

Myasthenia gravis

Was gibt es Neues?

- Aktuelle Cochrane Reviews bzw. Cochrane Reports befassen sich mit dem Einsatz von Kortikosteroiden (Schneider-Gold et al. 2005), Immunsuppressiva (Hart et al. 2007) und hochdosierten Immunglobulinen (Gajdos et al. 2006, Gajdos et al. 2008) und heben die geringe Zahl randomisierter Studien hervor.
- Tacrolimus ermöglichte in einer monozentrischen, offenen Studie die Umstellung auf eine Monotherapie bei MG-Patienten, die zuvor Ciclosporin und Steroide benötigten (Ponseti et al. 2005).
- Mycophenolatmofetil zeigte trotz mehrerer positiver offener Studien in einer randomisierten, plazebokontrollierten Multicenterstudie über 9 Monate keinen steroidsparenden Effekt (Sanders et al. 2008).
- Azathioprin bleibt das einzig zugelassene nichtsteroidale Immunsuppressivum für die Myasthenia gravis.
- Es liegen keine kontrollierten randomisierten Studien zur Behandlung der okulären Myasthenie vor (Benatar u. Kaminski 2007).
- Die Anwendung von Immunglobulinen bei der Myasthenia gravis und anderen neurologischen Erkrankungen wurde in einem Konsensuspapier bewertet (Gold et al. 2007) und kann in begründeten Fällen „off-label“ verordnet werden.
- Die in der Praxis oft erfolgreich praktizierten und empirisch gefundenen Therapie-Algorithmen stehen wie bei vielen anderen seltenen Erkrankungen weiterhin auf einer niederen Ebene der evidenzbasierten Therapieempfehlungen.
- Die Immunpathogenese der MuSK-assoziierten Myasthenie wurde experimentell belegt (Shigemoto et al. 2006, Jha et al. 2006, Cole et al. 2008).
- MG-Patienten mit MuSK-AK zeigen gegenüber der klassischen Myasthenie häufiger eine Betonung okulopharyngealer Muskelgruppen, oft mit fokaler Erscheinung und Muskelatrophie.
- Eine Thymektomie wird beim Nachweis von MuSK-AK nicht empfohlen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Cholinesterase-Inhibitoren Pyridostigmin und Neostigmin wirken an der neuromuskulären Synapse und bessern die Symptome der Myasthenie (**A**).
- Glukokortikosteroide und Azathioprin sind Mittel der ersten Wahl zur Immunsuppression (**A**). Andere Immunsuppressiva (Ciclosporin A [positive kontrollierte Studie], Mycophenolatmofetil [obwohl negative randomisierte kontrollierte Studie; Sanders et al. 2008], Cyclophosphamid, Methotrexat, Tacrolimus) können bei Versagen oder Unverträglichkeit der Standardtherapie in dieser Reihenfolge erwogen werden (**B-C**). Die Immunsuppression muss meist über viele Jahre, oft lebenslang, beibehalten werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen ebenso wie Männer eine Kontrazeption betreiben.
- Autoantikörper lassen sich bei myasthener Krise rasch und effizient mit Hilfe der Plasmapherese (PE) oder semiselektiv mittels der Immunadsorption entfernen (**A**). Die drohende und manifeste myasthene Krise erfordert die rasche Aufnahme und kompetente Behandlung auf einer Intensivstation.

- Immunadsorption (IA) mit Plasmapherese (PE) kann die Liegedauer verkürzen und führt zu einem besseren Outcome (Gold et al. 2008).
- Hochdosierte Immunglobuline (IVIg) sind in dieser Situation ebenfalls wirksam und verkürzen die Beatmungszeit bei myasthener Krise (**A**); mit 1 g/kg KG wird ein Plateau der Wirksamkeit erreicht (**A**). Eine Erhaltungstherapie kann aufgrund fehlender Evidenz nicht generell empfohlen werden (**C**).
- Patienten im Alter zwischen 15 und 50 Jahren profitieren am deutlichsten von der Thymektomie, wenn diese früh, d.h. innerhalb von 1– 2 Jahren nach Sicherung der Diagnose, durchgeführt wird (**B**). Manche Experten wählen die Altersgrenzen weniger eng.
- Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5– 14 Jahren sollte die Thymektomie erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (Cholinesterase-Inhibitoren, Steroide) in Betracht gezogen werden.
- Patienten mit einer Myasthenie ohne nachweisbare Autoantikörper gegen Azetylcholinrezeptoren, aber mit positiven Autoantikörpern gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase, MuSK, profitieren nach der aktuellen Datenlage nicht von einer Thymektomie (**C**).
- Thymome stellen unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie (okulär oder generalisiert) eine Operationsindikation dar (**A**). Ältere und multimorbide Patienten können palliativ strahlentherapiert werden. Die Nachbehandlung (unvollständig resezierter) hochmaligner Thymome erfordert ein interdisziplinäres Therapiekonzept (Strahlentherapie, Chemotherapie) (**B**).
- Patienten müssen die Möglichkeit einer Verschlechterung ihrer Myasthenie durch bestimmte neuromuskulär blockierende Medikamente kennen (**A**).

Definition

Die Myasthenia gravis (MG) und die anderen myasthenen Syndrome beruhen auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung (**Tab. 1**). Die häufigste Form der **autoimmunen** MG wird durch pathogene Autoantikörper (Auto-AK) gegen den nikotinischen Azetylcholinrezeptor (AChR) an der neuromuskulären Synapse hervorgerufen. Bei einer Variante, der „seronegativen“ Myasthenia gravis, finden sich bei einem Teil ebenfalls pathogene Auto-AK gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase, MuSK. Bezüglich des **Lambert-Eaton-Syndroms** sei auf die Leitlinie „Paraneoplastische Syndrome“ verwiesen.

Tabelle 1 Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung

Ätiologie		Erkrankung/Bemerkung
Autoimmun	Postsynaptisch	Myasthenia gravis „pseudoparalytica“ (Erb-Goldflamm); ca. 90% positive Anti-AChR-AK*, bis 5% Anti-MuSK-AK**
	Postsynaptisch	„ Seronegative “ (jetzt doppelt-seronegative) Myasthenia gravis (AChR und andere Antigene?)
	Präsynaptisch	Myasthenes Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS); 80– 90 % positive Anti-VGCC-AK***
Kongenital (Auswahl)	Präsynaptisch	Störung der ACh-Transmittersynthese, Vesikelverpackung oder Freisetzung

Ätiologie		Erkrankung/Bemerkung
	Synaptisch	Mutationen bzw. Defizit der Azetylcholinesterase an der Endplatte
	Postsynaptisch Gemischte Formen	Mutationen verschiedener Untereinheiten des AChR, Rapsyn und anderer Proteine der Endplatte Myasthenie mit Myopathie und andere
Toxisch	Präsynaptisch	Botulismus, Therapie mit Botulinum-Toxin
	Synaptisch	Vergiftungen, z. B. mit irreversiblen Cholinesterase-Inhibitoren

* *Anti-AChR-AK = Auto-AK gegen Azetylcholin-Rezeptoren (AChR)*

** *Anti-Musk-AK = Auto-AK gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK)*

*** *Anti-VGCC-AK = Auto-AK gegen Kalziumkanäle vom P/Q-Typ (VGCC voltage-gated calcium channels)*

Klassifikation und Epidemiologie

Das Kardinalsymptom der Myasthenia gravis (MG) ist eine abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur. Die Symptome sind belastungsabhängig, schmerzlos, betreffen funktionell verbundene Muskelgruppen verschiedener Körperregionen, nehmen im Tagesverlauf zu und bessern sich nach Ruhepausen. Die MG kommt in allen Altersgruppen vor und wird zunehmend häufiger im höheren Alter diagnostiziert (Somnier 2005). Die Inzidenz bewegt sich zwischen 0,25 und 2,0 pro 100.000 Einwohner, die Prävalenz ist dank der erfolgreichen Therapie und normalen Lebenserwartung heute höher geworden (bis zu 50 pro 100.000). Rund 10% der Betroffenen sind Kinder im Alter unter 16 Jahren.

Eine pragmatische Unterteilung unterscheidet die (rein) **okuläre Myasthenie**, die **generalisierte Myasthenie leichter/mittlerer/schwerer Ausprägung** und die „**paraneoplastische**“ **Myasthenie** beim Vorhandensein eines Thymoms. Die okuläre Myasthenie betrifft lediglich die äußeren Augenmuskeln einschließlich des M. levator palpebrae und äußert sich mit einer Ptose und Doppelbildern. Die Doppelbilder können transient sein, im Tagesverlauf fluktuieren und folgen keinem neurogenen Muster. Konjugierte Blickpareesen sprechen gegen eine Myasthenie. Im Ermüdungstest (prolongierter Blick nach oben über eine Minute) lassen sich latente Störungen aufdecken und bestehende Symptome verstärken, mit Erholung nach max. Lidschluss (Toyka 2006). Okuläre Symptome sind oft Initialsymptome einer später generalisierten MG. Nur bei 10– 20% der Patienten bleibt die Schwäche stets auf die Augenmuskeln beschränkt, wobei als Zeitraum bis zur Generalisierung etwa bis maximal 24 Monaten angenommen wird. Bei der Mehrzahl entwickelt sich in diesem Zeitraum eine generalisierte Myasthenie. Die generalisierte MG ist hier als jegliche Mitbeteiligung von Gesichts-, Schlund-, Hals/Nacken- und Skelettmuskulatur definiert, unabhängig von Verteilung und relativer Ausprägung. Dabei sind Patienten mit einer Beteiligung der Schlund- und Atemmuskulatur stärker gefährdet, eine kritische Verschlechterung im Sinn einer myasthenen Krise zu erleiden. Der Verlauf der Myasthenie während einer Schwangerschaft ist nicht vorhersehbar, meist aber vor allem im 2. und 3. Trimenon etwas milder (Batocchi et al. 1999, Hoff et al. 2007).

Die amerikanische Myasthenia-gravis-Gesellschaft, MGFA, hat eine Modifikation der ursprünglich von Osserman 1958 entworfenen Klassifikation der Myasthenia gravis vorgeschlagen, um Patienten mit gleichartigen klinischen Charakteristika in Kohorten zu kategorisieren. Diese Klassifikation dient nicht der Messung des klinischen Behandlungserfolgs und des aktuellen Status, sondern folgt dem

maximalen klinischen Schweregrad (**Tab. 2**).

Tabelle 2 Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis (modifizierte MGFA-Klassifikation 2000)

Klasse I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
Klasse II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
Klasse III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
Klasse IV	Schwere generalisierte Myasthenie
Klasse V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung*;
	Die Klassen II bis IV lassen sich in 2 Subgruppen unterteilen
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

* Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit: Klasse IVb

Myasthene Krise

Die myasthene Krise ist eine lebensbedrohliche Exazerbation der MG mit respiratorischer Insuffizienz und Aspiration. Häufigste Ursachen sind Infektionen und Medikamenteneinnahmefehler sowie die unzureichende Immunsuppression oder gar deren zu frühe Beendigung. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit instabilen bulbären und respiratorischen Symptomen (Vitalkapazität < 1000 ml) und multimorbide Patienten im höheren Lebensalter. Ohne intensivmedizinische Therapie inklusive Plasmaaustausch-Verfahren (siehe **Tabelle 8**) hatte die myasthene Krise eine hohe Mortalität, die allerdings auch unter guten intensivmedizinischen Verhältnissen immer noch bis zu 5% beträgt (Thomas et al. 1997, Ahmed et al. 2005, Lacomis 2005, Jani-Acsadi u. Lisak 2007).

