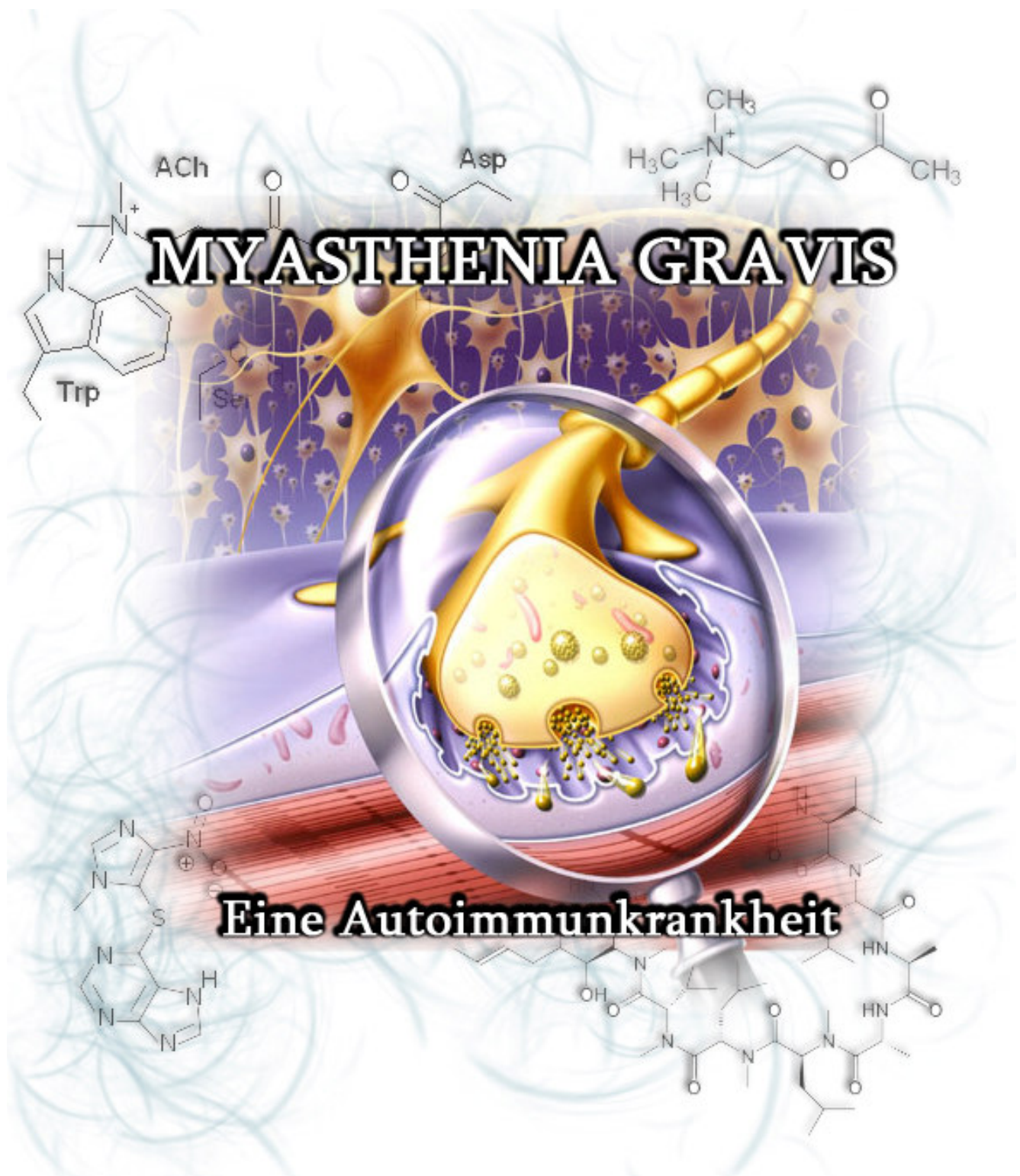




Carmen Stecher

Schuljahr 2008/09

Klasse 5N

Realgymnasium Schlanders

Betreuende Lehrperson: Brigitte Towet

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	IV
1. Autoimmunkrankheiten und ihre Entstehung.....	1
2. Myasthenia Gravis	3
2.1 DEFINITION.....	3
2.2 VERBREITUNG	3
2.3 GESCHICHTE	4
3. Symptomatik.....	6
4. Störung der Signalübertragung.....	10
5. Bedeutung der Thymusdrüse für MG	12
5.1 FUNKTION DES THYMUS.....	13
5.2 THYMUSDRÜSE UND MYASTHENIE.....	14
5.3 THYMOM UND THYMEKTOMIE	14
6. Diagnose.....	16
6.1 DIAGNOSE.....	16
6.1.1 ÄUßERE ANZEICHEN	16
6.1.2 TENSILON-TEST	16
6.1.3 BLUTTEST AUF AChR.....	17
6.1.4 EMG.....	17
6.2 DIFFERENTIALDIAGNOSE & VERWANDTE KRANKHEITEN.....	18

7. Behandlung.....	20
7.1 CHOLINESTERASEINHIBITOREN.....	20
7.2 IMMUNSUPPRESSIVA	21
7.3 PLASMAPHERESE	22
7.4 IMMUNGLOBULINE.....	23
7.5 THYMEKTOMIE.....	23
8. Sonderformen von MG	25
8.1 OKULÄRE UND SERONEGATIVE MG	25
8.2 KINDHEITS-MG.....	25
8.3 MG IN DER TIERWELT	26
9. Forschung und Aussichten	27
Bibliographie	29
INTERNETQUELLEN.....	29
LITERATUR	32
BILDERVERZEICHNIS.....	32

Vorwort

Myasthenia gravis – für dieses Thema habe ich mich nicht nur entschieden, weil Autoimmunkrankheiten hochinteressant sind und am Puls der Zeit liegen, sondern vor allem wegen meines persönlichen Bezugs zu dieser Krankheit. Mein Vater erkrankte 2001 an der schwersten Stufe von Myasthenia gravis, musste am Thymus operiert werden und verbrachte mehr als ein halbes Jahr im Krankenhaus, über zwei Drittel davon auf der Intensivstation.

Die Referenzen, die ich verwendet habe, beschränken sich größtenteils auf das Internet, vor allem deshalb, weil Fachliteratur zum Thema für Laien schwer aufzutreiben ist. Trotzdem ließen sich viele brauchbare und vor allem aktuelle Quellen zum Thema finden (teilweise in Englisch).

Weiters möchte ich anmerken, dass es sich bei Myasthenia gravis um eine bislang unheilbare Krankheit handelt, die noch nicht zur Gänze erforscht worden ist. Deshalb wird im Text auch das eine oder andere „vermutlich“ zu Tage kommen.

Da Myasthenia gravis nicht weit verbreitet ist, haben viele Ärzte keine Erfahrung mit der Krankheit. Nicht zuletzt deshalb wird sie meistens erst spät (bzw. manchmal gar nicht) diagnostiziert.¹ Dabei heißt es in einem Dokument der „*Myasthenia Gravis Foundation Of America*“ sogar, MG sei heute die am besten charakterisierte und verstandene unter den Autoimmunkrankheiten.² Sogar in der populären US-Serie „Dr.House“ (House M.D.) war die Myasthenie in einer Folge vertreten.³

Die verhältnismäßig starke Präsenz der Krankheit im World Wide Web deutet auf jeden Fall darauf hin, dass hier geforscht und Aufklärungsarbeit geleistet wird.

Mittlerweile gibt es einige viel versprechende Ansätze, an denen eifrig gearbeitet wird, und die hoffen lassen, dass Autoimmunkrankheiten wie Myasthenie, Multiple Sklerose u.a. zukünftig besser behandelt und vielleicht sogar geheilt werden können.

¹ vgl. Martinovic, 2001.

² vgl. Buckley, 2001. Seite 1.

³ Dr. House; Staffel 2, Folge 6. „Tanz ums Feuer“; Erstaussstrahlung am 21. November 2006, SF2

1. Autoimmunkrankheiten und ihre Entstehung

Autoimmunerkrankungen (auch *Autoaggressionskrankheiten*, *Autoaggressionssyndrome* oder *autoallergische Krankheiten*) werden durch Autoantikörper oder Autoimmunzellen hervorgerufen. Das Abwehrsystem, das eigentlich die Aufgabe hat, den Körper vor Viren, Bakterien und Fremdkörpern zu schützen, erkennt körpereigene Strukturen (z.B. Organe oder Gewebe) als fremd und greift sie an. Diese irrtümliche Immunreaktion dauert in den meisten Fällen (ohne Behandlung) ein Leben lang bzw. bis zur gänzlichen Vernichtung der Zielstrukturen an.

Antikörper sind Proteine, welche das Immunsystem bei Vorhandensein von fremden Substanzen produziert. Bei diesen Fremdsubstanzen – Antigene genannt – handelt es sich im Normalfall um Viren, Bakterien oder Gifte, aber auch z.B. Bestandteile von Tumoren. Trifft ein Antikörper auf ein Antigen, findet eine Immunreaktion nach dem sogenannten Schlüssel-Schloss Prinzip statt; die schädlichen Substanzen werden vernichtet. Die Antikörper binden sich dabei meist nur an einen bestimmten Abschnitt des Antigens, ein sogenanntes Epitop.⁴ Bei Allergien und Autoimmunerkrankungen werden auch harmlose Substanzen als gefährlich eingestuft und bekämpft.

Momentan sind ca. 60 verschiedene Autoimmunkrankheiten bekannt. Man unterscheidet zwischen organspezifischen Autoimmunerkrankungen (bestimmte Gewebsstrukturen werden angegriffen) und systemischen AK (Antikörper gehen z.B. gegen Zellkernstrukturen oder das Zytoplasma vor).

