthenie erklärbar. Über einen längerfristigen Beobachtungszeitraum sind etwa 10 % der Patienten ausschließlich der okulären Form zuzuordnen, wobei vor allem ältere Personen oder juvenile Patienten zu dieser Gruppe zählen.

Bulbäre und faziale Muskelschwäche

Das initial am häufigsten auftretende bulbäre Symptom ist eine Dysarthrie, die besonders bei längerem Sprechen offensichtlich wird. Zusätzlich kann eine Schwäche des Schluckens und der Kaumuskulatur hinzukommen. Die Patienten berichten anfangs über Schwierigkeiten beim Verzehr fester Speisen und sind oft auf breiige Nahrung angewiesen. Eine dadurch bedingte Gewichtsabnahme ist nicht untypisch. In schweren Fällen kann die Ernährung über eine Nasensonde notwendig werden. Eine Schwäche der mimischen Muskulatur zählt zu den klassischen Symptomen der Myasthenie und führt durch die fehlende mimische Komponente der Kommunikation zu einer psychischen Belastung der Patienten im Alltag.

Extremitäten- und Stammmuskulatur

Die Schwäche der Extremitäten betrifft in erster Linie die proximale Muskulatur. Die Patienten klagen über eine allgemeine Müdigkeit bei körperlicher Tätigkeit. Typischerweise fallen Arbeiten über Kopf (Frisieren) schwer, ebenso das Treppensteigen. In der Regel sind die Extensoren stärker betroffen als die Beugemuskulatur. Die Schwäche der Nackenmuskulatur zwingt die Patienten zu einer erhöhten muskulären Anstrengung, um den Kopf gegen die Schwerkraft halten zu können und kann damit zu Nacken- und Kopfschmerzen führen.

Atemmuskulatur

In der Regel tritt eine Schwäche der Atemmuskulatur nicht zu Beginn der Erkrankung, sondern erst im weiteren Verlauf auf; sie besteht dann selten isoliert. Der Eintritt der Atemschwäche

ist schwer vorhersehbar und kann in Einzelfällen rasch (auch innerhalb von Stunden) manifest werden. Aus diesem Grund ist eine entsprechende Observanz gefährdeter Patienten notwendig. Selten manifestiert sich die Atemschwäche auch bei zuvor nicht diagnostizierter (weil mild verlaufender) Myasthenie im Rahmen einer Operation. Diese Patienten können etwa dadurch auffallen, dass sie postoperativ nur schwierig bzw. protrahiert vom Respirator entwöhnt werden können.

Muskelatrophien

Atrophien der betroffenen Muskeln können im Rahmen einer chronischen, schwer verlaufenden oder insuffizient behandelten Myasthenie auftreten. Etwa 6–10 % der Patienten entwickeln eine solche Defektmyasthenie [5]. Aufgrund des breiten Einsatzes immunsuppressiver Therapien werden diese jedoch zunehmend seltener gesehen.

Myasthene Krisen

Bis zu 10 % der Myasthenie-Patienten erleiden im Verlauf ihrer Erkrankung eine krisenhafte Verschlechterung, die vor allem durch Infekte, aber auch die Einnahme bestimmter Medikamente oder die abrupte Beendigung einer immunsuppressiven Therapie verursacht werden kann. Die Mehrzahl der myasthenen Krisen tritt innerhalb der ersten 3–5 Erkrankungsjahre auf [5, 15, 17]. Obwohl keine exakte Definition existiert, wird eine Krise von den meisten Experten als eine Schwäche der Atemmuskulatur in Kombination mit einer schweren bulbären Symptomatik und/oder einer schweren Extremitätenschwäche definiert. Es droht damit eine Ateminsuffizienz, darüber hinaus besteht die Gefahr der Aspiration infolge einer hochgradigen Dysphagie. Oft liegt eine weitgehende Bewegungsunfähigkeit vor. In diesen Fällen ist eine (intensiv-) medizinische Überwachung angezeigt. Von der myasthenen Krise zu unterscheiden ist die cholinerge Krise, welche durch eine Überdosierung von Acetylcholinesterasehemmern, wie z. B. Pyridostigmin, verursacht wird. Meist tritt die cholinerge Krise in Kombination mit einer schweren myasthenen Symptomatik auf, man spricht dann von einer gemischten Krise. Die klinische Unterscheidung gelingt durch die bei der cholinergen Krise zusätzlich zur Muskelschwäche bestehenden muskarinergen Symptome wie vermehrter Speichelfluss, Miosis und Bradykardie. Elektoneurodiagnostisch lässt sich die myasthene Krise mittels Dekrementtest diagnostizieren und damit von der cholinergen Krise abgrenzen.

Langzeitprognose

1958, also noch vor der Ära der Immunsuppression, verstarben noch etwa 30 % der Myasthenie-Patienten an dieser Erkrankung, der Großteil davon im ersten Jahr nach Diagnosestellung [5, 15, 17]. Mit Entwicklung immunsuppressiver Therapien und den Fortschritten auf dem Gebiet der modernen Intensivmedizin ist die Mortalität deutlich gesunken und liegt heute bei Myasthenie-Patienten nicht wesentlich über der Normalbevölkerung. Damit ist heutzutage von einer guten Langzeitprognose dieser Erkrankung auszugehen. Erhöhte Mortalitätsraten zeigen sich vor allem bei älteren (nicht selten multimorbiden) Patienten mit Thymomen und schwerer myasthener Symptomatik [16]. Zwischen 6 und 10 % der Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung schwere Muskelatrophien [5]. Die Chance für eine komplette Remission

(ohne Therapie) liegt nach 10 Krankheitsjahren bei etwa 20 % [15].

■ Diagnostik

Die Diagnose einer Myasthenia gravis ist im Wesentlichen eine klinische. Zusatzuntersuchungen kommt letztlich nur eine unterstützende Rolle zu, da keiner der verfügbaren Tests 100 % Sensitivität oder Spezifität besitzt [1, 5, 18–20].

In der Anamnese sind vor allem die typische Erschöpfbarkeit bei Belastung und die Fluktuation der Symptomatik richtungsweisend. Die körperliche Untersuchung zielt ebenfalls darauf ab, die aktivitätsabhängige abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur zu demonstrieren. Sinnvollerweise erfolgt die körperliche Untersuchung unter Zuhilfenahme spezieller Myasthenie-Scores (Tab. 2, 3). Aufgrund der vergleichsweise typischen klinischen Symptomatik der Myasthenie ist die Diagnosestellung dieser Erkrankung (insbesondere bei zusätzlich positivem Antikörpernachweis) im Allgemeinen nicht von großen differenzialdiagnostischen Unklarheiten begleitet. Als wesentlichste Differenzialdiagnosen (vor allem in der Abgrenzung gegenüber rein okulären Erstmanifestationen einer Myasthenie) sind Erkrankungen mit Beteiligung des Hirnstammes (z. B. Insult), entzündliche Hirnnervenerkrankungen, die endokrine Orbitopathie oder das Lambert-Eaton-Syndrom zu nennen. Tabelle 4 fasst die wichtigsten Differenzialdiagnosen zusammen.

