

Störungen der neuromuskulären Übertragung

L.Kappos

Myasthenia gravis: Epidemiologie

- **Prävalenz:** 5-10 /100000
- **Manifestationszeitpunkt:**
 - am häufigsten im *jüngeren Erwachsenenalter*; prinzipiell aber in jeder Altersgruppe möglich
 - neonatal: „floppy baby-Syndrom“, bei 20 % der Kinder erkrankter Mütter
- **Geschlechtsverteilung:** Frauen 2 x häufiger betroffen

Myasthenia gravis: Klinik (1)

Im Verlauf des Tages zunehmende **Schwäche** und **Ermüdbarkeit** der **Skelettmuskulatur**, in Ruhe Besserung

- nur Augenmuskeln betroffen: *okuläre Myasthenie*
- gesamte Muskulatur betroffen: *generalisierte Myasthenie*
 - leichter Verlauf
 - fulminanter Verlauf

Verlauf nicht voraussehbar, beide Formen können ineinander übergehen

Myasthenia gravis: Klinik (2)

Okuläre Symptomatik:

- Belastungsabhängige Doppelbilder
- ein-/ beidseitige Ptosis, v.a. beim Blick nach oben

Faziopharyngeale Symptomatik:

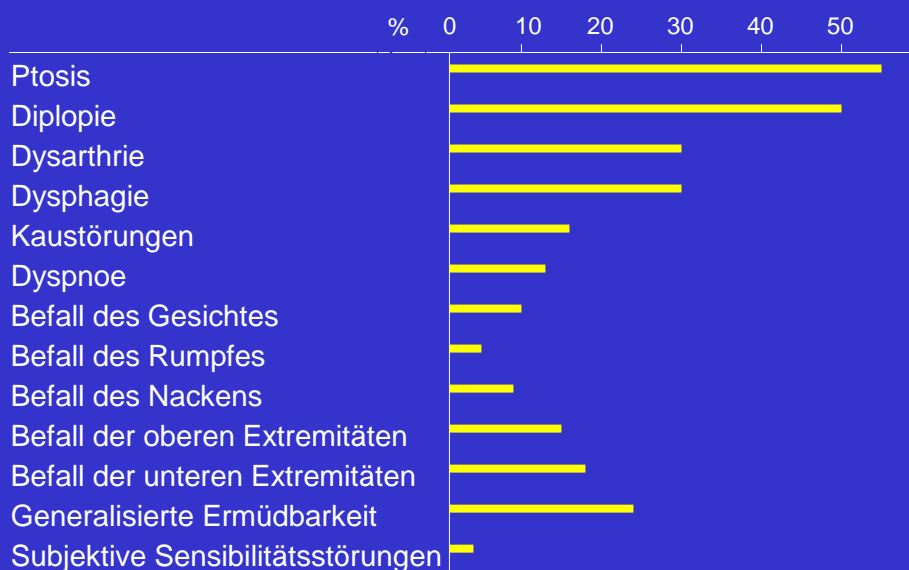
- tritt im Gegensatz zur okulären Symptomatik nicht isoliert auf
- als erstes mimische Muskulatur betroffen:
 - Pfeifen und Aufblasen der Backen erschwert
- näseltende und verwaschene Sprache
- Kau- und Schluckschwäche

Myasthenia gravis: Klinik (3)

Generalisierte Symptomatik:

- mit Fortschreiten der Erkrankung Befall v.a. von Nacken- und Arm-, schliesslich von allen grossen Muskelgruppen
- Verschlechterung durch Infektionen, Thyreotoxikosen, Menstruation und Schwangerschaft

Relative Häufigkeit der Symptome bei Myasthenie



Myasthenia gravis: Diagnostik

- **Anamnese, Klinik**
- **Pharmakologischer Nachweis:** Endrophonium-(Tensilon= Acetylcholin-esterase-hemmer) – Test: Verabreichung löst sofortige kurzfristige klinische Besserung aus
- **Elektromyographie:**
 - Zuordnung der Störung zur Muskelendplatte
 - Differenzierung zwischen prä- und postsynaptischen Defekten
- **Labor:** bei generalisierter Form in >80-90% erhöhter Acetylcholinrezeptor-Antikörpertiter
- **CT:** Ausschluss eines Thymoms