Neonatale Myasthenie

Autoantikörper der IgG-Klasse passieren die Plazentaschranke, gelangen in den kindlichen Blutkreislauf und können **unabhängig** vom klinischen Zustand und Antikörperstatus der Myasthenie der Mutter eine transitorische neonatale Myasthenie hervorrufen (Häufigkeit etwa 1:12 Neugeborene myasthener Mütter). Auch beim Stillen werden Autoantikörper über die Muttermilch übertragen, weshalb vom Bruststillen abgeraten wird; insbesondere in den ersten Tagen sind Auto-AK besonders angereichert. Bei adäquater Akuttherapie (Pyridostigmin oral, per Nasensonde oder parenteral, sehr selten Austauschtransfusion) ist die Prognose sehr gut. Die Symptome klingen meist innerhalb weniger Wochen ab. AChR-AK sind (bei Antikörper-positiver MG der Mutter) nach mehr als 3 Monaten nicht mehr nachweisbar. Mit einer späteren Myasthenie beim Kind muss nicht gerechnet werden.

Extrem selten ist ein neonatales Syndrom, gekennzeichnet durch intrauterine Hypomobilität des Fetus, multiple Gelenkversteifungen, Totgeburt oder Abort, das als autoimmun vermittelte Variante der Arthrogryposis multiplex congenita durch Autoantikörper gegen fetale AChR (γ -Untereinheit) hervorgerufen wird.

Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können

Die neuromuskuläre Synapse weist bei Erkrankungen wie der Myasthenia gravis und dem Lambert-Eaton-Syndrom einen reduzierten Sicherheitsfaktor der Neurotransmission auf. Dies bedeutet eine geringere Toleranz gegenüber allen Medikamenten, die direkt oder indirekt die Funktion der dort befindlichen Ionenkanäle oder der Azetylcholinesterase beeinflussen. Viele Substanzklassen können mit der Neurotransmission interferieren, dabei eine Myasthenia gravis verschlechtern oder eine latente Störung demaskieren. Konsequenterweise sollte beim Beginn einer Behandlung mit neuen Medikamenten auf Veränderungen der Myasthenie-Symptome geachtet werden. Die wichtigsten Substanzen und Stoffgruppen sind in **Tabelle 3** genannt. Praktische Bedeutung hat die stark erhöhte Empfindlichkeit gegenüber muskelrelaxierenden Substanzen vom Curare-Typ, Benzodiazepinen und Strukturverwandten sowie einigen Antibiotika (Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Makrolide und Ketolide).

Im Zweifelsfall muss eine Abwägung zwischen einer vitalen Therapieindikation und einer potenziellen Verschlechterung der Myasthenie erfolgen. Im Allgemeinen wird aber aus Sorge um eine medikamentenbedingte Verschlechterung der Fehler gemacht, bei myasthener Verschlechterung und gleichzeitigem Infekt zu lange mit der Antibiotikagabe zu warten.

D-Penicillamin und Chloroquin werden als Basistherapeutika in der Rheumatologie verwendet und können selbst eine autoimmune AChR-AK-positive MG auslösen, die nach Absetzen reversibel ist (sicher weit unter 1% aller Myastheniepatienten). D-Penicillamin und Chloroquin sollen bei Myastheniepatienten nicht eingesetzt werden.

Tabelle 3 Medikamente, die eine Myasthenia gravis verschlechtern können

Analgetika	Flupirtin, Morphinpräparate
Antiarrhythmika	Chinidin, Ajmalin, Mexitil, Procainamid
Antibiotika	Aminoglykoside (v. a. Streptomycin, Neomycin, weniger Tobramycin), Makrolide (z. B. Erythromycin), Ketolide (Telithromycin, Ketek), Lincomycine, Polymyxine, Gyrase-Hemmer (Levofloxacin, Ciprofloxacin), Sulfonamide, Tetrazykline Penicilline nur in besonders hoher Dosierung
Antidepressiva	Substanzen vom Amitriptylin-Typ
Antikonvulsiva	Benzodiazepine, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Ethosuximid, Gabapentin
Antimalariamittel	Chinin, Chloroquin und Analoge
Antirheumatika	D-Penicillamin, Chloroquin
Betablocker	Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Timolol – auch bei topischer Anwendung als Augentropfen
Botulinum-Toxin	
Kalziumantagonisten	Verapamil, Diltiazem, Nifedipin und Verwandte

Diuretika	Azetazolamid, Benzothiadiazine, Schleifendiuretika
Glukokortikoide*	Transiente Verschlechterung bei Behandlungsbeginn mit hohen Dosen
Interferone	Interferon-alpha (Einzelfälle)
Lithium	Langzeitbehandlung und bei akuter Überdosierung
Lokalanästhetika	Procain (Ester-Typ); heute verwendete Substanzen vom Amid-Typ sind unproblematisch
Magnesium	Hohe Dosen als Laxanzien
Muskelrelaxanzien	Curare-Derivate; wegen erhöhter Empfindlichkeit initial 10– 50% der normalen Dosierung wählen. Succinylcholin sollte grundsätzlich nicht eingesetzt werden, da es nicht mit Pyridostigmin antagonisiert werden kann
Psychopharmaka	Chlorpromazin, Promazin und Verwandte; alle Benzodiazepine und Strukturverwandte wie Zolpidem, Zopiclon
Statine	Mehrere Befundberichte über verschiedene Cholesterinsenker

Diese Liste ist nicht vollständig.

Bei jeder Einführung eines neuen Medikaments muss über eine mögliche Verschlechterung der MG aufgeklärt werden und nach typischen Symptomen und deren Intensität nachgefragt werden.

** Bei einschleichender Dosierung oder bei primär mittleren Dosen ist eine klinisch relevante Verschlechterung selten.*

Pathophysiologie

Autoimmunpathogenese

Ursache der autoimmunen Myasthenia gravis ist ein Verlust von Azetylcholin-Rezeptoren (nAChR) an der motorischen Endplatte durch Autoantikörper (AK). Unterschreitet die nAChR-Dichte ein kritisches Maß, kann das Endplattenpotenzial nicht mehr regelmäßig die Schwelle zur Depolarisation der Muskelmembran erreichen. Die pathogene Bedeutung der Autoantikörper gegen AChR wurde durch Transferversuche bewiesen, nachdem Immunglobulin G von Myastheniepatienten bei Versuchstieren myasthene Symptome auslöste (Toyka et al. 1975). Autoantikörper gegen AChR lassen sich bei > 90% mit einer generalisierten Myasthenie, bei einer okulären MG dagegen nur in etwa 50% der Fälle nachweisen. Bei etwa 10% der Patienten mit einer **generalisierten** Myasthenia gravis sind keine Autoantikörper gegen AChR nachweisbar. Bei dieser als „seronegativ“ bezeichneten Myasthenie finden sich bei Mitteleuropäern in 20– 40 % der Fälle Autoantikörper gegen eine muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK). Die Immunisierung mit MuSK-Protein löst in Versuchstieren ein myasthenes Syndrom aus (Shigemoto et al. 2006, Jha et al. 2006, Cole et al. 2008) und MuSK-AK interferieren mit der Agrin-induzierten Clusterbildung von AChR an der Endplatte (Hoch et al. 2001). Die MuSK-AK-positive MG weist häufig einen bulbopharyngealen Schwerpunkt und seltener okuläre Symptome auf (Bartoccioni et al. 2006, Bau et al. 2006, Deymeer et al. 2007). AChR-AK und MuSK-AK kommen praktisch nicht gemeinsam vor (Diaz-Manera et al. 2007).

Die MG manifestiert sich bei prädisponierten Personen mit bestimmten immungenetischen Merkmalen

oder als paraneoplastisches Syndrom, aber nur bei Thymom und nicht bei anderen malignen Tumoren oder hämatoonkologischen Erkrankungen. Einzelne Fälle einer MG wurden im Rahmen einer Graft-versus-Host-Disease nach Knochenmarktransplantation beobachtet. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen wurde eine Funktionsstörung regulatorischer T-Zellen beschrieben (Balandina et al. 2005, Luther et al. 2005).

Thymus und Myasthenie

Der Thymus weist bei der überwiegenden Mehrzahl der MG-Patienten pathologische Veränderungen auf und scheint eine zentrale Rolle bei der Initiierung der Autoimmunpathogenese zu spielen. Bis zu 70 % der Patienten zeigen im Thymus eine Thymitis (lymphofollikuläre Hyperplasie) mit Keimzentren als Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses. Ursache scheint eine genetisch bedingte Störung der Toleranzinduktion gegenüber dem AChR im Thymus zu sein (Giraud et al. 2007). Bei 10 – 15% tritt die MG (unabhängig von der klinischen Ausprägung) als paraneoplastisches Syndrom bei einem Thymom auf. Unter den thymomassoziierten paraneoplastischen Syndromen ist die MG mit 60 % am häufigsten. Die neue WHO-Klassifikation der Thymome und die Assoziation mit der MG sind in **Tabelle 4** zusammengestellt. Nahezu alle Patienten mit einem MG-assoziierten Thymom haben positive AChR-AK. **Titin-AK** (MGT-30) sind bei Patienten unter 60 Jahren häufig mit einem Thymom assoziiert (Voltz et al. 1997). Thymome wurden bei Patienten mit MuSK-AK bisher nur in Einzelfällen gefunden (Leite et al. 2005, Lauriola et al, 2005).

Tabelle 4 Vergleichende Klassifikation von Thymustumoren (nach Müller-Hermelink u. Marx 2000)

Klinisch-pathologische Klassifikation	Neue WHO-Klassifikation	Häufigkeit bei Myasthenie*	Histopathologische Klassifikation
Benignes Thymom**	A	7%	Medulläres Thymom, Spindelzellthymom
	AB	17%	Thymom vom Mischtyp
Maligne Thymome, Kategorie I			Organotypische Thymustumore oder -karzinome:
	B1	10%	• Vorherrschend kortikales Thymom
	B2	37%	• Kortikales Thymom
	B3	27%	• Gut differenziertes Thymuskarzinom
Maligne Thymome, Kategorie II	C	4%	Nichtorganotypische Thymustumoren oder Thymuskarzinome

* Gerundete Zahlen (Chen et al. 2002; n= 200)

** Der Begriff benignes Thymom bezeichnet hier das klinisch-benigne Verhalten der Thymome von Typ A und AB, unabhängig vom Invasionsgrad. Ursprünglich wurden alle gekapselten Thymome unabhängig von ihrer Histologie als benigne bezeichnet.