Edrophoniumchlorid-Test

Die pharmakologische Testung mit Edrophoniumchlorid, einem kurz wirksamen Cholinesterasehemmer, ist dann sinnvoll, wenn ein klares Zielsymptom besteht und damit die zu erwartende Verbesserung durch die Gabe von Edrophoniumchlorid beobachtet werden kann. Die Substanz wird zunächst in einer Testdosis von 2 mg langsam intravenös verabreicht und die Symptomatik über ca. 1 min beobachtet. Wenn keine Wirkung zu erkennen ist, kann abermals eine Dosis von 3 mg und gegebenenfalls eine dritte Dosis von 5 mg verabreicht werden. Die Wirkdauer von Edrophoniumchlorid sollte maximal einige Minuten anhalten. Der Test muss aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen (Bradykardie, Hypotonie, Bronchokonstriktion) unter Atropin-Bereitschaft durchgeführt werden. In der Praxis berichten die Patienten häufig über die Nebenwirkung des „Darmgrimmens“. Als wesentlichste Kontraindikationen sind eine Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und Asthma bronchiale zu nennen. Eine Alternative zum Edrophoniumchlorid-Test ist die Beobachtung der Wirkung einer oralen Dosis von Pyridostigmin. Der Edrophoniumchlorid-Test ist weder absolut spezifisch (Spezifität um 0,9) noch absolut sensitiv (Sensitivität zwischen 0,8 und 0,97) [5, 23].

Elektrophysiologie

Bei der repetitiven Nervenstimulation wird eine niederfrequente (3 Hz) supramaximale Serienreizung des N. accessorius oder des N. facialis vorgenommen und die Summenpotenzialamplitude des jeweiligen Muskels (M. trapezius oder M. nasalis) gemessen. Die Amplitude der 5. Antwort wird mit jener der ersten Antwort verglichen. Ein Abfall (Dekrement) von mehr als 10 % gilt als pathologisch. Die repetitive Stimulation ist bei etwa 20 % der Patienten mit okulä-

Tabelle 2: Myasthenie-Score, modifiziert nach Besinger u. Toyka [21, 22]. Für jedes Test-Item werden mit zunehmender Symptomatik bis zu 3 Punkte vergeben. Der Score errechnet sich aus der Summe der Punkte, dividiert durch die Anzahl der Testgrößen.

Test-Items	keine = 0	leicht = 1	mittel = 2	schwer = 3
Armhalteversuch (90°, stehend/sitzend, dominanter Arm)	> 180 s	61–180 s	11–60 s	0–10 s
Beinhalteversuch (45°, Rückenlage)	> 45 s	31–45 s	6–30 s	0–5 s
Kopfhalteversuch (45°, liegend)	> 90 s	31–90 s	6–30 s	0–5 s
Vitalkapazität (L) Frauen/Männer	> 3,0 L/> 4,0 L	> 2,0–3,0 L/> 2,5–4,0 L	> 1,2–2,0 L/> 1,5–2,5 L	< 1,2 L/< 1,5 L
Kauen/Schlucken	normal	leichte Störungen bei festen Speisen	nur Flüssigkeiten oder breiig	Magensonde
Gesichtsmuskulatur (Lidschluss)	normal kräftiger Lidschluss	leichte Schwäche beim vollständigen Lidschluss	unvollständiger Lidschluss	kein mimischer Ausdruck
Doppelbilder (Blick zur Seite)	> 60 s	11–60 s	1–10 s	spontan
Ptose (Blick nach oben)	> 60 s	11–60 s	1–10 s	spontan

Tabelle 3: Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis (MGFA-Klassifikation 2000)

Kategorie	Bemerkung
Klasse I	Okuläre Myasthenie beschränkt auf äußere Augenmuskeln und ggf. den Lidschluss
Klasse II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, ggf. einschließlich der Augenmuskeln
IIa	Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
IIb	Besondere Beteiligung der oropharyngealen und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
Klasse III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie
IIIa	Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
IIIb	Besondere Beteiligung der oropharyngealen und/oder der Atemmuskulatur; geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
Klasse IV	Schwere generalisierte Myasthenie
IVa	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
IVb	Besondere Beteiligung der oropharyngealen und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
Klasse V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung, abgesehen von einer postoperativen Nachbehandlung; Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit entspricht der Klasse IVb

rer Myasthenie positiv und in etwa 80 % der generalisierten Fälle. Die Einzelfaser-Elektromyographie gilt zwar als höchst sensitiv, wird aber aufgrund des hohen Zeitaufwandes und der benötigten Expertise nur selten routinemäßig zur Myasthenie-Diagnostik eingesetzt. Die konventionelle Elektromyographie hat keinen Stellenwert in der Myasthenie-Diagnostik [3, 5, 20].

Antikörperdiagnostik

Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor (AChR-Ak) finden sich bei 80–90 % der Patienten mit generalisierter Myasthenie, aber nur bei 50 % der okulären Myasthenie-Patienten [24]. Thymom-assoziierte Myasthenien weisen fast immer positive AChR-Antikörperspiegel auf [3, 5, 20]. Bei 66 % der Patienten, die mit dem herkömmlichen RIA-Test AChR-Ak-negativ erschienen (und auch Anti-MuSK negativ waren), konnten mit einem sensitiveren Fluoreszenz-Immuntest letztlich doch Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor nachgewiesen werden [25].

Prinzipiell dient der Nachweis von Antikörpern nicht nur zur Diagnostik der Erkrankung. Die absolute Höhe der Antikör-

per-Titer korreliert zwar nicht mit dem Schweregrad der Symptomatik im interindividuellen Vergleich. Bei manchen Patienten korreliert aber der Antikörperspiegel im individuellen Verlauf mit dem Schweregrad der Symptomatik, allerdings ist dies nicht zwingend der Fall. Die Zweckmäßigkeit wiederholter Antikörperbestimmungen im Sinne einer Verlaufskontrolle wird daher kontrovers beurteilt. Antikörper gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK), ein Protein, das mit dem Acetylcholin-Rezeptor assoziiert ist, finden sich in 20–40 % der AChR-Ak-negativen Patienten. Nach bisherigen Berichten dürften MuSK-Ak-positive Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation der Myasthenie-Patienten häufiger weiblichen Geschlechts sein, eher jünger sein und häufiger unter einer schwereren bulbären/generalisierten Symptomatik leiden [26–28]. AChR-Ak-negative Patienten sollten nach Möglichkeit auf anti-MuSK-Antikörper getestet werden.

