# 13 Myasthenia gravis und myasthene Syndrome

*Berit Jordan, Stephan Zierz*

## 13.1 Myasthenia gravis

### 13.1.1 Einleitung

Die ersten Mitteilungen über dieses Krankheitsbild stammen aus dem Beginn der Neuzeit von dem Oxforder Arzt Thomas Willis 1672 in seinem Werk „de anima brutorum quae hominis vitalis ac sensitive est, exercitations duae".

Wilhelm Erb erwähnte 1879 in Heidelberg eine besondere Form der Bulbärparalyse, die keinen typischen rasch progredienten Verlauf nahm. Goldflam berichtete dann 1893 in Warschau umfassend „über einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomenkomplex mit Beteiligung der Extremitäten"; er stellte die vorzeitige muskuläre Ermüdung als Charakteristikum dieser Erkrankung heraus. Jolly bestätigte 1895 nach indirekten elektrischen Reizungen der Muskulatur dieses Phänomen und wählte die Bezeichnung „myasthenische Reaktion"; er nannte das Krankheitsbild „Myasthenia gravis pseudoparalytica". Oppenheim beschrieb 1899 erstmals Tumore der Thymusdrüse in Autopsien betroffener Patienten.

Eher zufällig beobachtete Sauerbruch 1911 in Zürich die klinische Verbesserung einer Patientin, der im Rahmen der Thyreoidektomie die Thymusdrüse entfernt worden war. Sauerbruch führte 1912 die erste Thymektomie durch. Ein erster symptomatischer Therapieansatz gelang 1930 durch Harried Edgeworth durch Ephedrine aus einem chinesischen Kraut und 1934 durch Mary Walker, die Physostigmin erstmalig einsetzte. Der Nachweis des Azetylcholinrezeptor-Antikörpers gelang erst 1974 .

### 13.1.2 Epidemiologie, klinische Klassifikation

▶ **Prävalenz, Inzidenz.** In Abhängigkeit von der geografischen Lage beträgt die Prävalenz der Myasthenia gravis ca. 80–125 pro eine Million Einwohner bei einer jährlichen Inzidenz von 2–4 pro eine Million Einwohner. Etwa zwei Drittel der Myastheniepatienten erkranken in der 2. und 3. Lebensdekade, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer (Geschlechterverhältnis 2:1). Ein weiterer Erkrankungsgipfel zeigt sich in der 6. und 7. Lebensdekade, wobei vermehrt Männer betroffen sind und der Anteil der okulären Verlaufsform zunimmt.

▶ **Klassifikation nach Antikörpern.** Die Prävalenz der Myasthenie mit Antikörpern gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (im weiteren Text vereinfacht als „MuSK-Antikörper" bezeichnet) beträgt in Mitteleuropa ca. 60–70 % aller Azetylcholinrezeptor-negativen Myasthenien, während in den USA nur bei 30–40 % und in den asiatischen Ländern bei nur bis zu 10 % der seronegativen Patienten MuSK-Antikörper nachgewiesen werden (▶ Tab. 13.1). Die Prävalenz nimmt jenseits des 40. Breitengrades deutlich ab. In den westlichen europäischen Ländern korreliert sie mit der Entfernung vom Äquator .

Das gleichzeitige Auftreten von MuSK- und Azetylcholinrezeptor-Antikörpern ist sehr selten und wurde bisher nur in Japan beschrieben.

▶ **Assoziation mit anderen Erkrankungen.** Etwa 10–15 % der Myastheniepatienten leiden gleichzeitig an einer Schilddrüsenerkrankung. Davon weisen etwa 5 % eine Hyper-, ca. 5 % eine Hypothyreose und ca. 2 % eine inaktive Struma auf. Autoptisch wurden bei 19 % der Myasthenien eine Thyreoiditis gefunden . Weitere häufig mit der Myasthenie assoziierte Autoimmunerkrankungen sind die rheumatoide Arthritis und die perniziöse Anämie.

▶ **Klinische Klassifikation nach Osserman.** Die an weit über 1000 Patienten erarbeitete Klassifikation der Myasthenie nach Ossermann berücksichtigt die initiale Symptomatik, das Manifestationsalter und – sofern möglich – den Verlauf der Erkrankung (▶ Tab. 13.2) . Nach Modifikation im Jahre 2000 durch die Expertengruppe der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) ist ihre klinische Anwendung einfacher .