A - MHC-Proteine sind *Membranproteine*, mit deren Hilfe das Immunsystem körperfremde Zellen erkennt.⁴ Da die Gene polymorph sind und in der Bevölkerung viele verschiedene Allele vorkommen, besitzen nur eng verwandte Menschen den gleichen Satz MHC-Eiweiße. [→ Organtransplantationen sind oft schon zwischen weitläufig Verwandten problematisch]

Bis heute weiß man nicht, was die genauen Ursachen für Autoimmunkrankheiten sind. Umweltbedingte Faktoren sollen in Kombination mit der Vererbung eine Rolle spielen. Man vermutet, dass es für viele AK von Geburt an eine „Empfänglichkeit“ gibt (→ *Genetische Disposition*).⁵ So sind z.B. die vererbten

⁴ vgl. Schütte, 2007.

⁵ vgl. Zinken, 2008.

Gene für den *Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex*, engl. MHC, (ausschlaggebend für die Bildung von MHC-Proteinen)^A von Bedeutung.⁶

Es gibt verschiedene Theorien bezüglich der Entstehung von AK, unter anderem folgende:

- 1) *Kreuzreaktion*: Durch bakterielle oder virale Antigene wird eine Reaktion hervorgerufen; da ihre Antigenstruktur bestimmten körpereigenen Strukturen sehr ähnlich ist, greift das Immunsystem auch Eigengewebe an.
- 2) *Alteration*: Durch die Änderung der Tertiärstruktur (also dem räumlichen Aufbau) z.B. von Proteinen können neue Epitope (=Molekülabschnitt des Antigens, gegen das Antikörper gebildet werden) entstehen, die als körperfremd erkannt werden. Auslöser für solche Änderungen, so vermutet man, können virale und bakterielle Infektionen sein.
- 3) *Komplettierung*: Durch Einwirken von Medikamenten, Viren oder Bakterien auf die Zellmembran entstehen neue Strukturen auf der Zelloberfläche, die eine Autoimmunantwort gegen körpereigene Antigene derselben Zelloberfläche möglich machen.⁷

⁶ vgl. Kroll, 2007.

⁷ vgl. Zinken, 2008.

2. Myasthenia Gravis

2.1 DEFINITION

Myasthenia Gravis^B (kurz: MG; manchmal auch Erb-Goldflam-Krankheit nach Wilhelm Erb und Samuel Goldflam, welche die Krankheit erstmals genauer beschrieben⁸) ist eine seltene chronische Autoimmunkrankheit, bei der die Impulsübertragung zwischen Nerv und Muskel an den Nervenenden durch Auto-Antikörper behindert wird.⁹ Charakteristisch für die Krankheit ist eine je nach Patient mehr oder weniger stark ausgeprägte Muskelschwäche, Die Symptome sind belastungsabhängig, können in einigen Körperteilen stärker auftreten und sich im Verlauf des Tages verschlechtern.¹⁰ Diese krankhafte Ermüdbarkeit der Muskeln ähnelt von der Symptomatik her einer Lähmung, weshalb oftmals von der *Myasthenia gravis pseudoparalytica* (griech. *pseudo*: „falsch“; *paralysis*: „Lähmung“) gesprochen wird. Eine ähnliche Wirkung wie die Myasthenia Gravis hat das Pfeilgift *Curare*,¹¹ das von den Ureinwohnern der südamerikanischen Tropen aus verschiedenen Pflanzen (z.B. Rinden diverser Strychnos-Pflanzenarten)¹² gewonnen wird.^C

Diese Facharbeit bezieht sich (wenn nicht anders erwähnt) auf die *erworbene* (= nicht angeborene) *Myasthenie*. Sonderformen von MG (die teilweise nicht mehr als Autoimmunkrankheiten bezeichnet werden können) werden in einem eigenen Kurzkapitel behandelt.

B - griech. *mys* = Muskel
gr. *asthenie* = Schwäche
lat. *gravis* = schwer

C - Curare verhindert u.a. die Bindung von Acetylcholin¹¹ an seine Rezeptoren in der Muskelzelle – genau wie die Autoantikörper bei MG.
Das Gift lähmt die Atemmuskulatur und führt zum Erstickungstod.

2.2 VERBREITUNG

Die Verbreitung von MG liegt laut jüngsten Studien zwischen ca. 10⁽¹³⁾ und 20 pro 100.000 Einwohner.¹⁴ In Südtirol liegt die Prävalenz^D von MG bei 9,8/100.000 Einwohnern.¹⁵ In den

⁸ vgl. Pongratz, 2003. Seite 9.

⁹ vgl. Martinovic, 2001.

¹⁰ vgl. Stimson, 2003.

¹¹ vgl. Onmeda, 2007, Seite 2.

¹² vgl. Chemgapedia, 2008.

¹³ vgl. Martinovic, 2001.

¹⁴ vgl. Vern, 2007. Seite 2.

¹⁵ vgl. Provinz Bozen GHW, 2004. Seite 128.

USA gibt es derzeit schätzungsweise ca. 70.000 MG-Patienten.¹⁶ Laut einer Studie, die 1990 in Trient durchgeführt wurde, gibt es jedes Jahr ca. 7 Neuerkrankungen/Jahr/Million Einwohner. Dabei ist die Anzahl der erkrankten Frauen mehr als doppelt so hoch wie die der Männer.¹⁷ In den USA sollen mittlerweile jedoch mehr Männer betroffen sein als Frauen – zumindest, was die über 50-Jährigen angeht.¹⁸ Über die Altersspanne, in der am meisten Patienten an MG erkranken, scheint sich die Fachwelt nicht völlig einig zu sein, denn in den verschiedenen Quellen sind teilweise deutlich unterschiedliche Angaben enthalten. Erkranken können prinzipiell Menschen jeder Altersstufe,¹⁹ jüngere Frauen (die oft während oder nach einer Schwangerschaft erkranken²⁰) sind jedoch bis zu drei Mal öfter betroffen als Männer. Ab dem 4. Lebensjahrzehnt gibt es diesen Unterschied nicht mehr.²¹

Seit den frühen 1950ern wurden zahlreiche (mindestens 39) Studien zur Epidemiologie von MG veröffentlicht. Seither ist die statistische Anzahl der Erkrankungen ständig angestiegen, was vermutlich auf die bessere Erforschung und bessere Behandlungsmöglichkeiten der Krankheit

D – Prävalenz. Anzahl der Menschen in der Bevölkerung, die an einer Krankheit leiden (bzw. einmal daran gelitten haben)

Inzidenz. Anzahl der Menschen mit Neuerkrankung.

zurückzuführen ist. (MG-Patienten, die bisher früher starben, überleben dank moderner Medizin und gesünderen Lebensstandards länger).²² Fast ein Drittel der Patienten mit generalisierter MG (→ Myasthenie, die den ganzen Körper betrifft) starb früher bereits in den ersten Jahren nach der Erkrankung, heute sind es ca. 1 bis 2%.²³

2.3 GESCHICHTE

Der erste bekannte Fall von MG dürfte der des Indianerhäuptlings Opechancanough (der 1664 starb) gewesen sein. Chronisten aus Virginia berichteten, er sei nicht fähig gewesen zu laufen und seine Augenlider seien so schwer gewesen, dass seine Anhänger sie hochheben mussten, damit er etwas sehen konnte. Versuche, die Myasthenie sinnvoll zu behandeln, begannen in den 1930ern, als die Ähnlichkeit der Krankheit mit dem Curare-Gift entdeckt wurde, dessen

¹⁶ vgl. Buckley, 2001. Seite 1.

¹⁷ vgl. Ferrari, 1992.

¹⁸ vgl. Buckley, 2001. Seite 1.

¹⁹ vgl. Schumm, 2008.

²⁰ vgl. Onmeda, 2007. Seite 4.

²¹ vgl. Schumm, 2008.

²² vgl. Buckley, 2001. Seite 1.

²³ vgl. Herkenrath, 2000.

Wirkung mit Physostigmin gehemmt werden kann.²⁴ 1960 wurde zum ersten Mal vermutet, dass es sich bei MG um eine autoimmunbedingte Krankheit handelt: John A. Simpson nahm an, dass Antikörper an den neuromuskulären Verbindungsstellen der Grund für die Krankheit seien. In den 1970ern konnte diese Spekulation bestätigt werden.²⁵

²⁴ vgl. Conti-Fine, 2006. Seite 2843.

²⁵ vgl. Buckley, 2001. Seite 1.

3. Symptomatik

Das Problem bei Myasthenia gravis ist das individuell unterschiedlich ausgebildete Krankheitsbild und die uneinheitliche Ausprägung der Symptome.

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Stadien bzw. Schweregraden der Krankheit. Die Okulare MG betrifft nur die Augenmuskeln; sobald der ganze Körper betroffen ist, sprechen wir von einer Generalisierung, welche in leichter, mittelschwerer oder schwerer Form vorkommen kann. Bei letzterer ist sogar die Atemmuskulatur betroffen und der Patient muss künstlich beatmet werden.

Im Prinzip kann sich die Myasthenie auf jeden Muskel des Körpers auswirken, in den meisten Fällen sind jedoch verstärkt Muskeln des Auges und der Augenlider, Schluckmuskeln und die mimische Muskulatur betroffen.²⁶ Meistens wird MG nicht sofort als solche erkannt.

E – Ptosis (von griech. „Fall“) bezeichnet das Herabhängen des oberen Augenlids

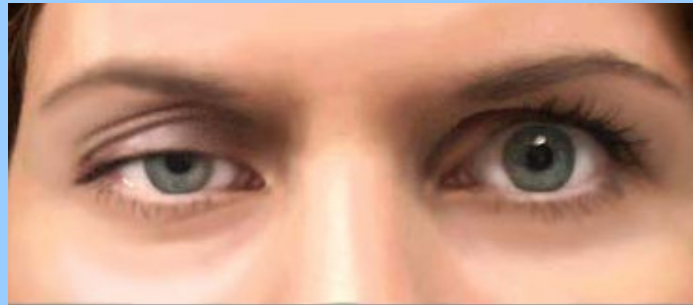


Abbildung 1

Bei etwa zwei Dritteln der Erkrankten ist das erste feststellbare Symptom eine Schwäche der Augenmuskeln. [*Ptosis*²⁶ und/oder *Diplopie* (=Doppelsehen)]²⁷.