Im Rahmen der Myasthenie wurden zusätzlich zu den beschriebenen Antikörpern noch weitere gefunden, deren pathogenetische Bedeutung zwar noch unklar ist, die aber diagnostisch hilfreich sein können. So finden sich z. B. mitunter Antikörper gegen Titin, ein intrazelluläres strukturelles Muskel-

Tabelle 4: Differenzialdiagnose der Myasthenia gravis

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
Lambert-Eaton-Syndrom	Präsynaptische Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung (in 50 % paraneoplastischer Genese) 10× seltener als Myasthenia gravis Diagnostik: Dekrement in der 3-Hz-Serienreizung; nach maximaler Willkürinnervation über 10 sec Inkrement (> 100 %); in 80–90 % positive Auto-Antikörper gegen Kalziumkanäle vom P/Q-Typ („Voltage-gated calcium channels“ [VGCC]) Typischerweise autonome Symptomatik (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, erektile Dysfunktion)
Erkrankungen mit Beteiligung des Hirnstamms	z. B. bei Hirnstammsult, Blutung, Entzündung, MS Diagnostik: MRT, Lumbalpunktion
Myopathien	
Polyomyositis, Dermatomyositis	Nichtfluktuierende Schwäche, extraokuläre Muskulatur nicht betroffen. Erhöhte Muskelenzyme, häufig Schmerzen und/oder Schwellung. Diagnostik: Haut-, Muskelbiopsie, EMG, evtl. MRT der betroffenen Muskulatur
Okuläre Myositis	Bewegungsschmerz, Augenschwellung Diagnostik: Orbita-CT, Orbita-Sonographie
Entzündliche Erkrankungen der Hirnnerven/Nervenwurzeln	
Guillain-Barré-Syndrom	Rasch aufsteigende Paresen und Dysästhesien
Miller-Fisher-Syndrom	Akute Ataxie, Okulomotorikstörungen, faziale Parese, Reflexverlust
Hirnnerven-Neuritis	Motorische und sensible Hirnnervenbeteiligung, Pupillenstörungen
Mitochondriale Myopathien	Erwachsene: Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie Symmetrische Befunde ohne Fluktuationen Retinopathie beim Kearns-Sayre-Syndrom (Kinder) Diagnostik: Muskelbiopsie („Ragged Red Fibers“)
Endokrine Orbitopathie	Diagnostik: Schilddrüsenparameter, Orbita-CT (verdickte Augenmuskeln)
Medikamenteninduzierte myasthene Syndrome	Medikamentenanamnese: z. B. D-Penicillamin, Chloroquin Myasthene Symptomatik reversibel nach Absetzen der Medikamente
Bulbäre Form der ALS	Paresen der kaudalen Hirnnerven (progressive Bulbärparalyse), Augenmuskeln nur sehr selten betroffen, keine Krankheitsphasen mit teilweiser oder kompletter Symptomremission Diagnostik: EMG
Botulismus, Überdosierung von therapeutischem Botulinumtoxin	Anamnese: Therapeutische Anwendung von Botulinumtoxin? Aufnahme des Toxins durch kontaminierte Nahrungsmittel (Konserven, Hausgeräuchertes, Honig)? Weitere Erkrankte im Umfeld? Infizierte Weichteilwunden (z. B. bei i.v. Drogenabusus)? Typischerweise ausgeprägte autonome Symptomatik (Pupillenstarre, Obstipation)

protein, welches bei jüngeren Patienten eine starke Assoziation mit Thymomen aufweist [29].

Bildgebung

Die Bildgebung dient in erster Linie dem Nachweis einer Thymuspathologie. Die Abgrenzung eines vergrößerten Thymus von der Involution ist sowohl mit der MRT als auch mit dem CT verlässlich möglich, die MRT jedoch ist zur Beurteilung der normalen Thymusstruktur besser geeignet. Beide Untersuchungen sollten zur Erfassung von Thymomen mit Kontrastmittel durchgeführt werden [30].

Dokumentation des klinischen Verlaufs

Zur Dokumentation des klinischen Verlaufs empfiehlt es sich, klinisch erprobte und standardisierte myastheniespezifische Skalen anzuwenden. Der Myasthenie-Scores nach Besinger et al. bietet einen guten Überblick über die aktuelle Kraftsituation verschiedener Muskelfunktionsgruppen [20, 21] (Tab. 2). Um eine Vergleichbarkeit der Scores im Verlauf zu erzielen, sollte die Symptomatik jeweils zum selben Zeitpunkt nach der Einnahme von Acetylcholinesterasehemmern evaluiert werden. Ein Fragebogen zur myastheniespezifischen Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL-Score) wurde entwickelt und zeigt gut die funktionellen Beeinträchtigungen der Patienten auf [31].

Von der amerikanischen Myasthenie-Gesellschaft (MGFA) wurde eine Skala zur Erfassung des Myasthenie-Schweregrades entwickelt, die die früher verwendete Osserman-Skala weitgehend ersetzt hat [22] (Tab. 3).

■ Thymome und andere assoziierte Erkrankungen

Bei Thymomen (sie können bei etwa 15 % der Patienten mit einer Myasthenia gravis diagnostiziert werden) handelt es sich um meist benigne, abgekapselte oder infiltrativ wachsende Tumoren mit guter Prognose, die die Fähigkeit zur Lymphozytenreifung beibehalten haben. Histologisch bestehen Thymome aus kortikalen oder medullären thymischen (antigenpräsentierenden) Epithelzellen (der neoplastischen Komponente) und zahlreichen (wahrscheinlich nicht neoplastischen) Lymphozyten. Nach der zellulären WHO-Klassifikation werden sie in hochdifferenzierte Tumoren – Typ A (medullär), Typ B (kortikal) oder Typ AB (Mischtumoren) – und in die selteneren, nicht metastasierenden Thymuskarzinome eingeteilt. Die höchste Assoziation zur Myasthenia gravis weisen die kortikalen Tumoren auf. Das Staging erfolgt nach dem Ausmaß der Invasivität nach Masaoka und ist der beste Indikator für die Überlebensrate, die im Stadium I (abgekapselter Tumor) nach 20 Jahren um 90 % beträgt [6, 7, 32, 33].

Neben einer Myasthenie finden sich bei ca. 10 % der Erkrankten (vor allem bei der Frühmanifestation) andere Autoimmunerkrankungen. An führender Stelle steht hier die Thyreoiditis, die meist mit einer Schilddrüsen-Überfunktion vergesellschaftet ist. Häufig findet sich auch eine rheumatoide Arthritis. Fallberichte zahlreicher anderer komorbider Autoimmunerkrankungen sind dokumentiert [3, 5, 20].