**Tab. 13.1** Klassifikation der Myasthenie nach Antikörpern.

| | seropositive Myasthenie | | | seronegative Myasthenie | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Antikörper gegen** | Azetylcholinrezeptor | | muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) | LRP4 | ? |
| | High-Affinity-Antikörper | Low-Affinity-Antikörper | | | |
| **Anteil an MG (%)** | 80 | 10 | 5–10 | [1] | |
| **Prävalenz/1 Mio. Einwohner** | 80–125 | 6 | 12 | | |
| **Geschlechtspräferenz** | Frauen > Männer | | Frauen >> Männer | Frauen >> Männer[1] | keine |

[1] bisher sehr geringe Patientenanzahl beschrieben (, , ). Der Anteil an seronegativen (keine AK gegen AChR und MuSK) wird mit 3 % bis 54 % beschrieben
MG: Myasthenia gravis, LRP4: Lipoprotein Receptor Related Protein 4 (Agrinrezeptor)





aus: Zierz, Muskelerkrankungen (ISBN 9783135678047) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

**Tab. 13.2** Klassifikation der Myasthenie nach Ossermann.

| Klasse | Charakteristika |
|---|---|
| I | *rein okuläre Myasthenie:* auf Schwäche der äußeren Augenmuskeln und des Lidschlusses beschränkt, diskrete Belastungsintoleranz der Skelettmuskeln oder dortiger subklinische myasthene Reaktion sind damit vereinbar |
| II | *leicht bis mäßiggradig generalisierte Myasthenie*, die (neben den Augenmuskeln) andere Muskelgruppen einbezieht |
| II a | • primär die Extremitäten und/oder axialen Muskeln betreffend, nur geringe oropharyngeale Symptome; langsame Progredienz, geringe Mortalität |
| II b | • primär die oropharyngealen (Dysarthrie, Dysphagie, Kauschwäche) und die respiratorischen Muskeln betreffend, in geringer Ausprägung Schwäche der Extremitäten und/oder axial; deutliche Behinderung, geringe Mortalität |
| III | *mäßiggradig generalisierte Myasthenie*, häufig mit Beteiligung der Augenmuskeln; häufig Thymome und krisenhafter Verlauf, hohe Mortalität |
| III a | • primär Extremitäten und/oder axial, geringe oropharyngeale Beteiligung |
| III b | • primär oropharyngeal und/oder respiratorisch |
| IV | *schwere generalisierte Myasthenie*, entwickelt sich häufig aus Myasthenie der Gruppe I/II nach den ersten zwei Krankheitsjahren oder später (rasch oder subakut); häufig thymomassoziiert, schlechte Prognose |
| IV a | • primär Extremitäten und/oder axial, geringe oropharyngeale Beteiligung |
| IVb | • primär oropharyngeal und/oder respiratorisch; Magensonde ohne Intubationsnotwendigkeit |
| V | Intubation mit/ohne mechanische Ventilation (nicht postoperativ) |

Die juvenile Myasthenie (weniger als 10 % aller Patienten) kann dabei entsprechend der klinisch am meisten betroffenen Muskelgruppen und des Verlaufstyps ebenfalls zugeteilt werden. Gesondert zu klassifizieren sind spezielle myasthene Syndrome (Lambert-Eaton-Syndrom und kongenitale Myasthenien).

## 13.1.3 Pathogenese

Die postsynaptische Membran enthält den Azetylcholinrezeptor und die Azetylcholinesterase. Das Nervenaktionspotenzial erreicht die Nervenendigung und triggert die Ausschüttung von Azetylcholin aus den präsynaptischen Vesikeln. Diese Azetylcholinexozytose wird durch den Kalziumeinstrom über die präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanäle gebahnt.

Azetylcholin diffundiert im synaptischen Spalt und induziert durch Bindung an die postsynaptischen Azetylcholinrezeptoren einen Einstrom von Natriumionen und damit eine lokale Depolarisierung, das Endplattenpotenzial. Die Amplitude des physiologischen Endplattenpotenzials der gesunden neuromuskulären Endplatte liegt deutlich über der des Schwellenwertes zur Generierung eines Muskelfaser-Aktionspotenzials. Die Wirkung des Azetylcholins wird durch Hydrolyse durch die Azetylcholinesterase an der postsynaptischen Membran beendet.

### Seropositive Myasthenia gravis

Die Erzeugung myasthener Symptome durch passive Übertragung von IgG vom Menschen auf die Maus sowie das deutliche Ansprechen auf Plasmapherese belegen die *humorale Genese* der Myasthenia gravis.

### Antikörper gegen Azetylcholinrezeptor

**Merke**

Die klassische (seropositive) Myasthenia gravis ist durch Antikörper gegen den nikotinergen Azetylcholinrezeptor an der motorischen Endplatte gekennzeichnet. Mit den heute üblichen Methoden werden bei 80–90 % der Myastheniepatienten Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor nachgewiesen.