Diagnostik

Die Diagnose einer Myasthenia gravis bereitet bei typischen anamnestischen Hinweisen und klinischen Symptomen in der Regel keine besonderen Schwierigkeiten. Bei jungen Frauen und Fehlen von eindeutigen okulomotorischen Symptomen geht der Diagnose nicht selten eine psychopathologische Fehldiagnose voraus. Bei ungewöhnlicher Präsentation ist stets eine umfassende Diagnostik zur Sicherung der Diagnose erforderlich. Typische diagnostische Probleme bereiten MG-Patienten mit autoimmunen Mehrfacherkrankungen wie Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis, SLE; bei okulärer MG sind es insbesondere komplexe strabologische Vorerkrankungen.

Notwendig

Anamnese

Gezieltes Fragen nach Doppelbildern, Kau-, Schluckbeschwerden, Gewichtsabnahme; abnormer Ermüdung **proximaler** Muskelgruppen unter Belastung vor allem in der zweiten Tageshälfte; transiente Verschlechterung der Symptome bei Infekten, Einnahme bestimmter Medikamente oder bei Frauen zu Zeiten der Menstruation.

Klinische Untersuchung

Auffällig normaler Allgemeinbefund! Kompletter neurologischer Status, vorzugsweise mit Quantifizierung der Muskelfunktionen (Myasthenie-Score); typischerweise finden sich rein motorische Störungen: Ptose (uni- oder bilateral), Doppelbilder, unter Belastung zunehmend (Belastungstests); Untersuchung auf Zeichen eines Begleitschielens (Cover-Test u. a. auf Heterophorie/Heterotropie); bulbäre Symptome (Rhinolalie, Dysarthrie, verschliffene Artikulation beim Zahlenreihensprechen); vorzeitige Ermüdbarkeit der Haltemuskulatur bei guter Motivation; eingeschränkte Vitalkapazität. Ein umfassender quantitativer Myasthenie-Score (Besinger et al. 1983, QMG, erweitert von Jaretzki et al. 2000) erleichtert die klinische Dokumentation und Verlaufsbeurteilung.

Elektrophysiologie

Supramaximale, repetitive **Nervenstimulation** des N. accessorius oder N. facialis mit 3 Hz (Schumm u. Stöhr 1984): ein Dekrement (>10% Flächendekrement oder Amplitudendekrement von über 12– 15%) ist pathologisch und findet sich bei maximal etwa 20% mit okulärer und etwa bei 80% mit generalisierter Myasthenie. Die **Einzelfaserelektromyographie** mit typisch erhöhtem Jitter und Blockierungen wird trotz ihrer diagnostischen Empfindlichkeit heute seltener angewandt.

Pharmakologische Tests

Der **Edrophonium-(Tensilon-)Test** und der **Neostigmin-Test** (letzterer kann bei schwierig einzuschätzender organischer Symptomatik mit repetitiver Nervenstimulation kombiniert werden) sind nur sinnvoll bei objektivierbaren und somit auch vor und nach Testapplikation erfassbaren Symptomen; Nachweis einer neuromuskulären Störung, nicht spezifisch für die autoimmune Myasthenia gravis. Als einfacher Vortest gilt der orale Test (siehe unten).

Für die sichere Durchführung des **Edrophonium-(Tensilon-)Tests** wird folgendes Vorgehen empfohlen (schriftliche Aufklärung über Indikation und typische Nebenwirkungen):

- Test im Sitzen mit Möglichkeit zur raschen Flachlagerung
- Patienten über die typischen, in der Regel harmlosen muskarinischen Nebenwirkungen

informieren

- Stabiler venöser Zugang für die i. v. Gabe
- Aufziehen von 1 ml = 10 mg Edrophonium-Chlorid, verdünnt mit 9 ml physiologischer Kochsalzlösung in eine 10-ml-Spritze. Plazebokontrolle (Kochsalzlösung) ist nur bei zweifelhaftem Ergebnis nötig (siehe Neostigmin-Test).
- Das Antidot Atropin (0,5– 1,0 mg) sollte injektionsfertig bereit liegen und bei ausgeprägten muskarinen Nebenwirkungen (Bradykardie, hypotone Kreislaufreaktion, Bronchospasmus) sofort verabreicht werden.
- Nach einer **Testdosis** (2 ml = 2 mg) Wirkung über die nächsten 30– 60 Sekunden beobachten. Bei guter Verträglichkeit restliche Dosis in 2 Teilen fraktioniert (3 ml/5 ml Bolus) im Abstand von etwa 1 Minute applizieren und die Wirkung auf die klinischen Symptome registrieren (objektivierbare Besserung der Kernsymptome wie Ptose, Augenmotilität, Zahlensprechen etc.). Bei positiver Reaktion braucht die Restmenge nicht mehr verabreicht zu werden. An den Augenlidern tritt als Ausdruck des ACh-Überangebots oft ein vorübergehendes Faszikulieren und Augentränen auf.
- Bei **Kindern** werden 2– 3 fraktionierte Gaben von 0,02 mg/kg KG empfohlen.
- **Kontraindikationen** für den Tensilon-Test: bradykarde Herzrhythmusstörungen, Asthma bronchiale. Nutzen und Risiko sorgsam gegeneinander abwägen. Patienten mit Neigung zu Orthostase und Bradykardie bereits vor dem Test $\frac{1}{2}$ – 1 Ampulle Atropin i. v. verabreichen und Kreislaufparameter beobachten. Notfallkoffer und Blutdruckmessgerät müssen unmittelbar verfügbar sein.
- **Bezugsquelle** von Edrophonium-Chlorid: direkt oder über Apothekenhandel von Cambridge Research Laboratories, Newcastle upon Tyne, Großbritannien.

Beim **Neostigmin-Test** (früher Prostigmin) ist der Eintritt der Wirkung erst innerhalb einiger Minuten zu erwarten, mit einer Wirkdauer von etwa 1 Stunde. Der Test empfiehlt sich, wenn die Beurteilung der Symptome erschwert ist, insbesondere bei psychogener Überlagerung oder dissoziativen Symptombildern.

Alternative zum Tensilon-Test: Besonders bei älteren Patienten und in der ambulanten Situation hat sich der orale **Pyridostigmin-Test** mit 30– 60 mg Mestinon oder Kalymin bewährt. Falls nach 45– 60 Minuten eine eindeutige Besserung sichtbar wird, ist er als positiver pharmakologischer Test verwertbar. Der Patient verbleibt aus Sicherheitsgründen (s. o. bei Tensilon-Test) während der Wartezeit in der Ambulanz oder Sprechstunde unter ärztlicher Überwachung. Der Effekt sollte photographisch oder videographisch dokumentiert werden.

Der „**Ice-on-Eyes**“-Test (Eiswürfel in Plastikbeutel) kommt als relativ einfach durchzuführende und nichtpharmakologische Untersuchungstechnik zusätzlich in Frage (Reddy u. Backhouse 2007). Insbesondere wenn Acetylcholinesterasehemmer vermieden werden sollen, ist der Test hilfreich, allerdings nicht spezifisch für die neuromuskuläre Übertragungsstörung.

Labordiagnostik

Routinelabor mit Standardparametern zur Einschätzung komplizierender Begleiterkrankungen (Diabetes, Nephropathie, Schilddrüsenerkrankungen, Kreatinkinase!)

Autoantikörperdiagnostik

- Anti-AChR-AK: positiv bei ca. 50 % mit okulärer MG, etwa 90 % bei generalisierter MG (Toyka u. Heininger 1986), nahezu 100% bei paraneoplastischer Myasthenie mit Thymom
- Autoantikörper gegen Skelettmuskulatur: positiv bei bis zu 60% aller MG-Patienten und bei ca. 80% mit einem Thymom (Toyka et al. 1979)

- Anti-Titin-AK: bei Patienten < 60 Jahren häufig assoziiert mit einem Thymom
- Weitere Autoantikörper zur Frage begleitender manifester oder latenter Autoimmun-Erkrankungen

Bildgebung

- Thorax-CT mit Kontrastmittel (heute auch vielfach MRT): zur Frage eines Thymoms; bei Kindern kann eine transthorakale Sonographie aufschlussreich sein.
- Röntgenaufnahme des Thorax: zur Frage einer alten Tbc; diese könnte eine Steroidtherapie komplizieren.

Im Einzelfall erforderlich

- Bei fehlendem Nachweis von AChR-AK erweiterte Autoimmundiagnostik:
 - Bestimmung der Anti-MuSK-AK (muskelspezifische Tyrosinkinase MuSK): positiv bei etwa 20 – 40% mit generalisierter **MG ohne** AChR-Antikörper (früher „seronegative“ MG)
 - Bestimmung der Auto-AK gegen Kalziumkanäle (VGCC): positiv bei 80– 90 % mit **Lambert-Eaton-Syndrom**. Selten ist die Myasthenie mit einem Lambert-Eaton-Syndrom vereint mit AChR- und VGCC-Antikörpern (Toyka u. Schneider-Gold 2003).
 - Bei „doppelt-seronegativer“ MG sind indirekte Hinweise wie Autoantikörper anderer Spezifität ein diagnostisch hilfreicher Hinweis, dies reicht aber für die Sicherung einer MG nicht aus. In seltenen Fällen wird auch eine „diagnostische“ Plasmapherese empfohlen, um die pathogene Rolle von vermuteten, aber nicht identifizierbaren Antikörpern gegen Endplattenstrukturen zu untermauern.
- Thorax-MRT zur Klärung des Invasionsstatus eines **Thymoms** oder, statt CT, wegen fehlender Strahlenbelastung bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Bei rein okulären oder okulopharyngealen Symptomen: kraniales CT bzw. kraniozervikales MRT zur Frage einer Raumforderung/Läsion intrakraniell bzw. im Hirnstamm
- FDG-PET oder PET-CT bei unklarem Mediastinaltumor oder Frage nach Thymomrezidiv (El-Bawab et al. 2007)
- Liquor-Untersuchung: Ausschluss entzündlicher ZNS-Erkrankung
- EMG zur Differenzialdiagnose gegen andere Diagnosen
- Muskelbiopsie: zur Frage einer Myopathie oder einer Mitochondrienerkrankung
- Molekulargenetische Diagnostik bei Verdacht auf ein kongenitales myasthenes Syndrom

Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Myasthenia gravis sind in **Tabelle 5** zusammengestellt.