■ Myasthenie und Schwangerschaft

Das Thema Schwangerschaft ist im Rahmen der Myastheniebehandlung von großer Relevanz, weil sich ein beträchtlicher Teil der Patientinnen im gebärfähigen Alter befindet. Prinzipiell ist anzustreben, dass sowohl die gynäkologische Betreuung während der Schwangerschaft als auch die Entbindung an einer Klinik mit entsprechender Erfahrung und Möglichkeit zur interdisziplinären Kooperation sowie angeschlossener neonatologischer Abteilung erfolgen sollten. Der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Myasthenie kann sehr unterschiedlich sein [5, 34–36]. Ein Viertel der Patientinnen erfährt Verschlechterungen – besonders in der Frühschwangerschaft oder nach der Entbindung. Bei anderen Patientinnen bessert sich die Symptomatik in der Schwangerschaft; bei einem Großteil tritt keine Veränderung ein. Umgekehrt scheint die Myasthenia gravis selbst keinen negativen Einfluss auf die Schwangerschaft zu haben, zumindest ist die Abortrate nicht merklich erhöht. Eine vaginale Entbindung ist, da der Uterus von der Erkrankung nicht betroffen ist, prinzipiell möglich, durch die potenzielle Schwäche der Bauchmuskulatur wird aber oft eine Sectio vorgezogen. Allerdings existieren auch Berichte über erhöhte Geburtskomplikationsraten bei Patientinnen mit Myasthenie [37]. Die Entscheidung für oder gegen einen geplanten Kaiserschnitt richtet sich nach vielen Faktoren (Schweregrad der Erkrankung, Verlauf der Schwangerschaft, Wunsch seitens der Mutter etc.) und muss im Einzelfall gemeinsam mit der gynäkologischen Abteilung und unter Einbezug eines erfahrenen Anästhesisten getroffen werden.

Während der Schwangerschaft kann Pyridostigmin in oraler Form, möglichst niedrig dosiert, eingenommen werden. Intravenöse Acetylcholinesterasehemmer können jedoch Uteruskontraktionen auslösen und müssen daher, sofern ihr Einsatz klinisch unabdingbar ist, mit einer gleichzeitigen Tokolyse verabreicht werden.

Für Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid, Methotrexat und Tacrolimus besteht in der Literatur weitgehende Einigkeit dahingehend, dass sie in der Schwangerschaft kontraindiziert sind. Das teratogene Potenzial von Kortikosteroiden und von Azathioprin wird uneinheitlich bewertet [38–40]. So wird beispielsweise von manchen Autoren die Gabe von Azathioprin in der Schwangerschaft als relativ unbedenklich angesehen [41]. Andererseits wird seitens des Herstellers für Azathioprin eine Empfängnisverhütung sowohl für Frauen als auch Männer bis zu 6 Monate nach Beendigung der Therapie empfohlen. Prinzipiell besteht die Empfehlung, Steroide und Azathioprin in der Schwangerschaft zu vermeiden. Dennoch ist es in der klinischen Praxis manchmal unumgänglich, diese Substanzen weiterzugeben. Wenn im Einzelfall aus zwingenden klinischen Gründen von den allgemeinen Empfehlungen abwei-

chende Entscheidungen getroffen werden müssen, so wird empfohlen, – nach entsprechender Aufklärung der Patientin und Einholung deren Einverständnisses – die Rationale für eine individuelle Therapieentscheidung schriftlich zu dokumentieren.

Zur Behandlung von Krisensituationen können auch in der Schwangerschaft Immunglobuline verabreicht werden, ebenso wie Plasmapheresen, die aufgrund ihrer im Vergleich zu Immunglobulinen generell höheren Nebenwirkungsrate aber in der Schwangerschaft wohl nur zweite Wahl sind. Da sowohl Pyridostigmin als auch Steroide und Azathioprin in die Muttermilch übergehen, raten die meisten Autoren bei Einnahme dieser Medikamente vom Stillen ab [34–36].

Bei ca. 15 % der Neugeborenen kann es (unabhängig vom klinischen Zustand und Antikörperstatus der Mutter) durch den Übertritt mütterlicher Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper in den kindlichen Kreislauf zu einer transitorischen neonatalen Myasthenie kommen, die mit schlaffem Muskeltonus und Trinkschwäche einhergeht, jedoch binnen weniger Wochen spontan remittiert. Mit einer späteren Myasthenie beim Kind muss nicht gerechnet werden. In sehr seltenen Fällen werden Kinder von myastheniekranken Müttern mit einer Arthrogryposis multiplex, einem schweren Missbildungssyndrom, geboren. Verantwortlich für dieses Syndrom dürften Antikörper gegen die fetale Form des Acetylcholin-Rezeptors sein [42].

■ Therapie

Die Therapie der Myasthenia gravis ruht auf mehreren Säulen. Einerseits kann eine rein symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern erfolgen, andererseits eine immunsuppressive oder -modulatorische Therapie. Als dritte Säule gilt die chirurgische Thymektomie, der immunmodulatorische Eigenschaften zugesprochen werden.

Prinzipiell empfiehlt sich ein Stufenschema, wobei die Wahl der Therapeutika (im individuellen Fall unter Berücksichtigung ihres Nebenwirkungspotenzials) vom Schweregrad der klinischen Symptomatik geleitet wird. In der Regel wird man bei milden Verläufen (insbesondere bei rein okulären Formen) versuchen, mit Acetylcholinesterasehemmern das Auslangen zu finden. Bei schwereren Verläufen werden Steroide eingesetzt. Manche Autoren plädieren für einen frühzeitigen Einsatz von Immunsuppressiva, um die Progression von einer okulären Myasthenie zu einer generalisierten Form zu verhindern. Wenn im nächsten Schritt eine Eskalation notwendig sein sollte oder Steroide eingespart werden sollen, können Azathioprin und sekundär andere Immunsuppressiva zum Einsatz kommen. In den Therapierichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) werden Glukokortikosteroide und Azathioprin als Immunsuppressiva der 1. Wahl bei der Myasthenie genannt; als Alternativen (bei Versagen oder Unwirksamkeit der Standardtherapie) können (trotz der limitierten Datenlage aus randomisierten Studien) Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid, Methotrexat und Tacrolimus erwogen werden (www.dgn.org). Eine Thymektomie sollte vor allem bei jungen Patienten mit lymphofollikulärer Thymushyperplasie und bei Thymomen

früh im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. Zur Behandlung der myasthenen Krisen werden Plasmapheresen und intravenöse Immunglobuline eingesetzt [1, 3, 5, 18–20, 43–45].