Es ist noch unklar, welcher Prozess die Sensibilisierung und Antikörperbildung gegen den Azetylcholinrezeptor verursacht. Unter anderem wird angenommen, dass Azetylcholinrezeptor-Epitope der Myoidzellen des Thymus den T-Zell-getragenen Autoimmunprozess anstoßen könnten (Kap. 13.1.4). 10 % der Myasthenien manifestieren sich im Anschluss an einen Virusinfekt, so dass auch eine Veränderung der Eigentoleranz gegen den Azetylcholinrezeptor durch das virale Antigen diskutiert wird (antigenes Mimikry).

Die Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor sind polyklonal und gehören primär den komplementaktivierenden Substanzen IgG1 und IgG3 an. Bei der Bindung der Antikörper an die Azetylcholinrezeptor-Ionenkanäle werden diese vernetzt und nachfolgend durch beschleunigte Endozytose abgebaut (beschleunigter Turnover). Die über den Fc-Teil des IgG-Moleküls aktivierte komplementvermittelte Entzündung führt zu einer verminderten Dichte der Azetylcholinrezeptoren sowie der spannungsabhängigen Natriumkanäle. Dies führt zu einem erniedrigten Endplattenpotenzial, das trotz normaler Freisetzung von Azetylcholin den erforderlichen Schwellen-



aus: Zierz, Muskelerkrankungen (ISBN 9783135678047) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

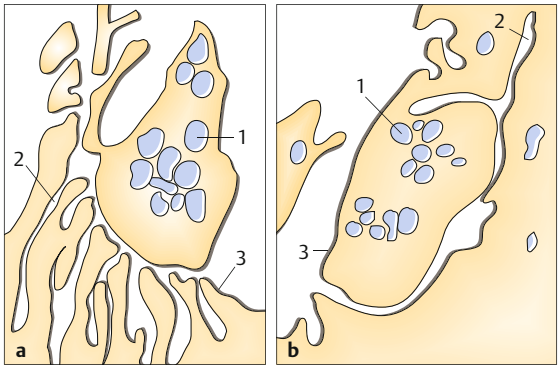


**Abb. 13.1** Neuromuskuläre Synapse bei Myasthenia gravis.
**a** Normaler Zustand (1: Vesikel mit Azetylcholin, 2: postsynaptischer Faltenapparat, 3: Azetylcholinrezeptor).
**b** Zustand bei Myasthenie in Anlehnung an .

wert zur Auslösung eines Muskelaktionspotenzials nicht erreicht. Auch eine direkte Blockade der aktiven Bindungsstellen der Azetylcholinrezeptor-Ionenkanäle durch die Antikörper ist möglich.

Die postsynaptischen Fältelungen sind abgeflacht, und der synaptische Spalt ist verbreitert (▶ Abb. 13.1, ▶ Abb. 13.1b). Elektronenmikroskopische und morphometrische Endplattenuntersuchungen zeigen eine Atrophie der Nervenendigungen und des Faltenapparats mit einer Verkürzung der postsynaptischen Membranlänge . Elektronenmikroskopisch gelingt der Nachweis von Immunkomplexen an der Endplatte .

## Antikörper gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK)

Antikörper gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase wurden erstmals 2001 beschrieben . Am Tiermodell der Ratte konnte durch Immunisierung mit MuSK eine myasthene Schwäche gezeigt werden .

MuSK ist ein transmembranöser Bestandteil des Proteinkomplexes der postsynaptischen Membran, der nach der Interaktion von Agrin mit dem Agrinrezeptor LRP4 phosphoryliert wird (▶ Abb. 13.2). Über die Aktivierung von Dok7 und die Phosphorylierung von Rapsyn wird die Expression und Aggregation des Azetylcholinrezeptors am postsynaptischen Faltenapparat vermittelt (, ). Die Anzahl der Azetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Endplatte ist bei der MuSK-Myasthenie normal , im Tiermodell jedoch deutlich reduziert . Unklar sind weiterhin die genauen pathogenetischen Mechanismen der MuSK-IgG-Antikörper an der postsynaptischen Membran .

## Weitere Antikörper

▶ **„Doppelt seronegative" Myastheniepatienten.** Bislang wurden bei ca. 20 % der Patienten weder Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor noch gegen MuSK nachgewiesen . Diese Patienten weisen jedoch erstaunlicherweise wie Patienten mit seropositiver Myasthenie eine verminderte Dichte der Azetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Endplatte auf . Interessanterweise ähnelt diese nunmehr in zweifacher Hinsicht „seronegative" Myasthenie der „klassischen" Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Erkrankungsform auch in Klinik, therapeutischem Ansprechen und Verlauf.