Tabelle 5 Differenzialdiagnosen zur Myasthenia gravis

Lambert-Eaton-Syndrom	AChR-AK negativ , VGCC-AK positiv (bei 85%); niedriges 1. CMAP, Dekrement in der 3-Hz-Serienreizung, Inkrement (mehr als 100%) bei Doppelreiz und in der 20– 50-Hz-Serienreizung, Störungen des autonomen Nervensystems (Mundtrockenheit, Impotenz u. a.), Tumorsuche, vor allem bei kleinzelligem Bronchialkarzinom
Kongenitale myasthene Syndrome	Sehr seltene Erkrankungen; meist autosomal-rezessiver

	Erbgang; < 10% der Myasthenieerkrankungen im Kindesalter, AChR-AK immer negativ; molekulargenetische Diagnostik
Medikamenteninduziertemyasthene Syndrome	Medikamentenanamnese (siehe auch Tab. 3) D-Penicillamin, Chloroquin : Myasthenie mit positiven AChR-AK, reversibel nach Absetzen
Botulismus und Überdosierung von therapeutischem Botulinum-Toxin	Manchmal mehrere Erkrankte im Umfeld; Heimkonserven, Hausgeräuchertes; typischerweise vegetative Symptomatik (Pupillenstarre, Obstipation), Doppelbilder, Ptose
Polymyositis, Dermatomyositis	Erhöhte Muskelenzyme, Schmerz, Schwellung; (Haut-)Muskelbiopsie, EMG
Mitochondriale Myopathie	Progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO); symmetrische Befunde ohne Fluktuationen; Retinopathie bei Kearns-Sayre-Syndrom; Muskelbiopsie („ragged-red“ Fasern)
Okulopharyngeale Muskeldystrophie	Diplopie, Dysphagie; progredienter Verlauf; Muskelbiopsie („rimmed-red“ Vakuolen); molekulargenetische Diagnostik möglich
Motoneuronerkrankung, Bulbärparalyse	Klinische und elektrophysiologische Hinweise für eine Vorderhornschädigung (Atrophie, Faszikulationen, Reflexsteigerung)
Akute Polyradikulitis mit Sonderformen	Liquorbefund mit zytoalbuminärer Dissoziation (oft nicht initial!)
<ul style="list-style-type: none"> • Guillain-Barre-Syndrom • Miller-Fisher-Syndrom • Hirnnerven-Neuritis 	<p>Rasch aufsteigende Paresen und Dysästhesien</p> <p>Akute Ataxie, Okulomotorik eingeschränkt, faziale Parese, Reflexverlust</p> <p>Motorische und sensible Hirnnervenbeteiligung; Pupillenstörungen</p>
Okuläre Myositis*	Bewegungsschmerz, Augenschwellung, Orbita-CT; Orbita-Sonographie
Endokrine Orbitopathie*	Schilddrüsenparameter, Orbita-CT (verdickte Augenmuskeln)
Okuläre Symptome bei Multipler Sklerose**	Internukleäre Ophthalmoplegie**; Erkrankungsschübe; pathologischer Liquor, evozierte Potenziale, MRT
Raumforderung retrobulbär, an der Schädelbasis oder intrazerebral	Multiple Hirnnervenbeteiligung, auch fluktuierend (!), eventuell Horner-Syndrom; Röntgenaufnahme des Schädels, CT/MRT
Funktionelle Paresen (dissoziative Erkrankung)	Starke Situationsabhängigkeit, z. T. grotesk ausgestaltete Symptome (!), Cave: MG mit psychogener Überlagerung

* Beide Erkrankungen können gemeinsam auftreten.

** Gegen rein okuläre MG manchmal schwer abgrenzbar.

Therapie

Die zur Therapie der Myasthenia gravis eingesetzten Medikamente sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Einen schematischen Überblick gibt **Abbildung 1**.

Tabelle 6 Übersicht zur medikamentösen Therapie der Myasthenia gravis

Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen (UAW unerwünschte Arzneimittelwirkungen)	Kontraindikationen (KI)
Cholinesterase-Inhibitoren				
Pyridostigmin (Mestinon, Mestinon retard, Kalymin)	↑↑	Einzeldosis oral: 30– 60 mg max. 360 mg/d Äquivalenzdosis zwischen oraler und i. v. Gabe beachten (Tab. 7)	Stimulation muskarinischer AChR (glatte Muskulatur, Drüsensekretion): Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhö, Harndrang, Speichel-/Tränenfluss, Schwitzen, Bronchialsekretion, Akkommodationsstörungen, Miose, Bradykardie (selten AV-Block), Hypotonie Überstimulation nikotinischer AChR (Skelettmuskulatur): Muskelfaszikulationen, Spasmen, Muskelschwäche (Depolarisationsblock) Abgrenzung zur „cholinergen“ Krise (Intoxikation) siehe Text.	Asthma bronchiale, Prostatahypertrophie, dekompensierte Herzinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Thyreotoxikose Relative KI: Schwangerschaft, Stillzeit
Amibenonium-Chlorid (Mytelase)	↑	5– 10 mg max. 40 mg/d	Geringere gastrointestinale UAW als Pyridostigmin	Analog Pyridostigmin
Glukokortikoide und Immunsuppressiva				
Glukokortikoide Prednison Prednisolon (z. B. Decortin, Decortin H)	↑↑	0,5– 1,5 mg/kg KG In besonderen Fällen: Puls-Therapie 500– 1000 mg/d über 1– 3 Tage	Gewichtsanstieg, Cushingoider Habitus, Akne, Diabetes, Infektanfälligkeit, Thromboseneigung, Blutdruckanstieg, Hypokaliämie, Ödeme Bei Langzeit-Therapie: Osteoporose, aseptische Knochennekrose, Katarakt, Glaukom, psychische	(Relative KI bei myasthener Krise) Floride bakterielle Infektionen, systemische Mykosen, manifeste Magen-Duodenal-Ulzera, schwere Osteoporose, psychiatrische

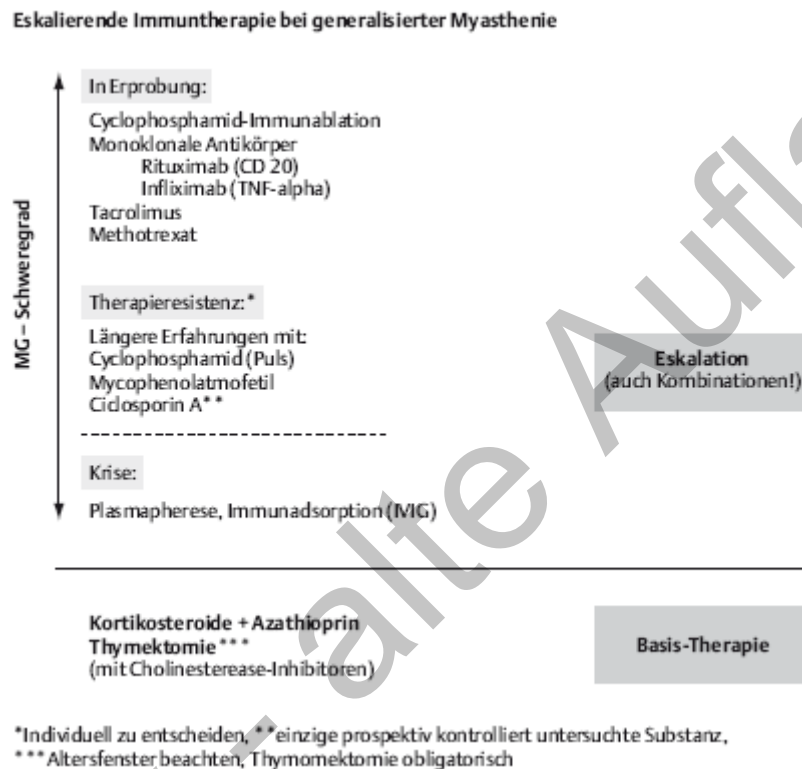
Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen (UAW unerwünschte Arzneimittelwirkungen)	Kontraindikationen (KI)
		Cave: transiente Verschlechterung bulbärer Symptome	Störungen (Euphorie/depressive Verstimmung), Schlaflosigkeit, Steroidmyopathie, Begünstigung von Magen- und Duodenalulzera, Störungen der Sexualfunktion, Wachstumsstörungen bei Kindern	Erkrankungen, schwer einstellbarer Hypertonus, Diabetes mellitus, 14 Tage Abstand zu einer aktiven Impfung
Immunsuppressiva allgemein			Lymphopenie, Zytopenie, opportunistische Infektionen Spätumor-Risiko, insbesondere von Lymphomen	Fehlen einer gesicherten Indikation, floride Infektionen, Impfungen mit Lebendimpfstoffen, Schwangerschaft (negativer Schwangerschaftstest), Stillzeit, maligne Tumore
Azathioprin (z. B. Imurek, Zytrim)	↑	2– 3 mg/kg KG Erhaltungsdosis: 1– 2,5 mg/kg KG	Infektanfälligkeit, Knochenmarkdepression, (Leuko-, Thrombo-, selten Anämie), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Überempfindlichkeitsreaktionen, Ideosynkrasie, Hepatotoxizität, selten Fieber, Gelenkschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Alveolitis, Pankreatitis. Hautexanthem	Schwangerschaft, sichere Kontrazeption unter Therapie und 6 Monate nach Absetzen; keine Indikation zur Interruptio Negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig Keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen. Jeglicher Impferfolg unsicher Gleichzeitige Gabe von Allopurinol kann zu Agranulozytose führen (Hemmung der Xanthinoxidase) Schwere Knochenmarks- und Leberschädigung, fortgeschrittene Niereninsuffizienz
Ciclosporin A (z. B. Sandimmun)	↑↑	2 (– 5) mg/kg KG	Hypertonie, Nephrotoxizität (Nephropathie, Hyperkaliämie),	Niereninsuffizienz, weiteres ergibt sich aus

Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen (UAW unerwünschte Arzneimittelwirkungen)	Kontraindikationen (KI)
			ZNS-Toxizität (Tremor, Parästhesien, Krampfanfälle), Enzephalopathie (posteriore E.), Hepatotoxizität, Hirsutismus, Gingivahyperplasie	dem Profil der Nebenwirkungen Negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig
Methotrexat (z. B. Metex)	↔	7,5– 15 mg einmal pro Woche Maximal 25 mg/Woche als Kurzzeittherapie	Hepatotoxizität, Knochemarkdepression, Gastrointestinale UAWs, Stomatitis, Ulzera, Exanthem, Haarausfall, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörung, Zystitis, Lungenfibrose, kutane Vaskulitis, Photosensibilität, psychiatrische Störungen, Osteoporose	Vorbestehende Leberschädigung, Übergewicht, Alkoholkrankheit, Knochemark-depression, Niereninsuffizienz, floride gastrointestinale Ulzera Schwangerschaft, Stillzeit Negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig, sichere Kontrazeption bis 3 Monate nach dem Absetzen

Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen (UAW unerwünschte Arzneimittelwirkungen)	Kontraindikationen (KI)
Mycophenolatmofetil (CellCept) Mycophenolsäure (Myfortic) (siehe Text)	↔	2 × 1000 mg/d	Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Ulzera, GI-Blutung), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen (einschl. Sepsis und opportunistische Infektionen, Candidose, Herpes simplex, Herpes zoster) Lymphomrisiko unter Langzeittherapie	KI ergeben sich aus dem Profil der Nebenwirkungen Kürzlich wurde auf angeborene Missbildungen hingewiesen. Effektive Kontrazeption bis 6 Wochen nach Beendigung der Therapie empfohlen Negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Therapie nötig Risiko der Entwicklung einer PML*
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan)	↑	2 mg/kg KG oral Pulstherapie: 500 – 750 mg/m ² i. v. Uromitexan-Schutz (nur als Kurzzeittherapie empfohlen)	Knochenmarkdepression, gastrointestinale Symptome, Zystitis (ausreichend Flüssigkeit), Haarausfall, Leber-, Nierenschädigung, Dermatitis, Stomatitis, Hyperurikämie Erhöhte Inzidenz von Spätumoren	Fortgeschrittene Niereninsuffizienz, s. a. UAW-Profil Empirische kumulative Höchstdosis bei begründeter Indikation 50– 70 g im Verlauf mehrerer Jahre

*PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie

Abbildung 1 Schema zur eskalierenden Immuntherapie (Stufentherapie) der Myasthenia gravis.