Acetylcholinesterasehemmer

Acetylcholinesterasehemmer verzögern den Abbau von Acetylcholin und erhöhen damit die Verfügbarkeit dieses Neurotransmitters an der neuromuskulären Endplatte. Die Indikation besteht in der symptomatischen Linderung der myasthenen Beschwerden. Viele Patienten mit milder Symptomatik finden mit einer Monotherapie mit Acetylcholinesterasehemmern ihr Auslangen. Bei manchen Patienten sprechen allerdings okuläre Symptome, insbesondere Doppelbilder, nur unvollständig auf eine solche Therapie an.

In Österreich wird hauptsächlich Pyridostigmin als oral und parenteral (intravenös) verfügbarer Acetylcholinesterasehemmer eingesetzt. Die Wirkung setzt beim oralen Präparat etwa 30 min nach der Einnahme ein und hält für ca. 4 Stunden an, woraus sich das sinnvolle Dosierungsintervall von 3–4 Stunden ergibt (aus dem Ausland kann auch eine retardierte Formulierung bezogen werden, mit entsprechenden Vorteilen auf die Einnahmeintervalle). Die Einzeldosis sollte 90 mg nur in begründeten Einzelfällen überschreiten. Als maximale Tagesdosis wird von den meisten Autoren 360–420 mg angegeben. Erfahrungsgemäß werden in Einzelfällen auch deutlich höhere Tagesdosen gut toleriert, allerdings wird die Sinnhaftigkeit von Tagesdosen > 600 mg von manchen Experten bezweifelt. Bei höheren Dosen besteht zudem die Gefahr cholinergischer Nebenwirkungen bis hin zur cholinergen Krise. Die orale Bioverfügbarkeit dieser Substanz ist gering, sodass beim Wechsel zwischen der oralen und intravenösen Darreichungsform ein Umrechnungsfaktor von 30 gilt. Intravenös wird die Substanz mit Perfusor in einer Dosierung von bis zu 1,5 mg pro Stunde zur Therapie der myasthenen Krise verabreicht. Als Alternative zu Pyridostigmin kann auch Neostigmin eingesetzt werden mit einer kürzeren Halbwertszeit als Pyridostigmin.

Pyridostigmin wird in der Regel gut toleriert. Die wichtigsten Nebenwirkungen erklären sich durch die Stimulierung der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren des autonomen Nervensystems (Bronchialsekretion, Speichelfluss, Übelkeit, Diarrhö). Meist handelt es sich um milde Begleiterscheinungen, die durch die muskarinrezeptorblockierende Wirkung von Belladonna-Präparaten neutralisiert werden können. Zu den potenziell gefährlichen muskarinergen Nebenwirkungen zählen Asthmaattacken, Bradykardien, Blutdruckabfall und Magenulzera. Als Kontraindikationen gelten mechanische Darm- und Harnwegsobstruktionen, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis reduziert werden.

Bei Überdosierung kann es zu einer cholinergen Krise kommen. Die Symptome der cholinergen Krise bestehen in Miosis, Erbrechen Diarrhö, Bauchkrämpfen, Bronchialsekretion und Bronchokonstriktion mit asthmatischen Beschwerden, Hyperhidrose und vermehrtem Speichelfluss. Aufgrund der Desensitivierung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren kommt weiters eine Muskelschwäche hinzu, gleichzeitig bestehen Faszikulationen.

Obwohl Pyridostigmin bei regulärer Dosierung die Blut-Hirn-Schranke nicht in nennenswertem Ausmaß passiert, treten im Rahmen der cholinergen Krise auch zentralnervöse Nebenwirkungen wie Unruhe und Verwirrtheit auf. Zur Therapie der cholinergen Krise kann Atropin-Sulfat (0,5–2,0 mg sehr langsam i.v., eventuell neuerlich nach 2–4 Stunden) eingesetzt werden.

Glukokortikoide

Steroide werden als „First-line“-Substanzen zur Immunsuppression eingesetzt, wenn mit Acetylcholinesterasehemmern alleine kein ausreichender therapeutischer Effekt erzielt werden kann [3, 18, 20, 43, 46]. Steroide modulieren auf vermutlich vielfältige, komplexe und nicht gänzlich aufgeklärte Weise das Immunsystem. Sie führen bei entsprechender Dosierung in der Regel ab etwa 2 Wochen zu einer deutlichen Besserung der myasthenen Symptome mit sehr hoher Ansprechrate. Die Ursache der gefürchteten initialen Verschlechterung der Muskelkraft nach 5–10 Tagen bei hoher Kortison-Anfangsdosis ist nicht klar, dürfte aber auf immunologischen Mechanismen beruhen.

Zwei Schemata der Steroidtherapie sind gebräuchlich. Es besteht entweder die Möglichkeit, von Beginn an eine hochdosierte Therapie (1–1,5 mg pro kg Körpergewicht [KG] Prednisolon täglich) zu verabreichen, was den Vorteil eines raschen Wirkeintritts, aber auch die erhöhte Gefahr einer initialen Verschlechterung der Symptomatik mit sich bringt. Eine rasche Aufdosierung von Steroiden muss daher unter stationärer Observanz durchgeführt werden. Nach klinischer Stabilisierung kann die Steroiddosis langsam – meist über Monate – reduziert werden und so die minimal notwendige Erhaltungsdosis empirisch ermittelt werden. Dabei empfiehlt sich eine schrittweise Reduktion der Dosis um maximal 20 % in etwa 4-wöchigen Abständen. Häufig wird im Zuge der sukzessiven Dosisreduktion zur Minimierung von Nebenwirkungen eine Therapie an alternierenden Tagen gegeben.

Alternativ kann eine langsam einschleichende Dosierung der Steroidtherapie gewählt werden (z. B. Beginn mit 5–20 mg Tagesdosis und Steigerung um 5 mg pro Woche) bis zum Eintreten einer Remission.

Der limitierende Faktor einer längerfristigen Steroidtherapie sind die vielfältigen, zum Teil schwerwiegenden Steroid-Nebenwirkungen. Hierzu zählen Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Hypertonie, Wassereinlagerung, cushingoides Fettverteilung, Muskelatrophie, Wundheilungsstörungen, Dehnungstreifen, Steroidakne, Blutungsneigung (Haut und Schleimhäute), Magenulzera, Glaukom, Katarakt, Hypokaliämie, Störungen des Sexualhormonhaushalts mit Amenorrhö, erhöhte Infektgefahr, Störungen des Blutbilds (Leukozytose, Lymphopenie, Polyglobulie, Eosinophilie, Thrombozytose) und Diabetes mellitus. Darüber hinaus kann es auch zu psychiatrischen Nebenwirkungen (Euphorie, Depression bis hin zu psychotischen Zustandsbildern) kommen.