INFO - Im Gegensatz zu den Skelettmuskeln, bei denen die *motorische Einheit* (=Nervenzelle mit allen von ihr befehligten Muskelzellen) aus mehreren hundert Muskelfasern besteht, sind es bei den äußeren Augenmuskeln nur zehn, weil dort eine feine Kraftabstufung erforderlich ist.²⁸ Es sind demnach auch weniger *Acetylcholinrezeptoren* vorhanden (siehe nächsten Unterpunkt für Erklärung). Das ist also wahrscheinlich der Grund für das erstmalige Auftreten der myasthenen Schwäche in diesem Bereich.

²⁶ vgl. Darling, 2007.

²⁷ vgl. Buckley, 2001. Seite 3.

²⁸ vgl. Pongratz, 2003. Seite 160.

Die Ptosis kann sowohl einseitig als auch beidseitig vorkommen²⁹ und nimmt beim Blick nach oben (Simpson-Test) oder bei grellem Licht zu, während Kühlen der Augenlider eine Verbesserung hervorruft³¹. Weitere Symptome sind unsicheres Gehen, Schwäche der Kaumuskeln, Kurzatmigkeit, ein Schwächegefühl in den Beinen, Armen, Händen, Fingern und in der Halsgegend.³² Weiters haben MG-Patienten aufgrund der Muskelschwäche meist einen schlaffen Gesichtsausdruck (die sog. *Facies myopathica*³³) und ein vertikales Lächeln, das sog. *Sneerling*.³⁴ Typisch ist ebenfalls eine *Dysarthrie* (→ Sprechstörung)³⁵



„Ausgeprägte Muskelschwäche bei einem 67-jährigen MG-Patienten mit sich anbahnender myasthenen Krise. [...] beidseitige Ptose (links) [...] Schwäche der mimischen Muskulatur zeigt sich beim gleichzeitigen Versuch zu Pfeifen (Mitte). [...] Kopf [kann] nur zeitweilig aufrecht gehalten werden. Der Patient hielt deshalb im Sitzen meist mit beiden Händen den nach vornüber fallenden Kopf (rechts). [...] Patient musste zwei Tage später wegen der rasch abnehmenden Vitalkapazität auf eine Intensivstation verlegt werden.“³⁰

Abbildung 2

Normalerweise treten die Symptome nach dauerhafter Muskelbeanspruchung auf bzw. verschlimmern sich bei Anstrengung, sie sind also belastungsabhängig. Spricht ein Myasthenie-Patient z.B. für längere Zeit, wird seine Stimme schwächer und die Aussprache immer undeutlicher: Die Muskelschwäche von Schlund und Zunge verhindert normale Artikulation; die Sprechstörung äußert sich in nasalem Sprechen. Es ist wohl nicht wenigen MG-Patienten passiert, dass sie wegen ihres Lallens für betrunken gehalten worden sind. Nach längerem Lesen oder Fernsehen tritt die Augensymptomatik verstärkt auf, Schluck- und Kaubeschwerden zeigen sich in der Regel gegen Ende einer Mahlzeit hin.³⁶ Im frühen Stadium des Krankheitsverlaufs kann sich die Muskelkraft nach längeren Ruhepausen wie Nachtruhe oder Mittagsschlaf wieder normalisieren.³⁷

Ist die Schwäche der Unterkiefermuskulatur stark ausgeprägt, kann es sein, dass der Patient neben erheblichen Schluckbeschwerden Schwierigkeiten hat, den Kopf stabil zu halten. Der

²⁹ vgl. Onmeda, 2007. Seite 5.

³⁰ Sieb, 2000. Seite 3497.

³¹ vgl. Schumm, 2008.

³² vgl. Darling, 2007.

³³ vgl. Onmeda, 2007. Seite 5.

³⁴ vgl. Schumm, 2008.

³⁵ vgl. Darling, 2007.

³⁶ vgl. Kellner, 2008.

³⁷ vgl. Flüggen, 2005. Seite 141.

Unterkiefer bzw. der Kopfhalteapparat kann nicht mehr genug Kraft gegen die Eigenschwere des Kopfes aufbieten, somit kippt dieser nach vorne (→ Camptocormia). In solchen Fällen sind entsprechende Kopfstützen notwendig. Immerhin kann ein haltloser Kopf die eigene Luftröhre abklemmen.

Typisch für MG ist auf jeden Fall die „Trias“ aus der verschiedenen starken Muskelschwäche, ihrer ungleichmäßigen Ausprägung und der relativ raschen Linderung der Symptome nach Ruhephasen.³⁸

Eine Verschlimmerung der Symptome kann die verschiedensten Ursachen haben. Im Fall von Fieber, Infektionen oder Krankheiten (wie z.B. schon bei einer leichten Grippe) nimmt die Muskelschwäche zu, vor allem bei durch Viren ausgelösten Infektionen der Atemwege (→ häufige Lungenentzündungen). Bei erhöhter Körpertemperatur (auch in Folge hoher Umgebungstemperaturen) wird die Symptomatik ebenfalls verstärkt.³⁹ Deshalb wird MG-Patienten empfohlen, sich an heißen Tagen im Kühlen aufzuhalten. Bei Frauen ist die Krankheit während Schwangerschaft und Menstruation stärker ausgeprägt. Außerdem können Hypothyreose oder Hyperthyreose (Unterfunktion oder Überfunktion der Schilddrüse), Hormonstörungen und manche Medikamente⁴⁰ (darunter Narkotika, Betablocker, Anästhetika und einige Antibiotika⁴¹) eine Verschlechterung verursachen. Auch große seelische Belastung trägt zur Verschlimmerung der Symptome bei. Die Krankheit soll sogar bei mehr als der Hälfte der Patienten nach einem psychisch belastenden Ereignis oder einer Schwangerschaft ausbrechen.⁴²

Bei besonders schweren (generalisierten) Formen von MG kann es durch Schwäche der Atemmuskulatur sogar zur Ateminsuffizienz kommen. Die Gefahr, sich zu verschlucken, ist aufgrund der Schluckschwäche erhöht, Husten ist kaum möglich und in manchen Fällen muss regelmäßig Schleim abgesaugt werden⁴³ (auch weil *Mestinon* bzw. *Pyridostigmin*, ein häufig verwendetes Medikament bei MG-Patienten, vermehrten Speichelfluss als Nebenwirkung hat).

³⁸ vgl. Schumm, 2008.

³⁹ vgl. Buckley, 2001. Seite 3.

⁴⁰ vgl. Darling, 2007.

⁴¹ vgl. Schumm, 2008.

⁴² vgl. Onmeda, 2007. Seite 4.

⁴³ vgl. Pongratz, 2003. Seite 163.

Im Falle einer Ateminsuffizienz spricht man von der *myasthenen Krise*. Ein Patient in dieser Lage ist unbedingt auf intensivmedizinische Überwachung und Behandlung angewiesen.⁴⁴

⁴⁴ vgl. Pongratz, 2003. Seite 163.

4. Störung der Signalübertragung

Man weiß bis heute (wie bei zahlreichen anderen Autoimmunerkrankungen) nicht genau, wodurch Myasthenia Gravis bedingt ist. Genetische Veranlagung scheint eine gewisse Rolle zu spielen.⁴⁵ Es treten zwar nur circa 3% der Fälle in Form einer familiären Häufung auf,⁴⁶ man geht heute jedoch mit ziemlicher Sicherheit von einer genetischen Disposition bei MG aus.⁴⁷ Die Thymusdrüse, ein Organ des lymphatischen Systems, das für den Aufbau und die Schulung des Immunsystems zuständig ist, scheint ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. (Eine ausführliche Erklärung dazu in Kapitel 5)

Die Basis von Myasthenia Gravis ist eine gestörte Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel. Um diese Übertragungsstörung zu erläutern, sei zunächst in etwa erklärt, wie eine Signalübertragung an den Muskel bei einem gesunden Menschen funktioniert. An der

Synapse werden elektrische Signale der motorischen Nervenzelle in chemische Information umgewandelt und zur Muskelzelle transportiert. Erreicht ein Aktionspotenzial (=elektrische Erregung) die motorische Endplatte der Nervenzelle, die an eine Muskelzelle grenzt, werden Calciumkanäle geöffnet und Calciumionen dringen ins Innere des Endknöpfchens. Durch diese Calciumionen werden die in den synaptischen Vesikeln sitzenden Neurotransmitter freigesetzt und gelangen in den synaptischen Spalt.⁴⁸

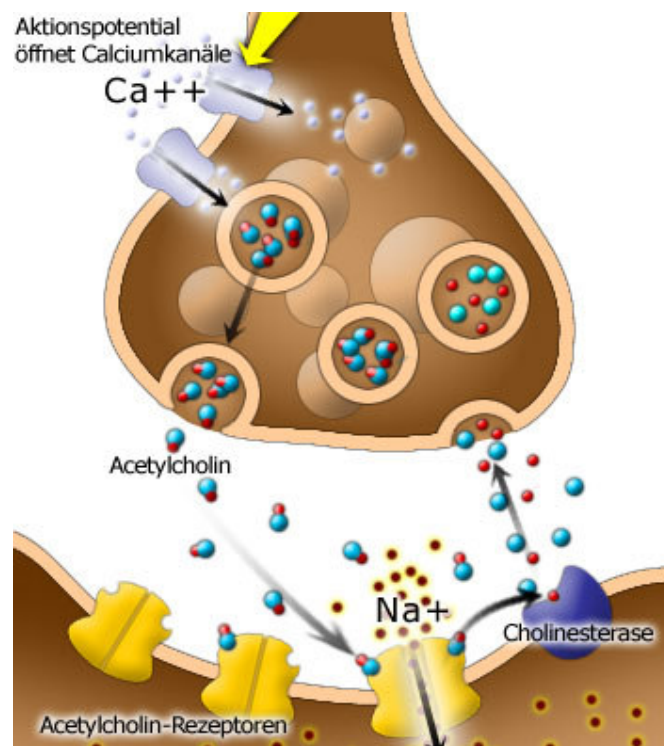


Abb. 3: Signalübertragung vom Nerv zum Muskel

In der postsynaptischen Membran, also der Membran der angrenzenden Muskelzelle, sitzen verschlossene Natriumkanäle. Wenn sich ein Neurotransmittermolekül per Schlüssel-Schloss-Prinzip auf einen Natriumkanal setzt, wird

⁴⁵ vgl. Kellner, 2008.