Zum Problem des Off-Label-Use:

Nur wenige Pharmaka, die in der Praxis seit vielen Jahren mit Erfolg eingesetzt werden, sind für die Therapie der MG zugelassen. Das trifft auch auf einige Substanzen zu, die wissenschaftlich ausreichend geprüft wurden. Die Einschränkungen der freien Wahl der Therapie durch die Zulassungsproblematik (Off-Label-Einsatz) darf aber nicht dazu führen, Patienten eine potenziell wirksame Therapie vorzuenthalten. In der Praxis empfiehlt es sich, die Aufklärung über die Indikation und typische Nebenwirkungen nicht zugelassener Medikamente schriftlich festzuhalten und vom Patienten abzeichnen zu lassen. Der Off-Label-Einsatz kann damit begründet werden, dass die MG eine schwerwiegende chronische, die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Erkrankung mit potenziell lebensbedrohlichen Exazerbationen ist, dass die hier im Folgenden genannten Therapieoptionen in wissenschaftlichen Studien in ihrer Wirksamkeit geprüft wurden, es dazu keine Therapiealternative gibt und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, mit den eingesetzten Präparaten einen Behandlungserfolg zu erzielen.

Eine „Task Force“ einiger europäischer Myasthenieexperten hat nach Sichtung der publizierten Therapiestudien einen ersten Konsensusreport zur Behandlung neuromuskulärer Autoimmunkrankheiten vorgelegt (Skeie et al. 2006). Bisher liegen keine randomisierten Studien oder evidenzbasierte Leitlinien zur Therapie der okulären Myasthenie vor (Benatar u. Kaminski 2007, Luchanok u. Kaminski 2008).

Systematische Bewertungen der Therapie bei der Myasthenia gravis der Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm>) liegen vor für den Einsatz von Immunglobulinen (Gajdos et al. 2008), der Plasmapherese (Gajdos et al. 2002b), Glukokortikosteroide (Schneider-Gold et al. 2005) und Immunsuppressiva (Hart et al. 2007).

Symptomatische Therapie

Die Behandlung mit **Cholinesterase-Inhibitoren** (Pyridostigmin/Mestinon, Neostigmin/Prostigmin, Ambenonium/Mytelase) stellt die wichtigste symptomatische Therapiemaßnahme dar (↑↑). Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist durch elektrophysiologische Untersuchungen belegt. Die enterale Resorption dieser Medikamente ist gering und individuell sehr variabel. Zu den empirischen Äquivalenzdosen bei oraler und parenteraler Applikation sei auf **Tabelle 7** verwiesen.

- **Neostigmin** (Prostigmin) war die erste Substanz, die klinisch eingesetzt wurde (Walker 1934) und auch parenteral bei Schluckstörungen gegeben werden konnte. Tabletten sind leider nicht mehr im Handel.
- **Pyridostigmin-Bromid** (Mestinon, Mestinon retard, Kalymin) ist heute das Medikament der Wahl für die **orale** Langzeitbehandlung. Cholinerge Überdosierungserscheinungen sind bei Dosierungen unter 300 mg/d in der Regel nicht zu erwarten. Die in diesem Dosisbereich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollen nicht mit dem Terminus der „cholinergen“ Krise belegt werden. Unter i. v. Gabe kann es dagegen rasch zu starker Bronchialsekretion, Bronchospasmus und dem Bild einer **cholinergen Intoxikation** (früher „cholinerge“ Krise) kommen (verstärkte myasthene Muskelschwäche mit cholinergen Intoxikationszeichen: abdominelle Krämpfe, Harndrang, Hypersalivation, Schwitzen, AV-Block, Miosis). Die parenterale Behandlung (kurzzeitig können maximal 24 mg/d i. v. gegeben werden) erfordert immer eine besondere Überwachung auf einer Intensivstation. Zur Äquivalenzdosierung bei oraler oder intravenöser Gabe siehe **Tabelle 7**.
- **Ambenonium-Chlorid** (Mytelase) ist ein wenig verbreitetes, preiswertes Medikament, das bei Bedarf über den Arzneimittelimport bezogen werden muss. Ambenonium hat weniger muskarinerge, aber häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen als Pyridostigmin. Bei seltener Bromunverträglichkeit ist Ambenonium eine Alternative zu Pyridostigmin.
- **Edrophonium-Chlorid** (früher als Tensilon im Handel) wird wegen seiner kurzen Wirkungszeit nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. Auch bei der klinischen Frage, ob und in welchem Ausmaß eine cholinerge Intoxikation entscheidend zur myasthenen Krise beiträgt, kann man unter intensivmedizinischer Beobachtung rasch und ungefährlich die Information erhalten, ob eine Myasthenie-bedingte Schwäche (kurzfristige Besserung) oder eine relevante cholinerge Symptomatik (weitere Verschlechterung) vorliegt.

Tabelle 7 Azetylcholinesterase-(AChE-)Inhibitoren

Substanz	Äquivalenz-Dosierung Einzeldosis Wirkungszeitraum				
	p. o.	i. v.	i. m.	Wirkungsbeginn	Wirkdauer
Pyridostigmin-Bromid*(Mestinon, Kalymin)	60– 90 mg	2– 3 mg	2 mg	5 min i.v 45– 60 min p. o.	3– 5 h
(Mestinon retard)**	90– 180 mg	–	–	60 min	6– 10 h
Neostigmin (Prostigmin)	15 mg Tbl. sind außer Handel	0,5 mg	1 mg	5 min i. v. 10– 30 min i. m.	2– 3 h
Ambenonium-Chlorid(Mytelase)	7,5– 10 mg	–	–	60 min	6– 8 h
Edrophonium-Chlorid	–	10 mg	–	30 s***	1– 2 min

* Faustregel zur Umstellung initial: 1 mg i. v. entspricht 30 mg oral. Weitere Dosierung nach klinischer Beurteilung (Score). Die Literatur nennt Verhältnisse zwischen 1:10 und 1:50. Die orale Tageshöchstdosis sollte im Regelfall nicht mehr als 450 mg (5 × 90 mg als Einzeldosis) betragen; parenterale Maximaldosis kurzzeitig (!) bis 20 mg/24 h.

** Wirkungszeitraum bis zu 12 Stunden; wegen individueller Resorptionsverhältnisse sehr unterschiedlich und deshalb nur selten empfohlen.

*** 2– 3 Kreislaufzeiten.

Immunsuppression

Der Nutzen einer Immunsuppression bei einer generalisierten Myasthenie ist allgemein akzeptiert, allerdings formal nur für wenige der verwendeten Immunsuppressiva durch größere randomisierte Studien mit Klasse-1-Evidenz belegbar. Patienten mit einer zunächst rein okulären Myasthenie entwickeln unter Immunsuppression seltener eine Progression zu einer generalisierten Myasthenie (Sommer et al. 1997, Kupersmith et al. 2003) (C). Studiengestützte Erfahrungen und prognostische Parameter zur Beendigung einer Immunsuppression existieren nur spärlich (Hohlfeld et al. 1985). Nach einer mehrjährigen stabilen Remission kann ein protrahierter Auslassversuch unternommen werden. Das abrupte Absetzen der Immunsuppression in einem unzureichend stabilisierten Zustand kann zum Wiederauftreten myasthener Symptome bis zu einer myasthenen Krise führen (Witte et al. 1984, Hohlfeld et al. 1985) (B). In einigen Fällen muss die Immunsuppression in irgendeiner Form lebenslang beibehalten werden. Mit zunehmender Dauer einer Immunsuppression können opportunistische Infektionen, Lymphome und andere schwerwiegende therapieassoziierte Begleiterkrankungen auftreten, so dass in der Regel eine Therapiedauer von mehr als 10 Jahren mit Azathioprin und bei kumulierenden Substanzen (z. B. Cyclophosphamid) die Höchstdosis nicht überschritten werden soll. Die Überwachung und Anpassung dieser Therapie sollten in Abstimmung mit einer Spezialambulanz erfolgen. Ziel ist die volle oder weitgehende Remission, die oftmals nur unter kontinuierlicher Immuntherapie zu erreichen oder erhalten ist. Die Kontraindikationen bei Kinderwunsch und Schwangerschaft sind zu beachten. Wenn aus zwingenden klinischen Gründen davon abweichende Einzelfallentscheidungen getroffen werden, wird empfohlen, dies schriftlich zu dokumentieren.

Glukokortikosteroide (Prednison, Prednisolon, z. B. Decortin, Decortin H)

Glukokortikosteroide (GKS) sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen und haben eine hohe Ansprechrate von bis zu 70– 80 %, oft innerhalb weniger Wochen (manchmal innerhalb einer Woche, im Mittel innerhalb von 4– 8 Wochen) (Pascuzzi et al. 1984) (↑↑). GKS werden aufgrund der UAWs selten als langfristige Monotherapie, sondern meist in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum, am häufigsten mit Azathioprin gegeben, um GKS in der Langzeittherapie einzusparen. In der Praxis werden unterschiedliche Dosierungsstrategien verfolgt:

- **Langsame Eindosierung:** Eingangsdosis 10– 20 mg/d Prednison-Äquivalent, Steigerung um 5 mg pro Woche, bis eine stabile Remission erreicht ist (Ziel 1 mg/kg KG) (Seybold u. Drachman 1974). Nachteil: langsamer Wirkungseintritt. In Abwägung von Risiken und Nutzen wird man nur bei sehr leichten Verläufen diesen Weg empfehlen.
- **Beginn mit der Zieldosis** 1– 1,5 mg/kg KG (60– 80 mg/d Prednison-Äquivalent morgens). Vorteil: rascherer Wirkungseintritt; bei etwa 10 % kommen transiente, selten gravierende Verschlechterungen, insbesondere bei Beteiligung bulbärer Muskelgruppen vor (Pascuzzi et al. 1984, Bae et al. 2006), die aber von einer genuine Verschlechterung (Progression) der MG abzugrenzen sind. Für die Erhaltungstherapie soll die minimale effektive Dosis angestrebt werden, die nur individuell empirisch zu ermitteln ist.
- **Intravenöse hoch dosierte GKS-Pulstherapie:** Anwendung bei schwerer Exazerbation: 500– 2000 mg Methylprednisolon i.v., nachfolgend orale Erhaltungstherapie; Pulstherapie ggf. im Abstand von 5 Tagen wiederholen (Arsura et al. 1985: offene Studie Klasse-3-Evidenz; 12 von 15 Patienten besserten sich; Lindberg et al. 1998: kleine doppelblinde randomisierte Studie bei mittelschwerer generalisierter MG; Besserung bei 8 von 10 behandelten Patienten). Diese Hochdosistherapie kann bei Patienten mit bulbären Symptomen zu einer rapiden, wenn auch vorübergehenden Verschlechterung der Schluckfunktion führen, vermutlich als direkter Membraneffekt der GKS (Dudel et al. 1979). Auch eine schwere, akute Steroidmyopathie wurde beschrieben. Deshalb wird sie von vielen Experten allenfalls in der Krise, und nur gleichzeitig mit der Plasmapherese oder nach Gabe von IVIG eingesetzt.