Nach Beginn einer Steroidtherapie sollten regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker) sowie klinische Kontrollen (inklusive Blutdruckmessungen und ophthalmologischen Untersuchungen) zur frühzeitigen Er-

kennung der genannten Nebenwirkungen erfolgen. Weiters sollten zu Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Intervallen die Knochendichte und damit das Osteoporoserisiko bestimmt werden. Zur Ulkusprophylaxe wird üblicherweise ein Magenschutzpräparat verordnet, ferner empfiehlt sich eine Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium 1000 mg/die und Vitamin D₃ 800 IE pro Tag. Bei längerfristiger Kortisontherapie (über mehrere Monate) muss gegebenenfalls eine Bisphosphonat-Therapie angedacht werden.

Azathioprin

Azathioprin ist ein Purinanalogen und hemmt nach Umbau zur biologisch aktiven Substanz die Nukleinsäuresynthese in proliferierenden T- und B-Lymphozyten.

Diese Substanz wird nach Kortison am häufigsten zur immunsuppressiven Therapie der Myasthenie eingesetzt. Primäres Ziel ist es, die Kortisondosis reduzieren zu können [3, 18, 20, 43, 47]. Der steroidsparende Effekt von Azathioprin konnte in mehreren doppelblinden Studien bestätigt werden [47–49]. Zu beachten ist jedoch, dass der Effekt von Azathioprin frühestens nach 3–6 Monaten eintritt (das Wirkungsmaximum wird oft erst nach einem Jahr erreicht), sodass in der Übergangsphase häufig nicht auf Steroide verzichtet werden kann.

In den ersten Behandlungstagen sollte aufgrund der Gefahr einer idiosynkratischen Reaktion und der potenziell starken Knochenmarksdepression (insbesondere bei Fehlen des abbauenden Enzyms Thiopurin-Methyltransferase [TMPT]) eine niedrige Anfangsdosis (50 mg abends) gewählt werden. In den Folgewochen kann bei guter Verträglichkeit auf 2–3 mg/kg KG (max. 200 mg/Tag aufgeteilt auf 2–3 Einzeldosen) aufdosiert werden. Die weitere Titrierung der Dosis erfolgt in der Regel über die absoluten Lymphozytenzahlen, wobei die Werte nach Meinung mancher zwischen 500 und 900/μl liegen sollten [39], nach Meinung anderer Werte zwischen 800 und 1000/μl angestrebt werden [5]. Bei Leukozytenzahlen < 2500/μl (ohne Kortison) ist ein vorübergehendes Absetzen von Azathioprin notwendig. Die Medikation sollte zumindest für 2–3 Jahre beibehalten werden. Eine Reduktion muss (aufgrund der Gefahr eines Rebounds bei abrupter Beendigung) langsam ausschleichend über ein Jahr erfolgen.

Obwohl die Substanz meist sehr gut vertragen wird, entwickeln etwa 10 % der Patienten eine idiosynkratische Reaktion mit Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Eine schwere Knochenmarksdepression mit Leukopenie und Thrombozytopenie ist dosisabhängig und kann auch noch spät im Therapieverlauf auftreten, wobei Patienten mit niedriger oder fehlender TMPT-Aktivität besonders gefährdet sind. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Pankreatitis, Hepatopathie (Anstieg der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und von Bilirubin) sowie opportunistische Infektionen. Das Risiko für Malignome wird zumindest in den ersten 10 Jahren der Therapie als gering eingeschätzt. Relevante Wechselwirkungen bestehen mit Allopurinol, da dieses Medikament den Abbau von Azathioprin hemmt und es somit zu einer schweren Myelodepression kommen kann. Allopurinol darf daher nicht gleichzeitig mit Azathioprin verabreicht werden. Eine Knochen-

marksdepression wurde auch bei gleichzeitiger Medikation mit ACE-Hemmern berichtet.

Zur Überwachung der Therapie müssen regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden (z. B. wöchentlich im ersten Monat, 14-tägig für 2 weitere Monate und danach monatlich). Aufgrund der potenziellen Teratogenität wird sowohl für Frauen als auch Männer eine Empfängnisverhütung bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie empfohlen.

Mycophenolatmofetil

Diese Substanz wird im Körper in den aktiven Metaboliten Mycophenolsäure umgewandelt, die in den Guanosinstoffwechsel eingreift und dabei vor allem die Proliferation von Lymphozyten hemmt [43]. Mycophenolatmofetil wird erfolgreich in der Transplantationsmedizin (Vermeidung von Transplantatabstoßungen) eingesetzt. Trotz guter klinischer Erfahrungen in der „Off-label“-Verwendung bei Myasthenie-Patienten und positiven Ergebnissen in kleineren Studien konnte der steroidsparende Effekt von Mycophenolatmofetil in 2 rezenten randomisierten Studien nicht bestätigt werden [50–53]. Obwohl eine endgültige Bewertung des klinischen Stellenwerts von Mycophenolatmofetil in der Myastheniebehandlung ist noch ausständig ist, gilt diese Substanz in vielen Behandlungszentren weiterhin als interessante Behandlungsoption [20].

Die wesentlichsten Nebenwirkungen dieser meist sehr gut vertragenen Substanz sind gastrointestinaler Natur (Übelkeit und Erbrechen). In seltenen Fällen kann es auch unter Mycophenolatmofetil zu Leukopenien und opportunistischen Infektionen kommen. Das Malignomrisiko wird als gering eingeschätzt. Die übliche Dosierung beträgt 2 g/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Der Wirkungseintritt dürfte frühestens nach etwa 2–4 Monaten erfolgen. Zu Beginn der Therapie sollten im ersten Monat wöchentliche Blutbildkontrollen durchgeführt werden, danach 14-tätig (für 2 weitere Monate) und in der Folge (während des gesamten ersten Behandlungsjahres) einmal pro Monat. Eine effektive Kontrazeption sollte eingehalten werden.

Andere Immunsuppressiva

Bei Therapieversagen von Steroiden, Azathioprin oder Mycophenolatmofetil oder bei inakzeptablen Nebenwirkungen stehen weitere Substanzen zur Immunsuppression zur Verfügung. Eine Therapie mit Ciclosporin A, welches vor allem die T-Zell-Wirkung hemmt, gilt als sehr effektiv. Obwohl die Wirksamkeit dieser Substanz für die Myasthenie in Studien mit Klasse-I-Evidenz belegt ist, verhindern die potenziellen Nebenwirkungen (z. B. Nephrotoxizität) und die zahlreichen Medikamenteninteraktionen einen breiteren Einsatz [20, 43, 47, 54]. Eine Therapie mit dem alkylierenden Chemotherapeutikum Cyclophosphamid wird meist als monatliche intravenöse Pulstherapie in der Größenordnung von 500 mg/m² Körperoberfläche für etwa 6 Monate durchgeführt [55]. Die potenziellen Gefahren dieser Therapie sind allerdings erheblich, sodass auch hier eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen muss.