Ein Erklärungsansatz dafür war bereits seit langem die Hypothese, dass die Azetylcholinrezeptor-Antikörper die-

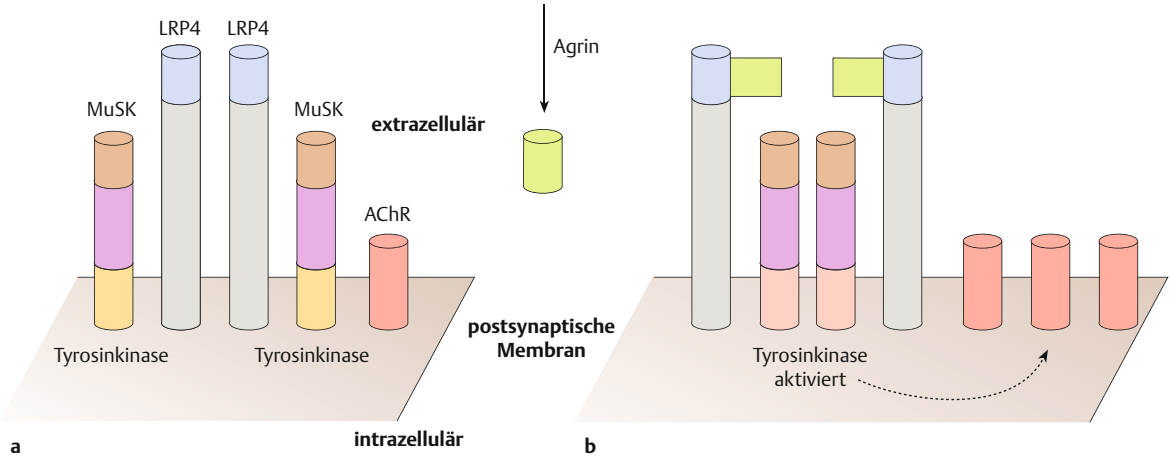


**Abb. 13.2** Synapse mit muskelspezifischer Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK; AChR: Azetylcholinrezeptor, LRP4: lipoprotein receptor related protein 4) (, ).
**a** Transmembranöser MuSK-LRP4-Komplex an der postsynaptischen Membran.
**b** MuSK-Aktivierung durch Bindung von Agrin an LRP4 führt zur Aggregation von AChR.





aus: Zierz, Muskelerkrankungen (ISBN 9783135678047) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

ser Patienten aufgrund zu geringer Konzentration oder zu geringer Affinität nicht mit konventionellen Antikörperassays nachweisbar sind. Darüber hinaus ähneln die histologischen Thymusveränderungen dieser „seronegativen“ Patienten denen der klassischen Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Form , was den Effekt der Thymektomie zumindest bei einer Subgruppe „zweifach seronegativer“ Patienten erklären könnte.

▶ **Low-Affinity-Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor.** 2008 wurden nunmehr bei 66 % der „doppelt seronegativen“ Myastheniepatienten Low-Affinity-Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor nachgewiesen . Damit konnten 25 % der bisherigen „seronegativen okulären Myastheniepatienten“ klassifiziert werden . Low-Affinity-Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor gehören der Subklasse IgG1 an und können Komplement aktivieren. In Einzelfällen wurden Low-Affinity-Antikörper auch bei MuSK-positiven Patienten nachgewiesen .

▶ **Anti-LRP4-Antikörper.** Der Anteil der Patienten mit Low-Affinity-Antikörpern gegen den Azetylcholinrezeptor beträgt weniger als 10 % aller Myastheniepatienten, so dass nunmehr eine tatsächliche Seronegativität nur bei ca. 5 % aller Erkrankten angenommen wurde. 2011 wurden bei 7 von 13 bzw. 9 von 300 sowie 11 von 120 dieser seronegativen Patienten Antikörper gegen das rezeptorassoziierte Protein 4 (= Anti-LRP4) nachgewiesen (▶ Abb. 13.2). LRP4 fungiert als Agrinrezeptor der neuromuskulären Synapse. Nach Bindung von Agrin aktiviert LRP4 die muskelspezifische Tyrosinkinase durch Phosphorylierung und vermittelt so die Zusammensetzung der postsynaptischen Azetylcholinrezeptoren .

Der genaue pathogenetische Mechanismus der Anti-LRP4-Antikörper im Agrin-LRP4-MuSK-Komplex ist noch nicht ausreichend untersucht . Unklar ist auch, ob es sich bei dem gleichzeitigen Vorkommen von MuSK- und LRP4-Antikörpern um ein zufälliges und voneinander unabhängiges Phänomen handelt (, ). Darüber hinaus wurden Antikörper nachgewiesen, die direkt gegen Agrin gerichtet sind und gemeinsam mit Antikörpern gegen den Azetylcholinrezeptor, MuSK oder LRP bei Myastheniepatienten vorkommen (Gasperi C 2014).