Die Schwere und Zahl der Nebenwirkungen einer Therapie mit GKS nehmen mit der Dauer und der kumulativen Dosis regelhaft zu. Überwachung der Elektrolytspiegel (K⁺, CA⁺⁺) ist wichtig. Bei einer Therapiedauer von voraussichtlich länger als 6 Monaten und einer Dosis von > 7,5 mg Prednison-Äquivalent sollte jeder Patient eine Prophylaxe mit Kalzium 1000– 1500 mg/d und Vitamin D 400– 800 IE/d erhalten. Bei postmenopausalen Frauen sind Bisphosphonate (Risedronat, Etidronat) zur Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose zugelassen. Die Datenlage zur Verhinderung von Frakturen bei Männern unter glukokortikoidinduzierter Osteoporose ist noch nicht ausreichend. Zum aktuellen Stand der Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose sei auf einen Algorithmus des Dachverbands Osteologie verwiesen (<http://www.dv-osteologie.org>). Die beste Prophylaxe gegen diese Nebenwirkung ist die Begrenzung der Behandlungsdauer und der Verzicht auf eine höher dosierte Langzeittherapie.

Azathioprin (Imurek, Zytrim, Azathioprin-ratiopharm u. a.)

Azathioprin ist in der Myastheniebehandlung neben den GKS das am häufigsten eingesetzte Immunsuppressivum (Mertens et al. 1969: retrospektive Studie; Mantegazza et al. 1988, Bromberg et al. 1997; Hart et al. 2007) (↑). Azathioprin ist erst seit 2004 für die Behandlung der Myasthenie formal zugelassen. Die Tagesdosierung beträgt initial 2– 3 mg/kg KG, in der Langzeitanwendung bei stabilem Verlauf (klinisch und Antikörper-Titer) etwa 2,5 mg/kg KG mit der Möglichkeit, in langsamen

Schritten auf etwa 1 mg/kg KG zu reduzieren. Wegen des langsamen Wirkungseintritts ist der Therapieerfolg bei Monotherapie nicht vor mehreren Monaten zu erwarten. Bei etwa 80 % kommt es unter Azathioprin zu einem Anstieg des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) der Erythrozyten, was bei Respondern häufiger und stärker als bei Non-Respondern zu beobachten ist. Azathioprin erlaubt es, GKS in der Langzeittherapie einzusparen (↑), was insbesondere bei älteren Patienten vorteilhaft ist (Slesak et al. 1998, Evoli et al. 2000, Hart et al. 2007). Die Kombinationstherapie ist effektiver. Es werden längere Remissionen und weniger Nebenwirkungen beobachtet (Palace et al. 1998: kontrollierte, doppelblinde randomisierte Studie; Klasse-1-Evidenz;). Dabei ist zu beachten, dass die Wirkung der Kombinationstherapie nicht vor einer Behandlungsdauer von 12– 18 Monaten deutlich wurde. Bei 10– 20 % erreicht man mit Azathioprin auch in Kombination mit Glukokortikosteroiden keine befriedigende Stabilisierung, so dass andere Immunsuppressiva eingesetzt werden müssen (Therapieeskalation). Beim abrupten Absetzen von Azathioprin kann es trotz stabilem Verlauf zum Wiederauftreten myasthener Symptome bis zur myasthenen Krise kommen (Hohlfeld et al. 1985, Michels et al. 1988).

Azathioprin wird über die Xanthinoxidase zu Harnsäure abgebaut und durch die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) methyliert. Beachtet werden muss die Medikamenteninteraktion mit Allopurinol (hemmt unter anderem die Xanthinoxidase und damit auch den Abbau von Azathioprin): Azathioprin darf dann nur mit 25% der Standarddosierung (d. h. 0,5– 0,75 mg/kg KG) eingenommen werden, um myelotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Zur Senkung der Harnsäure kann alternativ zu Allopurinol das allerdings weniger wirksame Urikosurikum Benzbromaron versucht werden. Bei Erstbehandlung sind bei einem kleinen Teil der Patienten (unter 1%) perakute, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Erbrechen, Durchfall, Kreislaufkrisen) bekannt, die als „ idiosynkratische“ Sofortreaktion definiert wurden und eine Weiterbehandlung ausschließen (Hohlfeld et al. 1988). Praktisch empfohlen wird eine einmalige orale „ Testdosis“ vor Beginn einer längerfristigen Therapie, um derartige UAW frühzeitig zu erfassen.

Bei einer unerwartet starken Myelosuppression unter Azathioprin sollte eine Bestimmung der TPMT-Aktivität oder des TPMT-Genotyps erfolgen. Patienten mit fehlender TPMT-Aktivität (Häufigkeit 1:300) können nicht mit Azathioprin behandelt werden. Dieser Phänotyp ist mit ca. 0,5% sehr selten (Gisbert et al. 2007). Ob diese Mutation mit der idiosynkratischen Sofortreaktion identisch ist, ist noch nicht geklärt. Niedrig normale TPMT-Werte sind nicht hilfreich oder differenzierend, in diesem Fall muss klinisch langsam titriert werden. Ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen scheint bei einer Behandlungsdauer von weniger als 10 Jahren nicht vorzuliegen (Confavreux et al. 1996: Fall-Kontroll-Studie bei MS-Patienten; Witte et al. 1986). Bei Myastheniepatienten wurden unter Azathioprin-Therapie selten Lymphome und schwerste opportunistische Infektionen beobachtet (Hohlfeld et al. 1988, Herrlinger et al. 2000).

Ciclosporin A (Sandimmun, Sandimmun optoral)

Ciclosporin A (CSA) wurde in einer plazebokontrollierten Studie der Klasse-1-Evidenz geprüft (↑) (Tindall et al. 1987, Tindall et al. 1993). Gegenüber der ursprünglichen Studie (CSA-Monotherapie, Dosierung 6 mg/kg KG) setzt man heute in Kombination mit GKS oder bei GKS Kontraindikationen (wie z. B. Diabetes mellitus) zunächst eine geringere Dosierung ein (initial 3– 4 mg/kg KG, nachfolgend bis zu 2– 2,5 mg/kg KG). Die Behandlung soll durch Spiegelbestimmungen im Blut überwacht werden. Im Vergleich zu Azathioprin ist der klinische Wirkungseintritt rascher und meist innerhalb von 4– 6 Wochen erkennbar. CSA hat ein breites Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), die meist dosisabhängig sind, wobei neben opportunistischen Infektionen, Myelosuppression, Hirsutismus und gastrointestinalen Symptomen die Nephrotoxizität

(Kreatinin-Clearance vor Therapiebeginn muss immer bestimmt werden) und arterielle Hypertonie besonders beachtet werden müssen. Neurologische UAW sind Tremor, Kopfschmerzen, erhöhte Krampfbereitschaft und die seltene reversible posteriore Leukenzephalopathie (typischer MRT-Befund). Die vom Patienten selbst als störend wahrgenommenen UAW sind ein wesentlicher Grund für mangelnde Therapieverlässlichkeit und den häufigen Wunsch nach Umsetzen.

Optionen bei therapierefraktärer Myasthenia gravis

Beim Versagen bzw. Kontraindikationen von/gegen GKS, Azathioprin, und Ciclosporin können die folgenden Medikamente versuchsweise unter engmaschiger Überwachung des Therapieerfolges eingesetzt werden (siehe auch schematische Darstellung in Abb. 1).

Mycophenolatmofetil (CellCept)

Mycophenolatmofetil (MMF) ist ein Antimetabolit und hemmt über die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) die De-novo-Purinsynthese, die in Lymphozyten im Gegensatz zu anderen Zellen speziell von diesem Enzym abhängt. MMF hat gegenüber Azathioprin pharmakologische Vorteile: Es besteht keine Interaktion mit Allopurinol, der Metabolismus ist unabhängig von der TMPT und MMF hat eine geringere Hepatotoxizität. Wichtigste Nebenwirkungen sind eine chronische Diarrhö, hämolytische Anämie und Ödeme. MMF ist eine Option beim Versagen von Azathioprin und wird in der Transplantationsmedizin zunehmend gegenüber Azathioprin bevorzugt. Vor kurzem wurde bei nierentransplantierten Patientinnen eine erhöhte Missbildungsrate bei Behandlung mit MMF in der Schwangerschaft registriert. Mit erhöhter Aufmerksamkeit wurden bei stark immunsupprimierten Patienten insbesondere mit einem SLE einzelne Fälle einer PML beobachtet (Roche, Rote Hand Brief vom 18. 02. 2008). Auch ein Fall eines primären ZNS-Lymphoms bei einem MG-Patienten unter Therapie mit MMF wurde berichtet (Vernino et al. 2005).

Therapierefraktäre MG-Patienten zeigten in mehreren kleinen Kohortenstudien (unter anderem Ciafaloni et al. 2001: Klasse-2-Evidenz) eine klinische Besserung mit steroidsparendem Effekt (\leftrightarrow). Die Dosierung beträgt 1500– 2000 mg/d und kann nach Spiegelbestimmung angepasst werden. Eine kürzlich abgeschlossene plazebokontrollierte Phase-III-Studie konnte während einer Behandlungszeit von allerdings nur 9 Monaten keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit GKS belegen (Sanders et al. 2008). Offen bleibt daher, ob sich die Beobachtungen der offenen Therapiestudien bei einer längeren Behandlungszeit bestätigen lassen (\leftrightarrow).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist eine alkylierende Substanz und ein Zytostatikum, das bei einer sehr schwer verlaufenden Myasthenie nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden kann. Es liegen positive Erfahrungen und Studien mit verschiedenen Therapieschemata vor (\uparrow):

- Orale Therapie: initial 2 mg/kg KG (Perez et al. 1981, Niakan et al. 1986) (\uparrow).
- Cyclophosphamid-Puls-Therapie: 500 mg/m² alle 4 Wochen bis zur Stabilisierung; Begleitmedikation Uromitexan, Cholinesterase-Inhibitoren, Steroide (prospektive randomisierte, doppelblinde Studie; De Feo et al. 2002: Klasse-1-Evidenz) (\uparrow); analog zu anderen schwer verlaufenden Autoimmunerkrankungen: 750 mg/m² alle 3– 4 Wochen.
- Myeloablative Therapie: 50 mg/kg KG an 4 Tagen, ggf. mit nachfolgender Gabe von G-CSF (Drachman et al. 2003, Gladstone et al. 2004, Lin et al. 2006; kleine Fallstudien, Klasse-3-Evidenz); nur bei Therapieresistenz auch von Mehrfachtherapie.

Dokumentiert werden sollten die **kumulative Dosis** und Dauer der Therapie wegen des steigenden

Risikos von Fertilitätsstörungen und Spätfolgen inklusive Malignomen (ca. 1%, Frequenz mit der Therapiedauer und Dosis ansteigend). Bei gegebener Indikation können in begründeten Einzelfällen analog der Therapie der Wegener-Granulomatose hohe kumulative Dosisbereiche um 50– 70 g erreicht werden.

Methotrexat

Systematische Untersuchungen bei der Myasthenie liegen nicht vor. Die langjährigen Erfahrungen stammen aus der Therapie des SLE (Miescher 1960– 1970 und andere). Methotrexat kann als Medikament der Reserve entsprechend dem Einsatz bei der rheumatoiden Arthritis im Dosisbereich von 7,5– 25 mg oral/i. v./i. m. einmal pro Woche verabreicht werden. Manche Experten, vor allem in frankophonen Regionen, bevorzugen Methotrexat als Reservemedikament gegenüber Ciclosporin bei älteren Patienten (Hilton-Jones 2007).