⁴⁶ vgl. Onmeda, 2007. Seite 3.

⁴⁷ vgl. Schumm, 2008.

⁴⁸ vgl. Helmich, 2005. Seite 2.

dieser geöffnet. Nun dringen Natriumionen durch den Kanal in die Muskelzelle ein, das Signal wurde übertragen, es kommt zur Muskelkontraktion. Anschließend senken Transmitterspaltende Enzyme die Konzentration der Neurotransmitter und somit auch die der offenen Natriumkanäle. Die Spaltprodukte der Neurotransmitter werden wieder zurück in die motorische Endplatte der Nervenzelle transportiert und dort neu zusammengesetzt, um für die nächste Erregung bereit zu sein.⁴⁹

Einer dieser Neurotransmitter ist das Acetylcholin. Es dockt an bestimmten Ionenkanälen, den Acetylcholinrezeptoren, an. Für wenige Millisekunden bleibt der Kanal offen, ca. 10.000 Kationen strömen pro Millisekunde in die Muskelfaser.⁵⁰ Der neuromuskuläre Signalimpuls wird beendet, indem das Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase, ein Spaltungsenzym, in Acetyl und Cholin zerlegt wird.

Im Körper eines MG-Kranken werden Autoantikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (kurz AchR, siehe Abb. 4) gebildet. Die Antikörper blockieren oder zerstören den Rezeptor und verhindern bzw. schwächen somit die Muskelkontraktion⁵¹ (siehe Abb. 5). Der AchR besteht aus fünf Untereinheiten, (α , α , β , γ , δ) die Autoantikörper richten sich, so vermutet man, gegen einen bestimmten Abschnitt der beiden α -Untereinheiten⁵² (auf der Abbildung orange dargestellt).

Bei 10 bis 20% der Patienten mit generalisierter MG lassen sich AchR-Antikörper im Blut jedoch nicht nachweisen, obwohl im Krankheitsbild kein wesentlicher Unterschied zu AchR-Antikörper positiven MG-Kranken besteht. Da bei den meisten dieser Patienten mit sog. *seronegativer* Myasthenie Autoantikörper gegen das Rezeptorprotein MuSK (dessen Funktion bislang weitgehend unbekannt ist) aufscheinen, glaubt man hier an eine Verbindung. Schließt man die MuSK-Antikörper ein, können über 95% der Myastheniepatienten serologisch erfasst werden. Man vermutet, dass noch weitere, bislang unbekannte Autoantikörper eine Rolle spielen.⁵³ Eine andere interessante Theorie ist, dass es sich bei einer

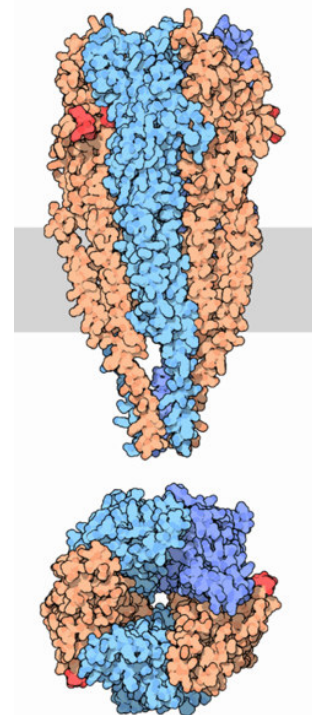


Abb. 4: AchR mit Untereinheiten (Seitenansicht und Draufsicht)

⁴⁹ vgl. Helmich, 2005. Seite 3f.

⁵⁰ vgl. Sieb, 2000. Seite 3496.

⁵¹ vgl. Darling, 2007.

⁵² vgl. Juel, 2007. Seite 3.

⁵³ vgl. ebd.

seronegativen MG-Form um hochreaktive AChR-Antikörper handelt, die nicht zirkulieren, weil sie fest gebunden bleiben.⁵⁴

Die Konzentration der Antikörper im Blut hat – im Vergleich zu anderen Patienten – nichts mit dem Schweregrad der Krankheit zu tun, der Titerverlauf (Titer = Konzentrationsangabe von Viren oder Antikörpern) zeigt jedoch individuelle Verbesserungen und Verschlechterungen auf.⁵⁵

Ungeklärt ist bislang auch, wie und warum Umwelteinflüsse (u.a. Temperatur, Krankheiten und psychische Belastungen, wie zuvor erwähnt) einen derartigen Einfluss auf die Symptomatik haben.

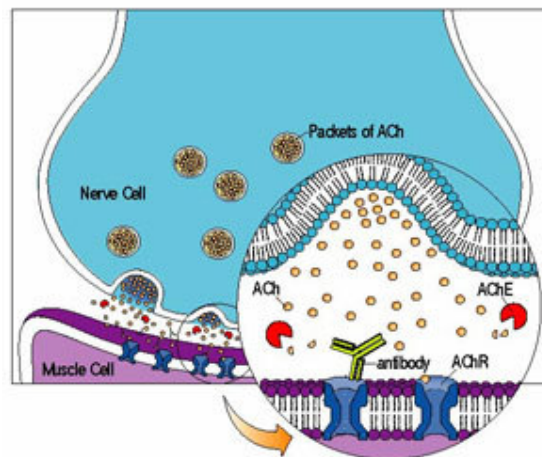


Abb. 5: Antikörper blockieren ACh-Rezeptoren

⁵⁴ vgl. Nelson, 2006. Seite 1137.

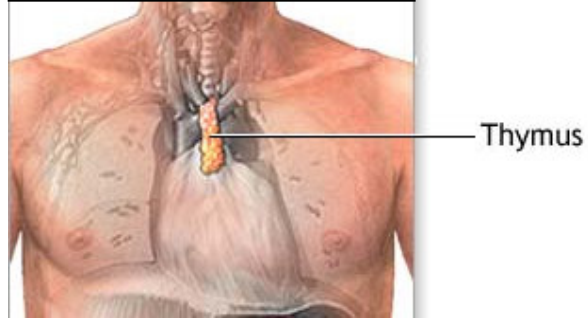
⁵⁵ vgl. Sieb, 2000. Seite 3497.

5. Bedeutung der Thymusdrüse für MG

5.1 FUNKTION DES THYMUS

Der Thymus oder die Thymusdrüse ist ein kleines Organ, das hinter dem Brustbein liegt. (siehe Abb. 6) In der Feinschmeckerszene gilt das Bries (die Thymusdrüse von Kalb oder Lamm) wegen seiner Zartheit als Delikatesse.⁵⁶ Die Thymusdrüse ist von einer feinen Bindegewebskapsel umgeben. Seit ca. 50 Jahren weiß man, wie wichtig sie für das Immunsystem des Menschen ist: Wird sie bei einem Kind entfernt, kann sich kein funktionierendes Immunsystem aufbauen.

Abb. 6: Lage der Thymusdrüse



Der Thymus bildet die verschiedenen T-Lymphozyten (→ Thymuslymphozyten) aus und lehrt diese, zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen zu unterscheiden. Lymphozytenstammzellen gelangen hierbei aus dem Knochenmark über die Blutbahn in die Läppchenrinde des Thymus, wo sich aus den Stammzellen die verschiedenen T-Zellen ausdifferenzieren. Sind diese imstande, körperfremde Elemente gezielt zu erkennen, können sie den Thymus verlassen und sich im lymphatischen Gewebe überall im Körper (Lymphknoten, Milz, Mandeln etc.) ablegen, wo sie sich bei Bedarf vermehren.

Bei der Geburt ist der Thymus verhältnismäßig am größten, während der Kindheit bis zur Pubertät ist er am aktivsten. Bei Jugendlichen ist schließlich eine ausreichende Anzahl an ausdifferenzierten T-Zellen erreicht, die Thymusdrüse hat immer weniger zu tun, bildet sich zurück und verfettet fast vollständig.⁵⁷

Die Ausbildung der Selbsttoleranz (Immunsystem erkennt Antigene als körpereigen und leitet daher richtigerweise keine Immunantwort ein) ist oft fehlerhaft; solche Fehlschaltungen sind vermutlich der Auslöser für verschiedene Autoimmunkrankheiten.

Der Thymus stellt die geeignete Umgebung (*Stroma*) für die Reifung verschiedener T-Zell-Typen bereit: Im Thymus kommen Epithelzellen^F in verschiedenen Formen vor. Sie besitzen genau festgelegte Funktionen für die T-Zell-Entwicklung und das Erlernen der Selbsttoleranz.

⁵⁶ vgl. Bleul, 2006. Seite 2.

⁵⁷ vgl. Wagner. 2005.

Bisher war unklar, ob sich diese Epithelzellen aus denselben oder unterschiedlichen Vorläuferzellen bilden und ob solche Vorläuferzellen auch noch in der adulten Thymusdrüse vorkommen. Ein Forscherteam am Max-Planck-Institut fand heraus, dass sogar nach der Geburt noch die Entwicklung eines Neothymus aus einzelnen Vorläuferzellen möglich ist.