## 13.1.4 Rolle des Thymus

### Thymuspathologie

Morphologisch fassbare pathologische Thymusveränderungen kommen bei über 80 % der Patienten mit Myasthenia gravis vor, wobei die lymphofollikuläre Thymushyperplasie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen (Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis) nicht ungewöhnlich ist. Etwa 20 % der Menschen weisen ektopisches oder polytopisch Thymusgewebe auf, wovon bereits die Hälfte im Kindesalter diagnostiziert wird. Diese ektopischen Thymusanteile gehen auf den embryonalen Deszensus des Thymus vom 3. Kiemenbogen ausgehend in das obere vordere Mediastinum zurück.

▶ **Thymushyperplasie (Thymitis).** Bei etwa 70–80 % der Patienten (insbesondere Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positive, vor dem 40. Lebensjahr Erkrankte) besteht eine lymphofollikuäre Hyperplasie, die 1966 von Goldstein als Thymitis beschrieben wurde. Diese besteht in einer dem Lymphknoten ähnelnden Vermehrung lymphozytärer Keimzellinfiltrate aus T- und B-Zellen im Thymusmark und perivaskulär sowie Plasmazellen in großen Keimzentren. Letztendlich ist die Thymushyperplasie das Korrelat einer klassischen vollständig im Thymus ablaufenden Immunreaktion, die vermutlich von den Azetylcholinrezeptor-Epitopen der Myoidzellen des Thymus ausgeht. Auch hier können mitunter Antikörper gegen die quer gestreifte Muskulatur (10–30 %) und Titin (< 5 %) nachweisbar sein.

**Merke**

Das Gewicht sowie das radiologische und makroskopische Erscheinungsbild der Thymusdrüse sind bei der Thymushyperplasie normal (im Gegensatz zur numerischen Hyperplasie).

▶ **Thymusatrophie.** Bei etwa 10–20 % der Patienten findet man einen lichtmikroskopisch unauffälligen Thymus mit alterskorrelierter Involution. Diese Patienten profitieren von einer Thymektomie eher nicht.

▶ **Thymom.** Ein regelrechter Thymustumor, ein Thymom, ist bei ca. 30 % der Myastheniepatienten nachweisbar (▶ Abb. 13.3). Das autoimmunogene Potenzial der Thymome wird auf die Präsentation von Autoantigenen durch neoplastische Zellen (Azetylcholinrezeptor-, Titin-, Ryanodinrezeptor-ähnlich) zurückgeführt, die das vermehrte Auftreten dieser Antikörper bei Thymompatienten erklärt. Dabei spielen vermutlich eine verminderte Expression des autoimmunen Regulatorgens (AIRE) sowie ein selektiver Verlust regulatorischer T-Zellen eine Rolle .

### Histologische Klassifikation der Thymome

▶ **WHO-Klassifikation.** Die Klassifikation der Thymome ist in ▶ Tab. 13.3 dargestellt. Ausschlaggebend sind dabei die Morphologie des Tumorepithels und dessen Relation zu den Lymphozyten, wobei die medulläre Differenzierung eher zu benignem, die kortikale Differenzierung eher zu malignem Verhalten führt.



aus: Zierz, Muskelerkrankungen (ISBN 9783135678047) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