Tacrolimus

Tacrolimus (FK506) ist wie Ciclosporin ein Kalzineurin-Inhibitor und hemmt die Transkription proinflammatorischer Zytokine und IL-2 selektiv in T-Lymphozyten. Die Wirkung von Tacrolimus ist im Vergleich zu Ciclosporin dosisbezogen um den Faktor 10– 100 stärker. Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit dem von Ciclosporin und ebenso wie dort stark abhängig von der Dosis (siehe **Tab. 6**).

Tacrolimus wurde in Japan entwickelt und ist dort zur Behandlung der Myasthenia gravis zugelassen (Nagane et al. 2005, Tada et al. 2006). Mehrere offene Studien berichteten Behandlungserfolge mit Tacrolimus (Prograf, 3– 5 mg/d) bei therapierefraktärer MG (Evoli et al. 2002, Konishi et al. 2005). Ponseti et al. behandelten in einer monozentrischen und unverblindeten Studie eine Kohorte von 79 Myastheniepatienten und konnten unter einer niedrigen Dosierung von Tacrolimus (0,1 mg/kg KG) Ciclosporin und Prednisolon absetzen und eine gute Stabilisierung unter einer Monotherapie mit Tacrolimus erreichen (Ponseti et al. 2005, Ponseti et al. 2007). Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Ergebnisse in einer kontrollierten, multizentrischen Studie bestätigen lassen (↔).

Monoklonale Antikörper

Es existieren mehrere positive Einzelfallberichte über die erfolgreiche Anwendung von Rituximab (MabThera), einem monoklonalen CD 20-Antikörper zur Depletion von B-Lymphozyten, bei Patienten mit schwerer therapierefraktärer MG (Zaja et al. 2000, Wylam et al. 2003, Gajra et al. 2004, Hain et al. 2006, Baek et al. 2007) in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Remissionserhaltung. In Analogie zu einer randomisierten Studie bei der rheumatoiden Arthritis (Edwards et al. 2004) scheint die Gabe von 2×1000 mg im Abstand von 14 Tagen eine zuverlässige B-Zell-Depletion für 6– 9 Monate zu bewirken. Diese Therapieoption sollte zum jetzigen Zeitpunkt nur an Zentren mit besonderer Erfahrung in der Anwendung therapeutischer Antikörper durchgeführt werden. Angesichts der jüngeren Berichte zu schweren UAW kommt Rituximab als Behandlungsoption für Fälle mit schwerer generalisierter Myasthenie infrage, bei denen die traditionellen Therapieoptionen versagt haben (**D**). Wie bei anderen Immuntherapien korrelieren überraschenderweise die Autoantikörpertiter (z. B. Anti-AChR, Anti-MuSK) nicht notwendigerweise mit einem Therapieansprechen auf die Therapie mit Rituximab (Chan et al. 2007).

Interventionstherapie

Die folgenden therapeutischen Maßnahmen sind indiziert zur Abwendung einer krisenartigen Verschlechterung, bei der manifesten myasthenen Krise (**Tab. 8**) und in besonderen Situationen wie

einer instabilen Myasthenie während der Schwangerschaft sowie in einzelnen Fällen bei therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen.

Tabelle 8 Intensivmedizinische Maßnahmen zur Behandlung der myasthenen Krise (mod. nach Toyka u. Müllges 1994)

I. Respiratorische Insuffizienz (noch ohne Intubationspflichtigkeit)	II. Respiratorische Global-Insuffizienz (intubationspflichtige Patienten)
<ul style="list-style-type: none"> • Lagerung mit erhöhtem Oberkörper, Rachen freihalten, eventuell Güdel-Tubus, Sekrete und Speichel absaugen • Sauerstoffmaske, Sauerstoffsättigung überwachen • i. v. Cholinesterase-Inhibitoren: initial Bolus von 1– 3 mg Pyridostigmin oder 0,5 mg Neostigmin, weiter mit 0,5– 1,0 mg Pyridostigmin/h oder 0,15– 0,3 mg Neostigmin/h über Perfusor • Dosisadaptation nach klinischer Beurteilung. Cave: starke Bronchialsekretion (siehe Tab. 7). Kritische Beurteilung bei maximaler Dosierung um 24 mg/24 h und mehr • Atropin 0,25– 0,5 mg s. c., 3– 6 Gaben pro Tag bei starken cholinergen Nebenwirkungen • Notfall-Labor: Elektrolyte (Hypokaliämie ggf. auf hochnormale Werte anheben) • Blutbild, Gerinnung, Nierenretentionswerte, Schilddrüsenparameter • Durchgreifende Antibiose nach Infektionsdiagnostik (Blut, Urin, Trachealsekret, Rachenabstrich), vorzugsweise Kombinationen mit Cephalosporinen der dritten Generation, Aminoglykoside soweit möglich vermeiden • Vitalkapazität regelmäßig überwachen, Thromboseprophylaxe • Wenn vorhanden, Plasmapherese oder Immunadsorption vorbereiten, Kontraindikation: Sepsis mit DIC, dann alternativ Immunglobuline 0,4 g/kg KG über 5 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> • Intubation, vorzugsweise transnasal, Tracheotomie bei längerer Beatmungspflichtigkeit • Assistierte Beatmung nach dem CPAP-Modus und PEEP-Einstellung von etwa 3 cm WS • Bevorzugt Sedativa mit kurzer Halbwertszeit verabreichen • Regelmäßige Überwachung der therapeutischen Maßnahmen • Bei überdosierten Patienten (cholinerge Krise, z. B. durch zu hohe i. v. Gabe): Medikamentenpause • Plasmapherese oder Immunadsorption vorbereiten, alternativ Immunglobuline (IVIg) (siehe Text) • Hochdosierte immunsuppressive Therapie beginnen (z. B. Pulstherapie mit GKS oder Kombination aus Ciclosporin A und Azathioprin, eventuell auch kurzzeitig Cyclophosphamid bis zu 750 mg/m²)

Intravenöse Immunglobuline

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) werden mit 0,4 g/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen verabreicht (Imbach et al 1981), alternativ 1 g/kg KG an 2 Tagen (Bain et al. 1996, Gajdos et al. 2005, Zinman et al. 2007). IVIg sind ortsunabhängig, rasch verfügbar und ohne technischen Aufwand zu applizieren. Sie verkürzen in der myasthenen Krise die Zeit der Beatmungspflichtigkeit und erwiesen sich dabei ähnlich effektiv wie die Plasmapherese (↑) (Gajdos et al. 1997, Gajdos et al. 2002). Ebenfalls können sie zur Stabilisierung labiler Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der Thymektomie) oder vor Beginn einer hochdosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie nützen. Die klinische Ansprechrate mehrerer offener Studien beträgt zusammengenommen 80%. IVIg können neben Steroiden bei einer mittelschweren bis schweren MG im Kindes- und Jugendalter kurzfristig anstelle von Plasmapheresebehandlung zum Einsatz kommen, da sie schneller als Immunsuppressiva wirken, oder bei einer Exazerbation während der Schwangerschaft, wenn Glukokortikosteroide nicht ausreichen und eine Plasmapherese zu riskant erscheint. Einzelne Patienten mit therapierefraktären Behinderungen scheinen im Intervall von IVIg zu profitieren (Howard 1998, Achiron et al. 2000). Nach Expertenmeinung (C) erscheinen IVIg bei Versagen oder unzureichender Wirkung einer Immunsuppression in Einzelfällen sinnvoll (Gold et al. 2007, Stangel u. Gold 2004). Eine adjuvante Erhaltungstherapie kann aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen werden (↔) (Wolfe et al. 2002).

Plasmapherese

Die Plasmapherese entfernt unselektiv die nichtkorpuskulären Blutbestandteile über Blutzentrifugen oder Plasmaseparatoren mit Gefäßzugang über großvolumige periphere oder zentrale Venenkatheter (Shaldon). Das Verfahren ist personalintensiv und wird von nephrologischen (Plasmaseparation) oder hämatologischen Abteilungen (Plasmazentrifugation) meist direkt auf intensivmedizinischen Abteilungen betrieben. Die Plasmapherese wird mit Erfolg seit 1976 bei der Myasthenia gravis eingesetzt (↑) (Pinching et al. 1976, Dau et al. 1977, Samtleben et al. 1980). Die Indikation besteht in der myasthenen Krise und bei anderen therapierefraktären Situationen zur Stabilisierung labiler Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der Thymektomie) oder vor Beginn einer hochdosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie. Es werden typischerweise 6– 8 Behandlungen (anfangs auch täglich, meist an jedem 2. Tag das ein- bis eineinhalbfache Plasmavolumen) durchgeführt, bis eine klinische Stabilisierung erreicht ist. Ohne begleitende Immunsuppression ist die klinische Wirkung nur wegen der verstärkten Antikörper-Neuproduktion auf wenige Wochen begrenzt (Newsom-Davis et al. 1978, Heininger et al. 1987). Nach jeder Behandlung ist eine Substitution mit Humanalbumin nötig. Bei sekundärem Antikörpermangel-Syndrom (IgG < 150 mg/dl) wird eine Substitution mit polyvalentem IgG empfohlen. Früher wurde auch das heute wegen zahlreicher UAW obsolete Frischplasma (FFP) eingesetzt. Die vorübergehende Depletion von Gerinnungsfaktoren begrenzt die Austauschfrequenz und muss bei einer anderweitig indizierten Antikoagulation bedacht werden. Multimorbide, betagte Patienten, insbesondere mit Herzerkrankungen, sind durch die Volumenbelastung gefährdet. Studienergebnisse zur Beeinflussung des Langzeitverlaufs einer Myasthenie durch Plasmapherese gegenüber der Immunsuppression fehlen (Gajdos et al. 2002).

Immunadsorption

Die Immunadsorption wird heute vielfach anstelle der klassischen Plasmapherese durchgeführt und bei der Myasthenie als gleich wirksam betrachtet (Yeh u. Chiu 2000, Zeitler et al. 2006). Die logistischen und technischen Voraussetzungen entsprechen denen der Plasmapherese. Bei diesem Verfahren werden mit einer Tryptophan-Polyvinyl-Gelmatrix semiselektiv IgG entfernt (Heininger et al.

1985, Heininger et al. 1987) oder selektiv IgG der Subklassen IgG 1, 2, und 4 mittels Bindung an Protein-A-Sepharose eliminiert (Grob et al. 1995) (↑). Vorteile der Immunadsorption sind die fehlende Notwendigkeit zur Substitution von Plasmaproteinen, bei Protein-A-Säulen auch die fehlende Störung der Gerinnungsverhältnisse und die Möglichkeit zu weitaus höheren Austauschvolumina ohne kritische Volumenschwankungen. Eine Thromboseprophylaxe darf nicht ausgesetzt werden (Gold et al. 2008).