F - Epithel – Oberflächen deckende Zellen, (überall an Oberflächen, z.B. Haut, Speiseröhre, Magenschleimhaut) bestehend aus Deck – oder Drüsengewebe, es enthält keine Blutgefäße

Mit diesem Wissen will man durch eine gezielte Veränderung der Epithelzellen zukünftig versuchen, die Selbsttoleranz des Körpers zu verbessern. Sollte das gelingen, wäre das sicherlich ein großer Schritt in der Behandlung und Prävention von Autoimmunkrankheiten.⁵⁸

5.2 THYMUSDRÜSE UND MYASTHENIE

Die Thymusdrüse spielt bei Myasthenia Gravis eine wesentliche Rolle, auch wenn ihre Bedeutung bis heute noch nicht vollständig geklärt ist.⁵⁹ Bei ca. 65% bis 70% aller MG-Patienten ist eine Hyperplasie^G des Thymus zu beobachten (mit Keimzentren, die auf einen aktiven immunologischen Prozess hinweisen); 10 bis 15 % der Erkrankten haben ein Thymom, also einen Tumor in der Thymusdrüse. In der Regel tritt bei letzteren die Schwäche stärker auf, außerdem leiden sie öfter unter der generalisierten Myasthenie und ihr Titer für die Acetylcholinrezeptor-Antikörper ist vergleichsweise

G - Hyperplasie (griech: *hyper* = übermäßig, *plassein* = bilden) bezeichnet die Vergrößerung eines Organs oder Gewebes durch vermehrte Zellteilung. Eine Hyperplasie, die den Thymus betrifft, wird auch *Thymitis* genannt.

höher. Umgekehrt kommt ein Thymom bei Patienten mit okulärer oder seronegativer Myasthenie (→ AChR-Antikörper im Blut sind nicht nachweisbar) weniger oft vor, ist aber nicht auszuschließen.⁶⁰

5.3 THYMOM UND THYMEKTOMIE

Man verdächtigt den Thymus sowohl als Auslöser wie auch als Grund des Andauerns der Immunreaktion gegen die Acetylcholinrezeptoren,⁶¹ im Thymusmark befinden sich nämlich

⁵⁸ vgl. Bleul, 2006. Seite 1f.

⁵⁹ vgl. Buckley, 2001. Seite 3.

⁶⁰ vgl. Juel, 2007. Seite 3.

⁶¹ vgl. Buckley, 2001. Seite 3.

muskelähnliche Zellen, welche auch die Struktur verschiedener Untereinheiten des AChR simulieren.⁶²

MG-Betroffene sollten sich auf jeden Fall einer Brust-CT (Computertomographie) unterziehen, um ein Thymom auszuschließen. Der operativen Entfernung der Thymusdrüse (sei es bei Patienten mit Thymom oder Thymitis) folgt oft eine langfristige Verbesserung des Krankheitsbildes.⁶³

Die Bedeutung der Thymusdrüse ist jedoch noch lange nicht vollends geklärt. Neben den ca. 80% der Betroffenen mit krankhaften Veränderungen des Thymus bleiben immer noch die nicht thymomatischen Patienten.⁶⁴

Eine Thymektomie bei Betroffenen ohne Tumor ist nach wie vor umstritten, weil nicht klar ist, ob durch die Entfernung des Thymus in solchen Fällen eine Verbesserung herbeigeführt wird.

Hinsichtlich der Häufigkeit von gutartigen bzw. bösartigen Thymomen widersprechen sich die Quellen. Laut Juel ist der Großteil der Thymome gutartig, sie können jedoch zu bösartigen werden.⁶⁵ Eine andere Tabelle besagt hingegen, dass ungefähr 23% aller Thymome bei Myastheniepatienten gutartig sind, beim Rest handelt es sich um maligne Tumore (von denen sich die meisten in der Thymusrinde befinden → *kortikales Thymom*).⁶⁶

⁶² vgl. Pongratz, 2003. Seite 162.

⁶³ vgl. Juel, 2007. Seite 3.

⁶⁴ vgl. Onmeda, 2007. Seite 4.

⁶⁵ vgl. Juel, 2007. Seite 3.

⁶⁶ vgl. Melms, 2006. Seite 20.

6. Diagnose

6.1 DIAGNOSE

Myasthenia Gravis, so heißt es, gehört zu den schwierigsten Diagnosen, vor allem aufgrund ihrer Seltenheit, ihres schwankenden Charakters und der Ähnlichkeit zu anderen Krankheiten und Fehlsteuerungen.⁶⁷ Nicht zuletzt deshalb wird MG in den meisten Fällen erst sehr spät diagnostiziert (durchschnittlich nach 2,7 Jahren). Laut Experten bleibt sogar rund die Hälfte aller MG-Erkrankten unerkannt.⁶⁸

6.1.1 ÄUßERE ANZEICHEN

Gerade zu Krankheitsbeginn gibt es wenig physische Hinweise auf eine Krankheit, weshalb es auch oftmals vorkommt, dass Myastheniebetreffende zunächst verdächtigt werden, lediglich an einer psychischen Erkrankung zu leiden.⁶⁹

Trotzdem gibt bzw. gäbe es diverse mehr oder weniger sichere Methoden, um eine MG zu diagnostizieren. Ein Verdacht auf Myasthenie besteht bei Ermüdung durch schnell wechselnde Bewegungen.⁷⁰ Ptosis und Diplopie sind – wie erwähnt – ebenfalls typisch. Ein wichtiger Aspekt ist, dass durch die Muskelschwäche Sinneswahrnehmung wie Schmerzempfinden der Betroffenen nicht beeinträchtigt wird (wie z.B. bei Lähmungen.)⁷¹

6.1.2 TENSILON-TEST

Oft wird eine Myasthenia Gravis durch den so genannten *Edrophoniumchlorid* oder *Tensilon* - Test festgestellt. Über 90% aller MG-Patienten reagieren positiv darauf.⁷² Tensilon (oder *Camsilon*, welches heute in der Regel verwendet wird; beide Begriffe sind Handelsnamen für Edrophoniumchlorid) ist ein Cholinesterasehemmer, der binnen kürzester Zeit wirkt. Nach ca. einer halben bis einer Minute kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Schwäche.⁷³ (Durch die Hemmung von Cholinesterase kann weniger Acetylcholin abgebaut werden und es besteht gewissermaßen eine größere Wahrscheinlichkeit, dass sich Acetylcholinmoleküle an nicht von Antikörpern beschädigte oder besetzte Rezeptoren binden können.)

⁶⁷ vgl. Juel, 2007. Seite 2.

⁶⁸ vgl. Martinovic, 2001.

⁶⁹ vgl. Lisak, 1994. Seite 2.

⁷⁰ vgl. Onmeda, 2007. Seite 6.

⁷¹ vgl. Darling, 2007.

⁷² vgl. Buckley, 2001. Seite 4.

⁷³ vgl. Schumm, 2008.

Ein Edrophoniumchloridtest muss jedoch auf jeden Fall unter medizinischer Bewachung ausgeführt werden. Normalerweise wird eine geringe Dosis intravenös verabreicht, die Wirkung wird innerhalb einer Minute beobachtet, worauf eine größere Menge Edrophoniumchlorid injiziert wird, wiederum gefolgt von einer einminütigen Beobachtungsperiode. Ist nach der dritten Verabreichung eine eindeutige Verbesserung festzustellen, gilt der Test als positiv. Atropin sollte im Falle von Nebenwirkungen auf jeden Fall bereitstehen, denn bei einigen Menschen, die schon bei minimalen Dosen sehr empfindlich reagieren, kann es sogar zum Atemstillstand kommen. Allerdings ist zu beachten, dass ein Tensilon-Test auch bei anderen neurologischen Muskelkrankheiten, bei denen die neuromuskuläre Übertragung gestört ist (zum Beispiel Lambert Eaton), positiv ausfällt.⁷⁴

6.1.3 BLUTTEST AUF AChR

Ein anderer Hinweis auf MG ist natürlich ein erhöhter AChR-Antikörper-Spiegel im Blut. AChR-Antikörper bestätigen einen Verdacht auf MG, eine normale Antikörperkonzentration schließt die Diagnose jedoch nicht aus. Wie bereits zuvor erwähnt, sind AChR-Antikörper bei Patienten mit seronegativer MG nicht nachweisbar; nur 80% der Betroffenen mit generalisierter Myasthenie und 55% derjenigen mit okulärer MG sind erfassbar.⁷⁵

6.1.4 EMG

Eine weitere Methode, um die Diagnose zu untermauern, ist die Elektromyographie, (kurz EMG) die sich vor allem dann als wertvoll erweist, wenn Befunde, Antikörpertests und Cholinesteraseinhibitoren nicht genug Aufschluss geben.⁷⁶ Am aussagekräftigsten ist die Einzelfaser-EMG, wobei einzelne Muskelfasern durch elektrische Impulse stimuliert werden. Hierfür wird eine 0,3 bis 0,6 mm dicke Nadelelektrode in den Muskel eingeschoben. Die Muskeln eines MG-Patienten (aber auch jene von Menschen mit anderen neuromuskulären Übertragungsstörungen) reagieren anders als solche von gesunden Menschen. Bei Verdacht auf Myasthenie sollte z.B. der sog. Fingerstrecker, ein Muskel des Unterarms getestet werden. Eine vergrößerte Thymusdrüse ist, wie bereits gehört, ebenfalls ein starkes Indiz für Myasthenia Gravis.

Unterm Strich gibt es jedoch keine 100%igen Hinweise für MG. Deshalb sollten immer auch die differentialdiagnostischen Alternativen in Betracht gezogen bzw. ausgeschlossen werden.

⁷⁴ vgl. Buckley, 2001. Seite 4.