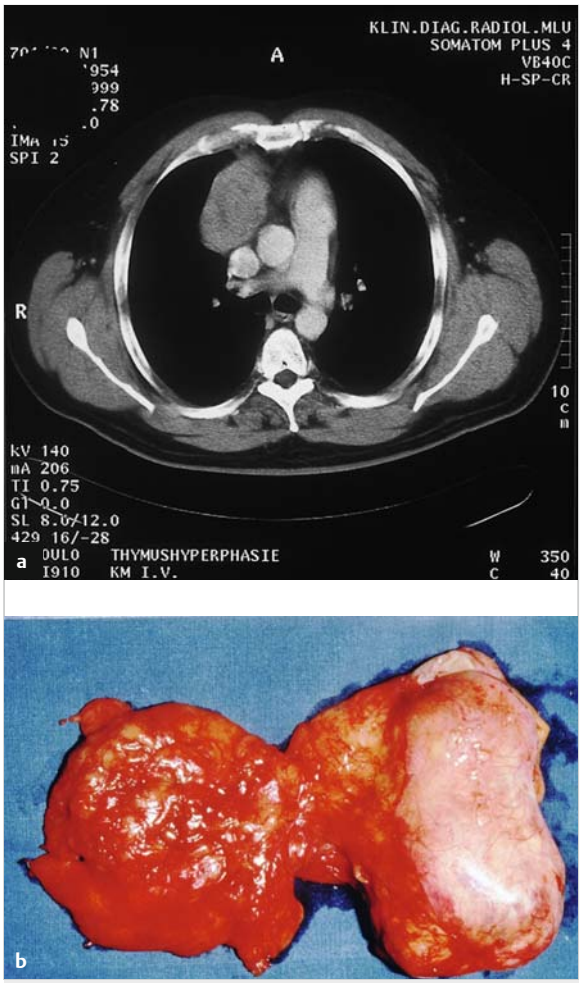


**Abb. 13.3** Thymom bei einem Patienten mit Myasthenia gravis.
**a** Darstellung im CT.
**b** Operationspräparat.

**Tab. 13.4** Klassifikation des Invasionsstadiums des Thymoms nach Masaoka (beruht auf der Histopathologie nach Resektion) .

| Stadium | Charakteristika |
|---|---|
| I | makroskopisch und mikroskopisch gekapselter Tumor, Kapselinvasion möglich, aber kein Durchbruch; 5-JÜR: 96 %, 20-JÜR: 89 % (meist Typ A und AB) |
| II | a) mikroskopisch Kapseldurchbruch, b) makroskopisch Befall des Fettgewebes oder Pleura ohne Durchbruch; 5-JÜR: 86 %, 20-JÜR: 91 % |
| III | Befall benachbarter Organe: a) ohne Invasion großer Gefäße, b) mit Invasion großer Gefäße; 5-JÜR: 69 %, 20-JÜR: 49 % |
| IV | Metastase pleural oder perikardial: a) lymphogen oder b) hämatogen; 5-JÜR: 50 %, 20-JÜR: 0 % |

WHO-Typ A, AB, B1 entsprechen meist Masaoka-Stadium I und II; JÜR: Jahresüberlebensrate

▶ **Klassifikation nach Masaoka.** Postoperativ kann das biologische Invasionsstadium entsprechend der Klassifikation nach Masaoka festgelegt werden, die maßgeblich die Gesamtprognose des Thymoms und des paraneoplastischen Syndroms bestimmt (▶ Tab. 13.4; , ).

## Paraneoplastische Syndrome bei Thymomen

Das Spektrum paraneoplastischer Syndrome bei Thymomen umfasst neben der Myasthenia gravis weitere Erkrankungen (▶ Tab. 13.5). Selten treten ein Thymom, eine Polymyositis und eine Myasthenia gravis gemeinsam auf . Insbesondere bei Patienten mit thymomassoziierter Myositis kommt es gehäuft zu Myokarditiden mit letalem Verlauf infolge von Rhythmusstörungen.

**Tab. 13.3** WHO-Klassifikation der Thymome .

| Typ | Charakteristika |
|---|---|
| **benigne Thymome** | |
| *Typ A* (10 %): Spindelzell-/medulläres Thymom | ca. 17 % mit MG assoziiert; neoplastisches Thymusepithel ohne Kernatypie, kaum Lymphozyten, meist gekapselt, selten invasiv; 15-JÜR: 100 % |
| *Typ AB* (25 %): gemischtes Thymom | ca. 16 % mit MG assoziiert; histologischer Typ A gemischt mit Anhäufungen von T-Lymphozyten; 15-JÜR > 90 % |
| **maligne Thymome, Kategorie I** | lokal invasiv, seltene und späte Metastasen |
| *Typ B1* (9–20 %): vorherrschend kortikales Thymom | lymphozytenreiches, organoides Thymom; 57 % mit MG assoziiert, ähnlich dem physiologischen Thymus; gute Prognose, 20-JÜR: 90 % |
| *Typ B2* (20–36 %): kortikales Thymom, polygonales Thymom | 71 % mit MG assoziiert, verstreute plumpe Zellen mit blasigen Kernen zwischen T-Lymphozyten; Palisaden perivaskulärer Tumorzellen; prognostisch deutlich schlechter durch geringe medulläre Anteile, 20-JÜR: 60 % |
| *Typ B3* (10–14 %): epitheliales Thymom, atypisches Thymom, squamoides Thymom, hoch differenziertes Thymuskarzinom | 46 % mit MG assoziiert, wenig Lymphozyten und Kernatypie, noch erkennbare kortikale Anteile; 5-JÜR: 80 %, 20-JÜR: 40 % |
| **maligne Thymome, Kategorie II** | immer hochmaligne, lymphogene/hämatogene Metastasen (bis zu 70 %) |
| *Typ C* (10 %): Thymuskarzinom | definitive zytologische Atypie, nicht organtypisch, keine unreifen T-Lymphozyten, viele Plasmazellen; 5-JÜR: 38 %, 10-JÜR: 28 %; kaum autoimmune paraneoplastische Syndrome |