Elektrophysiologische Diagnostik der Neuromuskulären Übertragungsstörungen

Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper

- Nachweis von ACh-Rezeptor-Antikörpern im Serum gelingt in 80-90 % der Patienten mit generalisierter Myasthenie, aber nur bei 50% der Patienten mit okulärer Symptomatik. (MG Patienten: 85%, MG Patienten+Thymom : 100%)
- Falsch positive Befunde gibt es z.B bei Thymomen ohne assoziierte MG, bei systemischem Lupus erythematodes, beim Lambert-Eaton-Syndrom oder bei ALS.
- Der Schweregrad der klinischen Symptome korreliert nicht mit der Titerhöhe.
- Ein negativer AK-Test schliesst eine Myasthenie nicht aus.
- 30-40% der AChR-AK negativen Patienten mit generalisierter MG haben **AntiMuSK AK**, selten auch Patienten mit okulärer Myasthenie

Anti-AchR-Antikörper : mögliche Rolle in der Pathogenese der Myasthenie

- Aktivieren die Komplementkaskade, Bildung des MAC
- Modulation des Rezeptors durch Bindung führt zu dessen Internalisierung und Degradation
- Funktionelle Blockade des Rezeptors

A: Komplement-Bindung und Aktivierung

B: Antigen - Modulation

C: Funktionelle Rezeptor-Blockade

Rolle des Thymus:

Hier: Thymom im Thorax-CT

Therapie der Myasthenia gravis:

- **Symptomatisch:** Cholinesterasehemmer
- **Pathogenetisch:** Immunsuppression
 - **Thymektomie**
 - **Cortison**
 - **Langzeitimmunsuppression**
 - Azathioprin
 - Andere (MMF, CyA,...)
 - **Krisenintervention:**
 - Plasmapherese
 - Immunglobuline
 - Andere Immunsuppressiva, Monokl. AK

Bei Myasthenie kontraindizierte Medikamente:

STÖRUNGEN DER NEUROMUSKULÄREN ÜBERTRAGUNG

Myasthenia gravis

Autoimmunerkrankung mit Produktion von Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran der Muskelendplatte → Verminderung der Acetylcholinwirksamkeit

Lambert-Eaton-Syndrom

Autoimmunerkrankung mit Produktion von Antikörpern gegen Calcium-Kanäle der präsynaptischen Membran → Verminderung der Acetylcholinfreisetzung

Elektrophysiologische Diagnostik der Neuromuskulären Übertragungsstörungen

Lambert-Eaton-Syndrom: Epidemiologie und Ätiologie

Wesentlich seltener als Myasthenia gravis

- **Primäre autoimmune Form:**
gehäuft mit anderen Autoimmunkrankheiten auftretend
- **Sekundäre Form:**
im Alter > 40 J in 75 % paraneoplastisch bei
 - kleinzelligem Bronchialkarzinom
 - Magenkarzinom
 - Ovarialkarzinom

Lambert-Eaton-Syndrom: Pathogenese

Autoantikörper beeinträchtigen Funktion der präsynaptischen **Calcium-Kanäle**

- ↓ Ca-Einstrom in präsynaptische Endigung
- Fusion der Acetylcholin speichernden Vesikel mit präsynaptischer Membran erschwert
- ↓ Exozytose von Acetylcholin in synaptischen Spalt

Lambert-Eaton-Syndrom: Klinik

Schwäche und **belastungsabhängige Ermüdbarkeit** der **Skelettmuskulatur** analog Myasthenia gravis, jedoch:

- insbesondere proximale Extremitäten betroffen
- Augen- und pharyngeale Muskulatur selten beteiligt
- Autonomes NS in > 75 % beteiligt:
 - verminderter Speichelfluss
 - Mundtrockenheit
 - verminderter Tränenfluss
 - Impotenz
 - Orthostatische Hypotonie

Lambert-Eaton-Syndrom: Diagnostik

- **Klinisch-neurologische Untersuchung:**
 - anfänglich deutliche Muskelschwäche „stabilisiert“ sich bei Wiederholung, z.B. kräftigerer Händedruck
 - Reflexe bei wiederholter Auslösung stärker
- **Elektromyographie (pathognomonischer Befund!):**
 - initial Amplitude der Muskelsummenpotentiale sehr klein
 - nach kurzfristiger max. Willkürinnervation/ wiederholter elektrischer Stimulation Anstieg des Potentials auf > 100 % des Ausgangswertes
- **Rx/ CT Thorax, Oberbauchsonographie, Tumormarker:**
Tumorsuche

Lambert-Eaton-Syndrom: Therapie

- **Bei Autoimmunpathogenese:**
 - Symptomatisch: 3,4-Aminopyridin, glg auch Pyridostigmin
 - Plasmaaustausch
 - Langzeitimmunsuppression
 - Cortison
- **Bei paraneoplastischer Entstehung:**
 - Symptomatisch: 3,4-Aminopyridin, glg auch Pyridostigmin
 - Malignombehandlung!