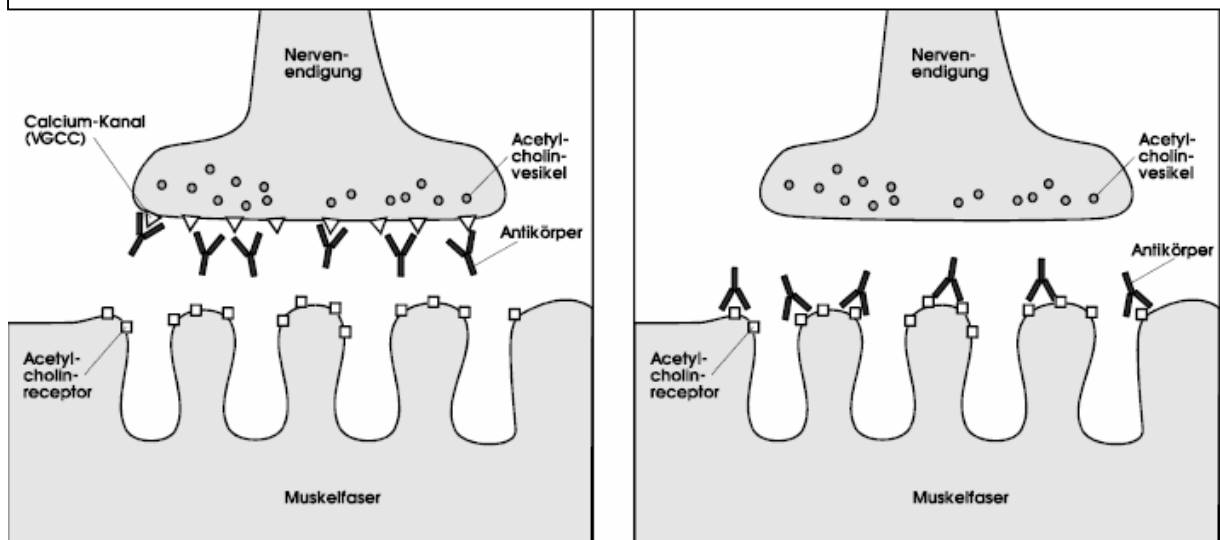
⁷⁵ vgl. ebd. Seite 3.

⁷⁶ vgl. ebd. Seite 5.

6.2 DIFFERENTIALDIAGNOSE & VERWANDTE KRANKHEITEN

Zu den Differentialdiagnosen von generalisierter MG gehört beispielsweise das sehr seltene Lambert-Eaton-myasthene-Syndrom (kurz LEMS), eng mit der Myasthenie verwandt, weshalb die beiden Krankheiten oft in einem Atemzug genannt werden. Bei Lambert Eaton bildet der Körper des Betroffenen Antikörper gegen die präsynaptischen Calciumkanäle⁷⁷ anstatt gegen Ach-Rezeptoren wie bei MG (siehe Abb. 7). Beim gesunden Menschen wandern Calciumionen durch diese Kanäle, um das in den Vesikeln lagernde Acetylcholin freizusetzen. Dieser Vorgang wird bei LEMS von den Autoantikörpern geblockt. In beiden Fällen kommt also eine Übertragungsstörung vor, lediglich ist es bei LEMS auf der präsynaptischen, bei MG auf der postsynaptischen Membran. Der Verwandtheitsgrad zeigt sich auch in der Ähnlichkeit der Symptome: vor allem aufgrund der belastungsabhängigen Ermüdbarkeit wird LEMS oft zunächst als Myasthenie fehldiagnostiziert. Anfangssymptome sind bei LEMS meist eine Bein- oder Armschwäche, eine Augenschwäche ist vergleichsweise selten, dafür geht die Krankheit oft mit autonomen Symptomen einher, wie Mundtrockenheit oder Impotenz.⁷⁸ Außerdem tritt Lambert Eaton sehr oft mit einem Bronchialkarzinom auf.⁷⁹

Abb. 7: Vergleich zwischen LEMS (links) und Myasthenia Gravis (rechts)



Weiters differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind kongenitale Myasthenien (siehe Kapitel 8), von Medikamenten ausgelöste myasthene Syndrome, Botulismus (→ Doppelbilder, Ptose), okuläre Symptome bei Multipler Sklerose, Polymyositis oder

⁷⁷ vgl. Diagnostika, 1996. Seite 2.

⁷⁸ vgl. Pongratz, 2003. Seite 163.

⁷⁹ vgl. Diagnostika, 1996. Seite 3.

Dermatomyositis⁸⁰ (seltene entzündliche Erkrankungen der Skelettmuskeln) oder z.B. das Chronische Erschöpfungssyndrom (chronische lähmende Erschöpfbarkeit mit Kopfschmerzen und Schlafstörungen, Verschlechterung des Zustands nach Anstrengung) Schilddrüsenerkrankungen und verschiedene Myopathien, also Muskelerkrankungen.⁸¹

⁸⁰ vgl. Melms, 2006. Seite 15.

⁸¹ vgl. Schumm, 2008.

7. Behandlung

Zuallererst ist zu sagen, dass es keine Standard- oder Universaltherapie für Myasthenia Gravis gibt. Vielmehr muss der Arzt eine individuell abgestimmte Behandlung ansetzen und in Zusammenarbeit mit dem Patienten nach der besten Lösung suchen.⁸² Eine Rolle spielen z.B. Alter des Patienten bei Erkrankungsbeginn, Geschlecht, die Art der Thymusveränderung und der Schweregrad der Krankheit. Ältere Patienten, solche mit Thymom und schweren generalisierten Formen von MG haben prognostisch gesehen die ungünstigsten Aussichten.⁸³ Nur wenige neuromuskuläre Krankheiten sprechen ähnlich gut auf eine Therapie an wie Myasthenia Gravis.⁸⁴ Durch die Kombination verschiedener Therapeutika wird dem Patienten heute in den meisten Fällen ein weitgehend normales Alltags- und Arbeitsleben ermöglicht. Umschulungen o.ä. sind in der Regel nur bei Berufen notwendig, die große körperliche Anstrengung abverlangen.⁸⁵

Trotzdem birgt auch eine unter Kontrolle gebrachte Myasthenie Einschränkungen und der Betroffene muss lernen, mit der (neuen) Lebenssituation umzugehen.

Ziel der Therapie ist es, die Symptome so weit wie möglich zu reduzieren, und das mit möglichst geringen Nebenwirkungen.⁸⁶ Eine gezielte Behandlung oder gar Heilung der Immunstörung ist nicht möglich, zumindest noch nicht.⁸⁷

7.1 CHOLINESTERASEINHIBITOREN

Eine Möglichkeit der Therapie sind *Cholinesteraseinhibitoren* (die wir schon beim Tensilon-Test kennen gelernt haben): Sie hindern das Enzym Acetylcholinesterase daran, Acetylcholin abzubauen, was zu einer Vermehrung von Acetylcholin im synaptischen Spalt führt. Cholinesterasehemmer können die AChR-Antikörper nicht daran hindern, die ACh-Rezeptoren zu blockieren, aber durch die verlängerte Wirkung von Acetylcholin wird der Impuls in der Regel besser übertragen, da freie Rezeptoren mit höherer Wahrscheinlichkeit besetzt werden.

⁸² vgl. Buckley, 2001. Seite 1.

⁸³ vgl. Berlit, 1999. Seite 284.

⁸⁴ vgl. Buckley, 2001. Seite 1.

⁸⁵ vgl. Flüggen, 2005. Seite 142.

⁸⁶ vgl. Juel, 2007. Seite 6.

⁸⁷ vgl. Conti-Fine, 2006. Seite 2850.

Die am meisten verwendeten ChE-Hemmer sind Pyridostigminbromid (Handelsname Mestinon) und Neostigminbromid (Prostigmin).⁸⁸

Es kann sowohl zu muskarinartigen als auch nikotinartigen Nebenwirkungen kommen.^H

Im Krankheitsverlauf benötigen viele

Patienten immer höhere Dosen. Grund dafür ist ein Wirkungsverlust des Medikaments, der nach einiger Zeit eintreten kann.⁸⁹

Trotzdem muss aufgepasst werden, denn bei falscher Dosierung von Cholinesterasehemmern besteht die Gefahr einer Krise. Bei einer Überdosierung der ChE-Hemmer kommt es zu einer sogenannten cholinergen Krise. Diese äußert sich in starken Muskelkrämpfen, Schwäche, Atemstörungen, Schwitzen, starkem Speichelfluss und Bewusstseinsstrübung. Da sie viele Symptome mit der myasthenen Krise gemein hat, besteht die Gefahr, sie als solche fehlzuinterpretieren⁹⁰. Zur myasthenen Krise kann es nämlich bei Patienten mit mittel oder schwer ausgeprägter generalisierter MG durch eine Unterdosierung von ChE-Hemmern kommen: Die Schwäche breitet sich so weit aus, dass sie zu einer Atem“lähmung“ führt.⁹¹

H - Nebenwirkungen von Mestinon

MUSKARINARTIG - vermehrter Speichelfluss und Schweißsekretion, Spasmen, Krämpfe im Magen-Darm Bereich, Durchfall.

NIKOTINARTIG – Muskelschwäche, Spasmen, Zittern.

7.2 IMMUNSUPPRESSIVA

Die symptomatische Therapie sollte mit *Immunsuppressiva* kombiniert werden. Der Grund ist offensichtlich: Ein weniger aktives Immunsystem bildet weniger Antikörper, welche ja für die Muskelschwäche verantwortlich sind. Den meisten MG-Patienten werden Corticosteroide^I verabreicht (z.B. Cortison) in Kombination

I - *Corticosteroide* bzw. *Glucocorticoide* werden im menschlichen Körper (genauer gesagt in den Nebennieren) in geringen Mengen auch auf natürlichem Wege gebildet. Körpereigene Glucocorticoide entstehen hauptsächlich aus Cholesterin; sie sind Abkömmlinge des Hormons Progesteron. Sie werden bei Stress abgegeben, hemmen die Arbeit des Immunsystems und beeinflussen u.a. Stoffwechsel, Wasserhaushalt und das Herz-Kreislaufsystem.

⁸⁸ vgl. Berlit, 1999. Seite 285.

⁸⁹ vgl. ebd.

⁹⁰ vgl. Herkenrath, 2000.