JÜR: Jahresüberlebensrate, MG: Myasthenia gravis





aus: Zierz, Muskelerkrankungen (ISBN 9783135678047) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

Tab. 13.5 Häufigkeit thymomassoziierter Erkrankungen .

| Erkrankung | Häufigkeit (%) |
|---|---|
| Myasthenia gravis | 44 |
| Zytopenie | 21 |
| Karzinom (ohne Thymus) | 12 |
| Hypogammaglobulinämie | 6 |
| Polymyositis | 5 |
| systemischer Lupus erythematodes | 1 |
| Neuromyotonie | 3 |
| • davon mit ZNS-Beteiligung | 0,8 |
| Sonstige (rheumatoide Arthritis, Thyreoiditis, Sjögren-Syndrom, Colitis ulcerosa, perniziöse Anämie, Dermatomyositis, Sarkoidose) | < 1 |

▶ **Häufigkeit.** Die Häufigkeit paraneoplastischer Syndrome ist vom Malignitätsgrad des Thymoms abhängig (▶ Tab. 13.6). Eine Myositis als seltenes paraneoplastisches Syndrom tritt am ehesten bei malignen Thymomen auf. Die Häufigkeit der paraneoplastischen Myasthenia gravis erreicht einen deutlichen Gipfel bei Thymomen vom B-Typ .

▶ **Isaac-Syndrom.** Eine weitere Besonderheit ist die Assoziation von Thymom und autoimmun erworbener Neuromyotonie (Isaac-Syndrom). Hierbei finden sich neben Antikörpern gegen Azetylcholinrezeptoren auch Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle und Caspr2 (contactin associated protein-2) (▶ Tab. 13.9).

## 13.1.5 Klinik

### Klassische Form

**Merke**

Die Mehrzahl der Patienten mit Myasthenie zeigt eine vorzeitige und krankhafte Ermüdbarkeit der Augen- und/oder Skelettmuskulatur, oder es besteht eine permanente, durch Belastung intensivierte myasthene Muskelschwäche.

▶ **Muskelschwäche.** Typischerweise fluktuiert die Schwäche innerhalb des Tages, nimmt bei Belastung zu und bessert sich in Ruhe. Gelegentlich beobachtet man aber auch Patienten, die gerade am Morgen, nach dem Erwachen, die stärkste muskuläre Schwäche zeigen. Häufig treten bedingt durch die kompensatorische Mehrbelastung Schmerzen in weniger betroffenen Muskelgruppen auf.

▶ **Lokalisationen.** Die okuläre Beteiligung, die sich als fluktuierende Ptosis oder Doppelbilder (häufig Blickhebung) zeigt, tritt zum Zeitpunkt der Erstmanifestation bei 75–85 % der Patienten auf. Ein asymmetrischer Befall einzelner Muskeln kann gelegentlich als Hirnnervenläsion fehlinterpretiert werden. Die vorzeitige Ermüdbarkeit der Extremitäten ist meist proximal betont und beidseits ausgeprägt. Viele Patienten zeigen eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur. Mitunter ist eine Schwäche des M. orbicularis oculi auffällig („afternoon ectropion“, „peek-a-boo sign“).

Die bulbäre Schwäche, die sich als schmerzlose Dysphagie, Dysarthrie oder auch Kauschwäche darstellt, bildet bei ca. 15 % der Patienten das Initialsymptom. Oft ist die Sprache rasch ermüdbar, verwaschen, hypernasal, oder es kommt beim längeren Sprechen zu einem vorübergehenden Sprachverlust. Eine Dysphagie kann sich durch kalte Nahrung, besonders Speiseeis, verbessern (Kap. 13.1.6). Eine frühe respiratorische Beteiligung ist selten, kann dann aber sehr rasch zu einer lebensbedrohlichen Situation führen . In seltenen Fällen zeigt sich ein Gliedergürtelsyndrom oder sogar eine isolierte Schwäche einer Extremität. Die Schwäche des M. tensor tympani kann eine Hypakusis im tiefen Frequenzbereich und die des M. stapedius eine Hyperakusis verursachen.

▶ **Weitere Symptome.** Atrophien zuvor myasthen geschwächter Muskeln kommen nicht nur in der Spätphase, sondern bereits nach einem halb- bis einjährigen Verlauf der Erkrankung bei ca. 14 % der Fälle vor. Die dadurch bedingte Muskelschwäche kann zu einer nicht indizierten und nebenwirkungsreichen Dosissteigerung der Cholinesterasehemmer verleiten. Die „myasthene“ Zungenatrophie ist durch eine längs gerichtete Furchenbildung charakterisiert.

