

Störungen der neuromuskulären Übertragung

L. Kappos Vorlesung (03/2009)

Die Power Point Text-Elemente habe ich zur Demonstration neu geordnet (MG und LEMS nebeneinander statt nacheinander).

<p>Myasthenia gravis:</p>	<p>Lambert-Eaton Myasthenisches Syndrom</p>
<p>Autoimmunerkrankung mit Produktion von Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran der Muskelendplatte Verminderung der Acetylcholinwirksamkeit</p>	<p>Autoimmunerkrankung mit Produktion von Antikörpern gegen Calcium-Kanäle der präsynaptischen Membran Verminderung der Acetylcholinfreisetzung</p>
<p>Epidemiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Epidemiologie</p> <p>Wesentlich seltener als Myasthenia gravis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre autoimmune Form: gehäuft mit anderen Autoimmunkrankheiten auftretend • Sekundäre Form: im Alter > 40 J in 75 % paraneoplastisch bei kleinzelligem Bronchialkarzinom Magenkarzinom Ovarialkarzinom
<p>Anti-AchR-Antikörper : mögliche Rolle in der Pathogenese</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktivieren die Komplementkaskade, Bildung des MAC • Modulation des Rezeptors durch Bindung führt zu dessen Internalisierung und Degradation • Funktionelle Blockade des Rezeptors 	<p>Pathogenes</p> <p>Autoantikörper beeinträchtigen Funktion der präsynaptischen Calcium-Kanäle</p> <p>verminderter Ca-Einstrom in präsynaptische Endigung</p> <p>Fusion der Acetylcholin speichernden Vesikel mit präsynaptischer Membran erschwert</p> <p>verminderte Exozytose von Acetylcholin in synaptischen Spalt</p>

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

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
 - nieselnde und verwaschene Sprache
 - Kau und Schluckschwäche
-

--

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
Dyspnoe
Dysphagie
Befall des Nackens
Kaustörungen
Generalisierte Ermüdbarkeit

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

<p>Befall der oberen Extremitäten Befall des Rumpfes Befall des Gesichtes Dysarthrie Diplopie Ptosis Subjektive Sensibilitätsstörungen Befall der unteren Extremitäten</p>	
<p>Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Tumorsuche: Rx/CT Thorax Oberbauchsonographie, Tumormarker: Tumorsuche
<p>Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	

<p>Thymomen ohne assoziierte MG, bei systemischem Lupus erythematoses, beim Lambert Eaton Syndrom oder bei ALS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	
<p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisch: Cholinesterasehemmer • Pathogenetisch: Immunsuppression <ul style="list-style-type: none"> – Thymektomie – Cortison – Langzeitimmunsuppression • Azathioprin • Andere (MMF, CyA,...) – Krisenintervention: <ul style="list-style-type: none"> • Plasmapherese • Immunglobuline • Andere Immunsuppressiva, Monokl. AK 	<p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Autoimmunpathogenese: <ul style="list-style-type: none"> Symptomatisch: 3,4 Aminopyridin, ggf. auch Pyridostigmin Plasmaaustausch Langzeitimmunsuppression Cortison • Bei paraneoplastischer Entstehung: <ul style="list-style-type: none"> Symptomatisch: 3,4 Aminopyridin, ggf. auch Pyridostigmin Malignombehandlung!