⁹¹ vgl. Flüggen, 2005. Seite 142.

mit Azathioprin (das im Verdacht steht, krebserregend zu sein) oder manchmal Cyclosporin A. (Beides Immunsuppressiva)⁹²

Sie wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv und sind in der Therapie sehr wirksam (bei 60 bis 90% der Erkrankten tritt eine deutliche Verbesserung der Symptome auf) Bei Therapiebeginn (oder auch bei einer größeren Umstellung in der Dosierung) kann es jedoch zunächst zu einer Verschlechterung kommen.⁹³ Außerdem ist die Wirkung von Corticosteroiden sehr unspezifisch, sie wirken umfassend aufs Immunsystem ein. Die schweren Nebenwirkungen, die eintreten können, vor allem bei einer langfristigen Therapie wie bei MG, sind ebenfalls zu bedenken, wie z.B. Osteoporose, Diabetes und das Cushing-Syndrom (→ Vollmondgesicht, Fettleibigkeit, Muskelschwund etc.), gesteigerter Innendruck der Augen kann im Laufe der Zeit zu grauem Star führen.⁹⁴ Überdies wird das Immunsystem ganzheitlich geschwächt und der Patient ist leichter anfällig für Infekte. Diese werden jedoch wegen der Wirkung der Immunsuppressiva in der Regel erst spät entdeckt: Der Patient bekommt kein Fieber und die Infektion macht sich erst bemerkbar, wenn sie bereits recht ausgeprägt ist. Der Infekt wirkt sich wiederum verschlechternd auf die myasthene Schwäche aus. Bei den ersten Anzeichen einer Infektion sollten MG-Patienten deshalb einen Arzt aufsuchen, um beispielsweise eine Lungenentzündung auszuschließen.

7.3 PLASMAPHERESE

Eine Möglichkeit der akuten Behandlung ist die *Plasmapherese*. Es handelt sich hierbei um eine Art der Blutwäsche, bei der nur das Blutplasma ausgetauscht wird. Das Ziel ist es, die im Blut zirkulierenden AChR-Antikörper zu reduzieren. Wegen der schnellen Besserung wird diese Methode v.a. zur Behandlung einer myasthenen Krise eingesetzt, zur Vorbereitung einer Thymektomie oder bei Patienten, die auf die immunsuppressive Therapie nicht wie gewünscht ansprechen.⁹⁵ Eine Plasmapherese sollte immer mit einer Immunsuppressionstherapie kombiniert werden, um eine anschließende überschießende Neubildung von Antikörpern zu verhindern.

⁹² vgl. Berlit, 1999. Seite 286.

⁹³ vgl. Pongratz, 2003. Seite 171.

⁹⁴ vgl. Berlit, 1999. Seite 285.

⁹⁵ vgl. Buckley, 2001. Seite 9.

Auf lange Zeit gesehen ist die Plasmapherese jedoch nicht die beste Methode, da ihr klinischer Erfolg nicht lange anhält.⁹⁶

7.4 IMMUNGLOBULINE

Dasselbe gilt für die Therapie mit Immunglobulinen. Dabei werden in hoher Dosis intravenös Immunglobuline (also Antikörper) verabreicht. Die Antikörperaktivität im Körper wird somit gedrosselt, die Autoimmunreaktion unterdrückt.⁹⁷ Bei 70% der Patienten kommt es zu einer deutlichen Besserung nach ein bis drei Wochen.⁹⁸ Ein solches Serum ist jedoch teuer, da es aus dem Blut tausender Spender gewonnen werden muss, um die gewünschte Dosierung zu erreichen.⁹⁹

7.5 THYMEKTOMIE

Als letzte Therapiemethode sei nochmals die Thymektomie, also die operative Entfernung des Thymus, angesprochen.

1939 beobachtete Alfred Blalock, ein US-amerikanischer Chirurg, erstmals eine Remission von generalisierter MG bei einer jungen Frau nach der Entfernung eines Thymoms. Anschließend entfernte er auch Thymusdrüsen von MG-Erkrankten ohne Tumor und entdeckte dabei krankhafte Veränderungen des Thymus. Bei mehr als der Hälfte seiner Patienten kam es zu einer Verbesserung der Krankheit nach der Operation. Blalocks Erfahrungen ermutigten andere Ärzte, die Thymektomie bei MG-Kranken anzuwenden. Seitdem ist die Entfernung des Thymus zu einer der am öftesten angewandten Behandlungsmethoden geworden.¹⁰⁰

Die Operation erfolgt heute in der Regel als transsternale Thymektomie (lat. *sternum* = Brustbein), früher war oft noch die transzervikale (lat. *cervix* = Hals) Methode üblich. Bei Erkrankten mit einer schweren Form von MG sollte erst operiert werden, sobald der Zustand stabil ist bzw. eine angemessene Verbesserung eingetreten ist (Vorbehandlung mit Plasmapherese, Immunglobulinen etc.) Bei besonders bösartigen Thymomen ist eine nachträgliche Bestrahlung, evt. in Kombination mit einer Chemotherapie, notwendig.¹⁰¹

⁹⁶ vgl. Berlit, 1999. Seite 286.

⁹⁷ vgl. Missel, 2007.

⁹⁸ vgl. Buckley, 2001. Seite 9.

⁹⁹ vgl. Missel, 2007.

¹⁰⁰ vgl. Buckley, 2001. Seite 6.

¹⁰¹ vgl. Pongratz, 2003. Seite 171.

Die Thymektomie bei Patienten ohne Thymom ist umstritten, da es keine umfassende Studie gibt, welche ihre Wirkung belegt. Das wird jedoch zurzeit in einem internationalen Projekt nachgeholt.¹⁰²

¹⁰² vgl. Juel, 2007. Seite 9.

8. Sonderformen von MG

8.1 OKULÄRE UND SERONEGATIVE MG

Einige Sonderformen der Myasthenia Gravis wurden bereits angesprochen, so z.B. die okuläre Form, welche im Prinzip eine geschwächte Form der Myasthenie darstellt, die sich vorwiegend auf die Augen beschränkt (Hauptsymptome sind Ptosis und Doppelsehen). Bei Patienten mit rein okulärer Form der Myasthenie wird von einer Thymektomie auf jeden Fall abgeraten, sofern kein Thymom vorhanden ist.¹⁰³

Bei der seronegativen Myasthenie (SN-MG) handelt es sich um jene rätselhaften Fälle, in denen im Blut des Patienten kein erhöhter Antikörpertiter festzustellen ist. Selten haben solche Patienten ein Thymom und es ist wahrscheinlicher, dass sich die MG auf rein okuläre Symptome beschränkt. Nahezu die Hälfte aller Kinder, die vor der Pubertät an erworbener Myasthenia Gravis erkranken, ist seronegativ.

8.2 KINDHEITS-MG

Bei Kindheits-Myasthenie wird zwischen drei Formen unterschieden. Zunächst gibt es die autoimmune MG, manchmal juvenile Myasthenie genannt. Hierbei handelt es sich schlicht um die erworbene Form der Myasthenie, von der in den vorherigen Kapiteln die Rede war, die bereits im Kindheitsalter ausbricht (was aber ziemlich selten vorkommt). Die Behandlung in einem solchen Fall ist ähnlich wie bei einer Autoimmun-MG bei Erwachsenen. Nach einer Thymektomie sind oftmals drastische Verbesserungen zu beobachten, manchmal sogar vollkommene Remission.¹⁰⁴

Eine andere Form der Myasthenie ist die sog. genetische oder kongenitale (=angeborene) MG. Hierbei handelt es sich um keine Autoimmunkrankheit. Bei kongenitalen Myastheniesyndromen liegt vermutlich eine genetisch bedingte Störung in der Acetylcholinsynthese oder bei der Aufnahme von ACh-Molekülen in die Vesikel der präsynaptischen Membran vor. Welcher Mechanismus genau vor sich geht, ist bislang ungeklärt.¹⁰⁵ Immunsuppression und Thymektomie haben bei einer kongenitalen Myasthenie keine Wirkung. Cholinesterasehemmer verbessern die Symptome in den meisten Fällen, jedoch nicht immer.¹⁰⁶ In der Regel manifestiert sich eine kongenitale Myasthenie sehr früh

¹⁰³ vgl. Pongratz, 2003. Seite 169.

¹⁰⁴ vgl. Buckley, 2001. Seite 10f.

¹⁰⁵ vgl. Sieb, 2000. Seite 3499.

¹⁰⁶ vgl. Buckley, 2001. Seite 11.

nach der Geburt. Sie ist sehr schwer zu diagnostizieren, nicht zuletzt wird sie oft mit einer erworbenen Myasthenie verwechselt.¹⁰⁷

Eine vorübergehende neonatale („frühkindliche“) Myasthenie kommt bei 10 bis 20% der Kinder vor, die von Müttern mit MG geboren werden. Diese flüchtige MG kann Tage bis Monate lang andauern.¹⁰⁸

8.3 MG IN DER TIERWELT

Es können jedoch nicht nur Menschen an MG erkranken, auch bei Hunden, selten auch bei Katzen, kommt diese Erkrankung vor – sowohl in kongenitaler wie auch in erworbener Form. Bei einem kleinen Prozentanteil der erkrankten Tiere liegt ein Thymom vor. Die Therapiemöglichkeiten sind im Prinzip dieselben wie beim Menschen.¹⁰⁹ Die Frage ist, inwieweit es sich lohnt, das Haustier einer mit viel Stress (und evt. gravierenden Nebenwirkungen) verbundenen Therapie auszusetzen, vor allem bei einer schweren generalisierten MG.

¹⁰⁷ vgl. Schumm, 2008.

¹⁰⁸ vgl. Buckley, 2001. Seite 11.

¹⁰⁹ vgl. Nelson, 2006. Seite 1136f.

9. Forschung und Aussichten

Die Erforschung von Myasthenia Gravis hat in der Vergangenheit viel dazu beigetragen, die neuromuskuläre Übertragung besser zu verstehen. MG wird manchmal als Paradebeispiel für eine neuromuskuläre Übertragungsstörung bezeichnet.¹¹⁰

Wissenschaftler vermuten, dass Autoimmunkrankheiten im Allgemeinen ihren Ursprung in der Thymusdrüse haben. Schafft es die Thymusdrüse nicht, alle nicht-selbsttoleranten Abwehrzellen zu filtern, kann sich das in einer Autoimmunkrankheit äußern.¹¹¹ Die Forscher fokussieren deshalb – nicht nur zur Erforschung von Myasthenia Gravis – den Thymus. Wenn es möglich wird, durch gezielte Veränderung der epithelialen Vorläuferzellen in der Thymusdrüse eine Verbesserung der Selbsttoleranz herbeizuführen, wäre das vielleicht eine Methode, Autoimmunkrankheiten „an der Wurzel“ zu behandeln oder gar nicht erst entstehen zu lassen.¹¹² Eine Theorie, die sich als gar nicht so unrealistisch erweist.