▶ **Komplikationen.** Zur Beurteilung der Atemfunktion wird die Thoraxbeweglichkeit bei maximaler In- und Exspiration überprüft, die Kraft eines willkürlichen Hustenstoßes neben der Atemfrequenz und Vitalkapazität gemessen und ggf. eine Blutgasanalyse durchgeführt. Die Schwäche der laryngopharyngealen Muskulatur birgt die Gefahr des Verschluckens und der Aspiration von Speichel oder Nahrungsresten.

Tab. 13.6 Häufigkeit der Thymome nach WHO .

| | Typ A | Typ AB | Typ B1 | Typ B2 | Typ B3 | Typ C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Myasthenia gravis (n = 228) | 8 (4 %) | 22 (10 %) | 36 (16 %) | 130 (57 %) | 8 (4 %) | 0 (0 %) |
| Polymyositis (n = 28) | 7 (25 %) | | 11 (39 %) | | | 10 (36 %) |



aus: Zierz, Muskelerkrankungen (ISBN 9783135678047) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

▶ **Klinische Untersuchung.** Die Muskeleigenreflexe sind erhalten und oft sogar sehr lebhaft auslösbar. In der klinischen Praxis sind standardisierte Tests zur Erhebung des klinischen Befundes sowie zur Verlaufsuntersuchung bei Myastheniepatienten geeignet. Zur mittel- und langfristigen Beurteilung des klinischen Verlaufs haben sich der Score nach Besinger und Toyka sowie in Anlehnung an die amerikanische Literatur der ADL-Score (ADL: activity of daily life) bewährt (▶ Tab. 13.7, ▶ Tab. 13.8).

**Merke**

Jedem Einzeltest wird entsprechend des Befundes ein Zahlenwert zwischen 0 und 3 zugeordnet. Der Gesamtscore (zwischen 0 und 3) entspricht der Summe der Einzelscores dividiert durch die Anzahl der registrierten Parameter. Im Krankheitsverlauf gilt eine Scoreänderung von ± 0,3 als unverändert, von ± 0,3–1 als relevante Änderung sowie über ± 1 als wesentliche Änderung.

**Tab. 13.7** Myastheniescore (nach ).

| Prüfung | normal | gering | mäßig | schwer |
|---|---|---|---|---|
| Score | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 1. Armvorhalten (Sekunden): 90 Grad, stehend | > 180 | 60–180 | 10–60 | < 10 |
| 2. Beinvorhalten (Sekunden): 45 Grad, liegend | > 45 | 30–45 | 5–30 | < 5 |
| 3. Kopfheben (Sekunden): 45 Grad, Rückenlage | > 90 | 30–90 | 5–30 | < 5 |
| 4. Vitalkapazität (Liter) | | | | |
| • männlich | > 4 | 2,5–4 | 1,5 –2,5 | < 1,5 |
| • weiblich | > 3 | 2–3 | 1,2–2 | < 1,2 |
| 5. Kau-/Schluckfunktion | normal | Ermüdung bei normaler Kost | Verschlucken | Magensonde, Kieferhängen |
| 6. Mimik | normal | geringe Schwäche beim Lidschluss | inkompletter Lidschluss | Amimie |
| 7. okuläre Symptomatik (nach Sekunden): Doppelbilder bei Blick nach lateral, Ptosis bei Aufwärtsblick | > 60 | 10–60 | 0–10 | spontan |

**Tab. 13.8** ADL-Score .

| Grad | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| **Sprechen** | normal | gelegentlich undeutliche oder nasale Sprache | dauerhaft undeutliche oder nasale Sprache, aber verständlich | schwer verständliche Sprache |
| **Kauen** | normal | Ermüdung bei festen Speisen | Ermüdung bei flüssigen Speisen | Magensonde |
| **Schlucken** | normal | seltene Erstickungsanfälle | regelmäßige Erstickungsanfälle | Magensonde |
| **Atmung** | normal | Belastungsdyspnoe | Ruhedyspnoe | beatmungspflichtig |
| **Fähigkeit, Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen** | normal | mit Anstrengung, aber ohne Erholungspausen | Erholungspausen notwendig | beides unmöglich |
| **Fähigkeit, aus der Sitzposition aufzustehen** | normal | leicht eingeschränkt, gelegentlich mit Armunterstützung | eingeschränkt, immer mit Armunterstützung | schwerst eingeschränkt, hilfsbedürftig |
| **Diplopie** | keine | gelegentlich, aber nicht täglich | täglich, aber nicht dauerhaft | dauerhaft |
| **Ptose** | keine | gelegentlich, aber nicht täglich | täglich, aber nicht dauerhaft | dauerhaft |





aus: Zierz, Muskelerkrankungen (ISBN 9783135678047) © 2014 Georg Thieme Verlag KG