Andere Substanzen, die in Einzelfällen eine „Off-label“-Anwendung finden, sind Methotrexat und Tacrolimus [43]. Eine

vielpersprechende neue Substanz ist der gegen B-Zellen gerichtete monoklonale Anti-CD-20-Antikörper Rituximab [43, 56]. Unklar ist aber noch, wie häufig und relevant die Nebenwirkungen (z. B. progressive multifokale Leukenzephalopathie) zu bewerten sind.

Plasmapherese

Plasmaaustauschbehandlungen (Plasmapheresen) werden zur Therapie myasthener Krisen eingesetzt, generell bei therapieresistenten Situationen, zur Stabilisierung der klinischen Situation vor einer geplanten Thymektomie und mitunter auch vor Beginn einer hochdosierten Steroidtherapie bei kritischen Patienten. Die Behandlung gilt als sehr effektiv; dies konnte auch in randomisierten Studien bestätigt werden [5, 57, 58]. Die Methode beruht auf der Entfernung von zirkulierenden Immunglobulinen und anderen nicht zellulären Bestandteilen des Immunsystems (z. B. Zytokine) aus dem Blutplasma. Die Behandlung wird in der Regel an alternierenden Tagen (mindestens 3×) durchgeführt, bei klinischer Notwendigkeit auch in höherer Anzahl (bis zu 8×). Nach mehreren Wochen kann es zu einem Nachlassen der Wirkung bzw. einem Rebound-Effekt kommen. Die Rate an schweren Nebenwirkungen (Gerinnungsprobleme, hämodynamische Komplikationen, Asystolie) wird mit etwa 1 % angesetzt. Manche Patienten, die auf andere Methoden der Immunsuppression nicht ansprechen, können nur durch regelmäßig wiederholte Plasmapheresen in Remission gehalten werden. In diesen Fällen wird vielfach auf die schonendere Immunadsorption zurückgegriffen, bei der selektiv nur Immunglobuline und -komplexe aus dem Plasma filtriert werden [59].

Intravenöse Immunglobuline

Zur Behandlung der myasthenen Krise können alternativ zur Plasmapherese auch Immunglobuline eingesetzt werden. Die gleichwertige Wirksamkeit beider Methoden konnte in einem Cochrane-Review bestätigt werden [57, 60]. Von den meisten Experten wird bei sehr schweren Krisen dennoch eher der Plasmapherese der Vorzug gegeben, zumal im Anschluss an eine Plasmapherese bei fehlender Stabilisierung noch die Möglichkeit besteht, nachfolgend mit Immunglobulinen zu behandeln. Die Dosierung der Immunglobuline beträgt 1–2 g/kg KG über 2–5 Tage verteilt. Inwieweit eine geringere Dosis (1 mg/kg KG) ausreicht, muss im Einzelfall empirisch ermittelt werden. Immunglobuline können auch in der Schwangerschaft verabreicht werden. Bei manchen therapieresistenten Patienten werden Immunglobuline auch geplant periodisch eingesetzt, die Wirkungsdauer einer Behandlungsserie ist aber üblicherweise auf wenige Wochen bis Monate beschränkt. Im Vergleich zu Plasmapheresen ist die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen mit weniger Nebenwirkungen vergesellschaftet.

Thymektomie

Die Rationale einer Thymektomie besteht aus immunologischer Sicht in einer Entfernung des aktiven, T-Lymphozyten schulenden Immungewebes, womit der Verlauf der Erkrankung günstig beeinflusst werden kann [3, 45, 61]. Die Thymektomie gehört zum festen Bestandteil der Therapie der Myasthenia gravis, unterstützt durch jahrelange klinische Erfahrungen und Klasse-2-Metaanalysen [62]. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt eine postoperative Verbesserung ihrer

myasthenen Schwäche, bei anderen Patienten wird der Erfolg oft erst mit Verzögerung von Jahren evident. Mit Interesse werden derzeit die Ergebnisse einer großen Multicenter-Studie zur Effektivität der Thymektomie bei Myasthenie-Patienten erwartet, die 2010 beendet werden soll.

Eine klare Indikation für eine Thymektomie ist bei allen Patienten mit Nachweis eines Thymoms (unabhängig vom klinischen Schweregrad der Myasthenie) gegeben. Darüber hinaus dürften Patienten mit lymphofollikulärer Hyperplasie, einem Alter < 50 Jahren und einer frühen Operation (innerhalb von 1–2 Jahren nach Erkrankungsbeginn) in besonders hohem Ausmaß von einer Thymektomie profitieren. Allerdings schließt eine präoperativ unauffällige Thymusbildgebung das Vorliegen einer lymphofollikulären Hyperplasie nicht aus (diese bestätigt sich oftmals erst histologisch), was den Stellenwert der Klinik in der Indikationsstellung für eine Thymektomie untermauert. Faktoren, die gegen eine Thymektomie sprechen, sind der fehlende Nachweis einer Thymusvergrößerung bei zugleich sehr milder Klinik, Kinder vor der Pubertät, ein hohes Alter, eine rein okuläre Symptomatik, eine instabile Klinik oder ein schlechter Allgemeinzustand. Nach der aktuellen Datenlage profitieren Patienten mit nachgewiesenen MuSK-AK nicht sicher von einer Thymektomie, sodass sich viele Autoren bei diesen Patienten gegen eine Thymektomie aussprechen. Allerdings wird dies kontrovers diskutiert.

In jedem Fall sollte eine Thymektomie elektiv und in stabilem klinischem Zustand durchgeführt werden. Ein transsternaler Zugangsweg scheint einem transzervikalen hinsichtlich der Rezidivraten überlegen zu sein. Auch thorakoskopische Methoden sind mittlerweile etabliert. Ziel ist die möglichst vollständige Entfernung des Thymusgewebes inklusive eventueller ektooper Areale [3, 7, 20, 45, 61, 62].

■ Relevanz für die Praxis

Zentrales klinisches Charakteristikum der Myasthenia gravis ist die abnorme Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur infolge einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung. Der klinische Schweregrad und der Verlauf der Erkrankung zeigen eine hohe Variabilität; krisenhafte Verschlechterungen mit vital bedrohlichen bulbären Symptomen und Ateminsuffizienz sind nicht selten. Bei den meisten Patienten liegt eine Autoimmunpathogenese zugrunde. Polyklonale Autoantikörper gegen den postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptor oder assoziierte Proteine (wie die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase [MuSK]) führen zu einer Störung der neuromuskulären Übertragung. Bei fehlendem Antikörpernachweis spricht man von einer seronegativen Myasthenie.