Eine außergewöhnliche Geschichte hat sich vor einigen Jahren in Australien zugetragen. Blutgruppe und Immunsystem eines neunjährigen australischen Mädchens, passten sich nach einer Lebertransplantation der des Spenders an. Die Ärzte erklären diese Sensation dadurch, dass Stammzellen aus der transplantierten Leber ins Knochenmark des Mädchens gewandert waren. Mittlerweile ist die junge Australierin 15 Jahre alt und bei bester Gesundheit. Bisher ist kein vergleichbarer Fall bekannt.¹¹³ Könnte man eine derartige Immunsystemübertragung vielleicht künstlich herbeiführen und welche Möglichkeiten würden sich dadurch in der Medizin erschließen?

Forscher an der Saint Louis University haben im Tierversuch eine Möglichkeit gefunden, die myasthene Schwäche zu hemmen, indem sie einen bestimmten Prozess der Immunantwort (C5 genannt) stoppten. Forscher sehen in dieser Methode großes Potenzial für eine bessere Therapiemethode von Myasthenia Gravis – und vielleicht auch zur Entdeckung neuer Behandlungsmöglichkeiten für andere Autoimmunkrankheiten.¹¹⁴

Eine weitere Nachricht, die ebenfalls auf große Fortschritte in naher Zukunft hoffen lässt, kommt wieder aus Australien: Das Team des *Centre for Immunology and Cancer Research* der

¹¹⁰ vgl. Lisak, 1994. Seite 1.

¹¹¹ vgl. Apfel, 2006.

¹¹² vgl. Bleul, 2006. Seite 2.

¹¹³ vgl. Tailor, 2008.

¹¹⁴ vgl. Saint Louis University, 2007.

University of Queensland hat einen molekularen Kontrollmechanismus gefunden, über welchen das Immunsystem umgeschult werden kann. Die Arbeit befinde sich zwar noch in einem frühen Stadium, die vorläufigen Ergebnisse seien jedoch viel versprechend: Die Forschungen liefern eine mögliche Basis für einen Impfstoff gegen verschiedene Autoimmunkrankheiten.¹¹⁵

Es wäre sicherlich interessant und lohnenswert, die Entwicklungen der nächsten Jahre in diesem Bereich nachzuverfolgen.

¹¹⁵ vgl. Ranke-Heinemann Institut, 2008.

Bibliographie

INTERNETQUELLEN

Apfel, Petra: *Winzige Fehler mit großen Folgen*. In: Focus Online am 23.11.06.
http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/zukunftsmedizin/news/autoimmunkrankheiten_aid_119841.html

Bleul, C. Conrad; Corbeaux, Tatiana u.a. *Bipotente Vorläuferzellen des Thymus entdeckt*. 2006.
<http://www.mpg.de/bilderBerichteDokumente/dokumentation/pressemitteilungen/2006/pressemitteilung200606191/genPDF.pdf>

(E) **Buckley**, Bruce (Hrsg.): *Myasthenia Gravis Clinical News Alert*. (Stand September 2008)
http://www.myasthenia.org/docs/ClinicalNewsAlert_Website.pdf. 2001.

Chemgapedia

<http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/biotoxine/pflanzengifte.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/biotoxine/curare.vscml.html>. 2008.

(E) **Conti-Fine**, Milani u.a.: *Myasthenia gravis: past, present, and future*. 2006.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1626141&blobtype=pdf>

(E) **Darling**, David: *Myasthenia Gravis*. 2007.
http://www.daviddarling.info/encyclopedia/M/myasthenia_gravis.html

Diagnostika GMBH: *Calcium-Kanal-Autoantikörper in der Diagnostik des Lambert-Eaton-Syndroms*. 1996.
<http://www.dld-diagnostika.de/uploads/Lambert-Eaton-Syndrom-d.pdf>

(E) **Ferrari**, Giuseppe; Lovaste, Maria Grazia: *Epidemiology of Myasthenia gravis in the Province of Trento*. <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Doi=110923> 1992.

Helmich, Ulrich: *Synaptische Übertragung und Verschaltung*.
<http://www.u-helmich.de/bio/neu/1/13/print.pdf> 2005.

Herkenrath, Peter: *Myasthene und pseudomyasthene Krise*.
http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/kinder/neuro/documents/myasthene_krise.html. 2000.

(E) **Juel**, Vern & Massey, Janice: *Myasthenia*. 2007.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2211463&blobtype=pdf>

Kellner, Werner. <http://www.medhost.de/gesundheit-lexikon/myasthenia-gravis.html>. 2008

Kroll, Phillip. *Welche Rolle spielen die MHC-Proteine bei der hochspezifischen Erkennung von Antigenen durch das Immunsystem?*

http://blog.gloomit.de/index.php/bioinformatik/2007/01/28/mhc_proteine. 2007.

Martinovic, Tanja: *Der Kraft beraubt: Myasthenia gravis – schwere Muskelschwäche*. In: Innovations-Report am 17.09.2001.

http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-4959.html

Melms, Arthur u.a. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie).: *Myasthenia Gravis*.

<http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/71myasthenia.pdf> 2006.

Missel, Ute: *Uni Erlangen-Nürnberg: Zucker als Schlüssel zu Autoimmunkrankheiten*. 2007.

<http://idw-online.de/pages/de/news221451>

Onmeda: *Myasthenia Gravis Pseudoparalytica*. 2007. (Stand: 18.11.2008)

http://www.onmeda.de/krankheiten/myasthenia_gravis.html

Provinz Bozen: *Gesundheitswesen; Risikogruppen*. 2004.

http://www.provinz.bz.it/gesundheitswesen/downloads/relazione_sanita_2005/Risikogruppen.pdf.

Ranke-Heinemann Institut: *Neue Methode zur Ausschaltung von Autoimmunkrankheiten gefunden*. 2008. (Stand 15.11.2008)

<http://www.wissenschaft-australien.de/australien000018.html>

(E) **Saint Louis University**: *How Muscle Weakness Caused By Myasthenia Gravis Can Be Stopped, According To New Research*. In: *ScienceDaily* am 23.12.2007.

<http://www.sciencedaily.com/releases/2007/12/071220170334.htm>

Schumm, Friedrich: *Myasthenia Gravis (Teil 1)*.

http://www.aerztlichepraxis.de/rw_4_Fortbildung_Themen2008_Thema24_Myasthenie1.htm. 2008.

Schütte, Günther: *Antikörper*. In: „*Nachrichten vom Anderen Ende der Medizin*“ am 25.06.07.

<http://landarzt.wordpress.com/page/44/>

Sieb, Jörn Peter u.a.: *Myasthenia gravis und myasthene Syndrome*.

<http://www.aerzteblatt.de/pdf/97/51/a3496.pdf>. 2000.

(E) **Stimson**, Dan: *Managing Myasthenia*.

<http://www.mda.org/Publications/Quest/q103managing.html>. 2003.

(E) **Taylor**, Rob: *Australian girl changes blood group, immune system*. In: Reuters Online News am 25.01.2008

Wagner, Beate: *Helden des Körpers – Die Thymusdrüse*.

http://www.stern.de/wissenschaft/gesund_leben/koerperhelden/:Helden-K%F6rpers-Die-Thymusdr%FCse/546358.html?eid=547415. 2005.

Zinken, Richard (Hrsg.) *Autoimmunkrankheiten. (Online-Lexikon Eintrag)* Spektrum

Akademischer Verlag. Stand Dezember 2008.

<http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/bio/6388>.

LITERATUR

Berlit, Peter. *Klinische Neurologie*. Springer, 1999.

(Auszüge bei Google Books:

http://books.google.de/books?id=0jp71JdqQH8C&pg=PA286&dq=Thymektomie&lr=&as_brr=3#PPA286,M1)

Flüggen, Ralf. *Neurologie und Psychiatrie*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2005.

(Auszüge bei Google Books:

<http://books.google.de/books?id=QBu8VmsI4DkC&printsec=frontcover&dq=neurologie+und+psychiatrie&lr=#PPP1,M1>)

(E) **Lisak**, P. Robert. *Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*. Dekker, 1994.

(Auszüge bei Google Books:

<http://books.google.de/books?id=RN4FYP2BcgsC&printsec=frontcover&dq=myasthenia+gravis&lr=#PPP1,M1>)

Nelson, W. Richard. *Innere Medizin der Kleintiere*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2006.

(Auszüge bei Google Books: <http://books.google.de/books?id=mOQqZgKN-2cC&pg=PA1136&dq=myasthenie+tiere+hunde#PPA1136,M1>)

Pongratz, Dieter; Zierz, Stefan. *Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe*. Deutscher Ärzteverlag, 2003.

(Auszüge bei Google Books:

http://books.google.de/books?id=1kaeO91p65kC&printsec=frontcover&source=gb_s_summary_r&cad=0)

BILDERVERZEICHNIS

Titelblatt: http://www.aerztlichepraxis.de/Fortbildung/Themen2008/Thema24/Images/bild2_autoimmunprozesse.jpg (in eigene Grafik eingebettet)

Abbildung 1: <http://www.shands.org/health/graphics/images/en/1111.jpg>

Abbildung 2: <http://www.aerzteblatt.de/pdf/97/51/a3496.pdf> (Seite 3497)

Abbildung 3: www.lukashensel.de/synapse.jpg

Abbildung 4: http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Acetylcholine_receptor.png&filetimestamp=20060825071023

Abbildung 5: http://www.mda.org/publications/images/q10-3_ach.jpg

Abbildung 6: http://www.besthealth.com/besthealth/bodyguide/reftext/images/Thymus_spleen.jpg

Abbildung 7: <http://www.dld-diagnostika.de/uploads/Lambert-Eaton-Syndrom-d.pdf> (Seite 2)