Aufgrund der Verfügbarkeit immunsuppressiver Therapien und der Möglichkeit vorübergehender intensivmedizinischer Behandlungen ist die Mortalität der Myasthenia gravis in den vergangenen 50 Jahren konstant gesunken, sodass bei den meisten Patienten heutzutage von einer guten Langzeitprognose ausgegangen werden kann. In der Therapie der Myasthenia gravis wird meist ein Stufenschema gewählt, an dessen Beginn die symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern steht. In den

meisten Fällen ist eine längerfristige immunsuppressive oder -modulierende Therapie nötig. Hier kommen vor allem Glukokortikoide und/oder Azathioprin zum Einsatz, darüber hinaus mitunter auch Mycophenolatmofetil (letzteres in „Off-label“-Anwendung und in Kenntnis der widersprüchlichen Datenlage hinsichtlich seines steroidsparenden Effekts). Unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung kommen bei therapierefraktären Verlaufsformen Ciclosporin A oder Cyclophosphamid zum Einsatz, in Einzelfällen auch Methotrexat oder Tacrolimus. Eine klare Indikation für eine Thymektomie besteht bei Nachweis eines Thymoms (unabhängig vom klinischen Schweregrad der Myasthenie). Im Übrigen profitieren Patienten mit einer lymphohyperplastischen Hyperplasie in der präoperativen Bildgebung, einem Lebensalter < 50 Jahren und frühzeitiger Operation (binnen 1–2 Jahren nach Diagnosesicherung) vermutlich am deutlichsten von einer Thymektomie. Zur Behandlung der myasthenen Krisen stehen Plasmapherese und Immunglobuline zur Verfügung.

Literatur:

- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843–54.
- Lang B, Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 336–40.
- Meriglioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475–90.
- Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 797–804.
- Köhler W, Sieb J. Myasthenia gravis. UNI-MED Verlag, Bremen, 2008.
- Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002; 94: 624–32.
- Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2280–9.
- Tsinerling 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1109–12.
- Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurology* 2004; 17: 539–51.
- Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 17–20.
- Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12: 263–71.
- Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 492–6.
- Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 65: 928–30.
- Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991; 48: 733–9.
- Wöhrl G. Untersuchungen zur Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs während des Menstruationszyklus. Dissertation, Technische Universität Darmstadt, 2000.
- Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, Andreatta F, Simoncini D, Campanella A, Beghi E, Cornelio F. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 413–23.
- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 141–9.
- Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 535–41.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13: 691–9.
- Toyka K, Gold R, Hohlfield R, Melms R, Wiendl H, Löscher W, Fuhr P. Myasthenia gravis. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Thieme-Verlag, Stuttgart, 2008; 686–704.
- Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heining K, Hohlfield R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983; 33: 1316–21.
- Jaretski A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55: 16–23.
- Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003; 23: 83–8.
- Toyka KV, Heining K. [Acetylcholine receptor antibodies in the diagnosis of myasthenia gravis. Study of 406 confirmed cases]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 1435–9.
- Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, Beeson D, Willcox N, Vincent A. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131: 1940–52.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, Vincent A, Saruhan-Direskeneli G. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68: 609–11.
- Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, Scuderi F, Bartocci E. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 76–83.
- 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. *Nat Med* 2001; 7: 365–8.
- Voltz RD, Albrich WC, Nagele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, Gautel M, Thaler HT, Aarli J, Kirchner T, Hohlfield R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 1997; 49: 1454–7.
- Camera L, Brunetti A, Romano M, Larobina M, Marano I, Salvatore M. Morphological imaging of thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 (Suppl 2): 57–62.
- Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999; 52: 1487–9.
- Moran CA, Suster S. The World Health Organization (WHO) histologic classification of thymomas: a reanalysis. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 288–99.
- Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 542–54.
- Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; 52: 447–52.
- Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003; 61: 1362–6.
- Wen JC, Liu TC, Chen YH, Chen SF, Lin HC, Tsai WC. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 889–94.
- Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003; 61: 1362–6.
- Ostensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 382–90.
- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin O, Malm H, Reuvers-Lodewijks ME, Rost van Tonningen-van Driel MM, Arnon J, Ornoy A, Clementi M, Di Gianantonio E, Koren G, Braunstein R, Berkovitch M. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 696–701.
- Nørgård B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sørensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 827–34.
- Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol* 2007; 7: 405–11.
- Riemersma S, Vincent A, Beeson D, Newland C, Hawke S, Vernet-der Garabedian B, Eymard B, Newsom-Davis J. Association of arthrogryposis multiplex congenita with maternal antibodies inhibiting fetal acetylcholine receptor function. *J Clin Invest* 1996; 98: 2358–63.
- Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 317–27.
- Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol* 2009; 256: 1314–20.
- Sonett JR, Jaretski A 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 315–28.
- Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfield RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002828.
- Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005224.
- 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. Neurology* 1998; 50: 1778–83.
- Gajdos P, Elkharrat D, Chevret S, Raphael JC, Bolger F, Eymard B, Woimant F, Morcamp D, Tournilhac M, Dupuis M. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1157–63.
- Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open-label pilot study. *Neurology* 2001; 56: 97–9.
- Meriglioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, Rowin J, Tucker-Lipscomb B, Massey JM, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003; 61: 1438–40.
- Sanders DB. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 394–9.
- Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MHV, Melms A, Nicolle MW, Solomons N, Richman DP. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 400–6.
- Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *New Engl J Med* 1987; 316: 719–24.
- De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 31–6.
- Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, Juarez C, Gallardo E. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201–202: 90–4.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41: 789–96.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275.
- Haas M, Mayr N, Zeithofer J, Goldammer A, Derfler K. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption. *J Clin Apher* 2002; 17: 84–7.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002277.
- Jaretski A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 49–62.
- 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; 55: 7–15.

Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich

Jahrgang 1964, Medizinstudium in Wien, 3-jährige neuroimmunologische Forschungstätigkeit bei Prof. Lassmann in Wien, 1991 Turnusjahr in Südafrika, ab 1992 PhD in Neurophysiologie (University College London) und anschließend klinische Ausbildung am University Hospital Southampton, UK. Seit 1997 an der Universitätsklinik für Neurologie, Wien, seit 2001 habilitiert und seit 2002 Oberarzt an der Klinik. Leiter der Myasthenieambulanz der Klinik.

**Dr. med. Eva Assem-Hilger**

Geboren 1972. Studium der Medizin in Wien. Von 1998–2000 sowie 2002–2003 Assistenzärztin an der Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien; zwischenzeitlich wissenschaftliche Projektstätigkeit beim Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung. Seit 2003 an der Univ.-Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität, Wien. Facharztprüfung für Neurologie im Jahr 2008.

**Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:**

II. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

**Lecture Board:**

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold, Wien
Ao.Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Innsbruck
Ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Quasthoff, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

*Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten
finden Sie in Kürze unter:*

<http://www.meindfp.at>

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)