Thymektomie

Kontrollierte Studien zur Effizienz der Thymektomie im Vergleich zur heute üblichen Immunsuppression existieren nicht. Die Thymektomie stellt daher für Patienten mit einer generalisierten Myasthenie ohne Thymom eine Therapieoption dar, die nach einer Metaanalyse eine Klasse-2-Evidenz erreicht (Gronseth u. Barohn 2000). Die Thymektomie ist stets ein elektiver Eingriff und weist bei stabilen klinischen Verhältnissen, d.h. in der Regel nach einer wirksamen Vorbehandlung mit GKS oder anderen Maßnahmen, eine sehr geringe perioperative Mortalität auf (<< 1 %). Der Erfolg einer Thymektomie tritt empirisch meist verzögert ein und ist retrospektiv oft erst nach mehreren Jahren erkennbar. Hieraus leitet sich die weiterhin offene Frage der kausalthérapeutischen Bedeutung der Thymektomie ab.

- Patienten im Alter von 15– 50 Jahren mit generalisierter Myasthenie scheinen am deutlichsten von der Thymektomie zu profitieren, wenn diese innerhalb von 1– 2 Jahren nach Diagnosestellung durchgeführt wird. Diese Altersgrenzen zur Thymektomie sind willkürlich und werden von manchen Experten weniger eng angesetzt (Hohlfeld et al. 1993).
- Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5– 14 Jahren mit einer AChR-AK-positiven MG sollte die Thymektomie erst nach unbefriedigendem Ansprechen auf Cholinesterase-Inhibitoren und GKS und bei generalisierter MG mit behindernder Symptomatik erwogen werden, da nachteilige Wirkungen einer sehr frühen Thymektomie auf das Immunsystem nicht auszuschließen sind. Experten sehen diese kritische Phase allerdings unterschiedlich. Nach Operationsvorbereitung durch Plasmapherese, u. U. auch IVIG, kann die Operation mit niedrigem perioperativem Risiko in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit einer rein okulären Myasthenie und hohen AChR-AK wird die Thymektomie von einzelnen Experten als Option betrachtet, wenn die medikamentöse Therapie unzureichend wirkt (Schumm et al. 1985, Roberts et al. 2001). Bei erst kürzlich erkrankten Patienten mit rein okulärer Symptomatik ist die Thymektomie bei Entwicklung einer klinischen erkennbaren Generalisierung angezeigt.
- Patienten ohne nachweisbare Autoantikörper gegen Azetylcholin-Rezeptoren und vermutlich auch Patienten mit MuSK-Antikörpern scheinen nicht von einer Thymektomie zu profitieren.
- Thymome werden unabhängig von der Form der MG immer operativ entfernt (siehe unten).

Thymom und Myasthenia gravis (paraneoplastische Myasthenia gravis):

Beim Nachweis eines Thymoms besteht unabhängig von der Ausprägung der MG eine Operationsindikation. Ältere und multimorbide Patienten können palliativ strahlentherapiert werden, insbesondere wenn eine geringe Tumorausbreitung, eine langsame Progredienz des Thymoms und gut kompensierbare Myastheniesymptome vorliegen. Die wichtigsten Prognosemarker sind das intraoperative Tumorstaging (Masaoka et al. 1981; **Tab. 9**) und die Tumordignität (Ströbel et al. 2004; vgl. **Tab. 4**).

Tabelle 9 Klinisches Staging von Thymomen (Masaoka et al. 1981)

Stadium I	Komplett umkapselter Tumor ohnemikroskopische Kapselperforation
Stadium IIA	Mikroskopische Invasion des Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura
Stadium IIB	Makroskopische Invasion in die Pleura
Stadium III	Makroskopische Invasion von Nachbarorganen; A) große Gefäße, B) Lunge
Stadium IVA	Intrathorakale Ausbreitung mit Metastasen in Pleura und/oder Perikard
Stadium IVB	Fernmetastasen nach lymphogener oder hämatogener Aussaat

Thymome im Stadium I und II mit Klassifikation nach WHO-Typ A, AB und B1 haben ein geringes Rezidivrisiko, so dass man nach chirurgisch vollständiger Resektion abwarten kann. Thymome im Stadium II und WHO-Typ B2 und B3 sowie alle Stadien III und IV müssen auf dem Boden eines interdisziplinären Konzepts behandelt werden. Bisheriger Standard ist die Strahlentherapie. In jüngerer Zeit hat die adjuvante Chemotherapie bei lokal-invasiven Thymomen gewisse Bedeutung bekommen (Phase-II-Studien: ADOC: Doxorubicin, Vincristin, Cisplatin, Cyclophosphamid; Ansprechrate bis 90 %, medianes Überleben 1,3 Jahre; Fornasiero et al. 1991. PAC: Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid; Ansprechrate 50 %, medianes Überleben 3,2 Jahre; Loehrer et al. 1994; aktuelle Studiendaten bei Giaccone 2005, Wright 2008).

Technik der Thymektomie:

Standardzugang ist die transsternale Thorakotomie mit Entfernung des gesamten Thymus und retrosternalen Fettgewebes. Angestrebt wird die „maximale“ Thymektomie (Jaretzki et al. 1988). Minimalinvasive Eingriffe (Novellini et al. 1994, Sabbagh et al. 1995, Yim et al. 1995, Rückert et al. 1999, Gellert et al. 2005, Bachmann et al. 2008) sind nur an wenigen Zentren gut etabliert und es gibt keine prospektiven Vergleichsstudien. Die Diskussion um den Stellenwert der thorakoskopischen Thymektomie ist noch nicht abgeschlossen, so dass dieses Verfahren bei **nichtneoplastischen** Thymusveränderungen zwar als Option, aber noch nicht als neuer Therapiestandard gelten kann. Insbesondere fehlen prospektive klinische Studien zum Outcome der MG nach thorakoskopischer Thymektomie. Bei einem Thymom wird aus Gründen der radikalen Tumorentfernung immer ein transsternaler Zugang durchgeführt.

Selbsthilfeorganisationen

- Deutsche Myasthenie Gesellschaft e. V., Langemarckstraße 106, 28199 Bremen, Tel. 04 21/59 20 60, Fax 04 21/50 82 26, www.dmg-online.de
- Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V., Im Moos 4, 79112 Freiburg i. Br., Tel. 0 76 65/94 47– 0, Fax 0 76 65/94 47– 20, www.dgm.org
- Österreichische Gesellschaft für Muskelkranke, Neurologische Universitätsklinik, Währinger Gürtel 18– 20, A-1090 Wien, Tel. + 43 (0)1– 40 40 03 112, Fax: + 43 (0)1– 40 40 03 141, www.muskelkrank.at

- Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke, Kanzleistrasse 80, CH-8004 Zürich, Tel.: + 41 (0)1 – 245 80 30, Fax: + 41 (0)1– 245 80 31, www.sgmk.ch

Expertengruppe

Prof. Dr. R. Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. R. Hohlfeld, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. A. Melms, Zentrum für Neurologie, Abt. Allgemeine Neurologie und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen

Prof. Dr. K. V. Toyka, Neurologische Klinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Prof. Dr. H. Wiendl, Neurologische Klinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Prof. Dr. W. Löscher, Universitäts-Klinik für Neurologie, Innsbruck

Prof. Dr. P. Fuhr, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Federführend: *Prof. Dr. Klaus V. Toyka, Neurologische Klinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 11, 97080 Würzburg*

E-Mail: kv.toyka@uni-wuerzburg.de

Literatur

Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;23:551– 555.

Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, Alkawi A, Khatri I, Yahia AM, et al. An update on myasthenic crisis. *Curr Treat Options Neurol* 2005;72:129– 141.

Arsura EL, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1985;42:1149– 1153.

Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Busch C, Thayssen G, et al. Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients. *Surg Endosc* 2008 Feb 23 (Epub ahead of print).

Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006;13:1006 – 1010.

Baek WS, Bashey A, Sheean GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:771.

Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calciumchannel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678– 683.

Balandina A, Lecart S, Darteville P, Saoudi A, Berrih-Aknin S. Functional defect of regulatory CD 4(+)CD 25 + T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood* 2005; 105:735– 741.

Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006;67:505– 507.

Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52:447– 452.

Bau V, Hanisch F, Hain B, Zierz S. Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223:81– 83.

Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the

- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68:2144– 2149.
- Besinger UA, Toyka KV, Hömberg M, Heining K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long term correlation of binding and blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983;33:1316– 1321.
- Bromberg MB, Wald JJ, Forsheo DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997;140:59– 62.
- Chan A, Lee DH, Linker R, Mohr A, Toyka KV, Gold R. Rescue therapy with anti-CD 20 treatment in neuroimmunologic breakthrough disease. *J Neurol* 2007;254:1604– 1606.
- Chen G, Marx A, Wen-Hu C, Yong J, Puppe B, Stroebel P, Mueller-Hermelink HK. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer*. 2002;95:420– 429.
- Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sander DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001;56:97– 99.
- Confavreux C, Saddier P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: A case control study. *Neurology* 1996;46:1607– 1612.
- Cole R, Reddel S, Gervasio O, Philips W. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 2008 Apr 2. (Epub ahead of print).
- Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spittler LE. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977;297:1134– 1140.
- De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulses cyclophosphamide in severe generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:31– 36.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007;68:609– 611.
- Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gallardo E, Juárez C, Martínez-Domeno A, Martínez-Ramírez S, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;37:405– 410.
- Dudel J, Birnberger KL, Toyka KV, Schlegel C, Besinger U. Effects of myasthenic immunoglobulins and of prednisolone on spontaneous miniature potentials in mouse diaphragms. *Exp Neurol* 1979;66:365– 380.
- Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: „ Rebooting“ with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003;53:29– 34.
- Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery E, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572– 2581.
- El-Bawab H, Al-Sugair AA, Rafay M, Hajjar W, Mahdy M, Al-Kattan K. Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic pathology. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31: 731– 736.
- Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Ger Soc* 2000;48:1442– 1448.
- Evoli A, Di Chino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 2002;25:111– 114.
- Fornasiero A, Danielle O, Ghiotto C, Piazza M, Fiore-Donati L, Calabro F, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer* 1991;68:30– 33.
- Gajdos P, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis exacerbations with IVIG. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Dec 20 (Epub ahead of print).
- Gajdos PH, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasmaexchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789– 796.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD 002277.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD 002277.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002a;4:CD 002277.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002b;4:CD 002275.

- Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689– 1693.
- Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2004;77:196– 197.
- Gellert K, Bottger J, Martin T, Werner J, Mangler C, Martin H. Thoracoscopic thymectomy in the treatment concept for myasthenia gravis. *Surg Technol Int* 2005;14:99– 104.
- Giaccone G. Treatment of malignant thymoma. *Curr Opin Oncol* 2005;17:140– 146.
- Giraud M, Taubert R, Vandiedonck C, Ke X, Lévi-Strauss M, Pagani F, et al. An IRF8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus. *Nature* 2007;448:934– 937.
- Gisbert JP, Gomollon F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pjares JM, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Dig Dis Sci* 2007;52:1262– 1269.
- Gladstone DE, Brannagan TH, Schwartzman RJ, Prestrud AA, Brodsky I. High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:789– 791.
- Gold R, Krenzer M, Klinker E, Mansouri B, Schneider-Gold C, Müllges W, et al. Efficacy and safety of immunoadsorption vs plasmapheresis vs combination for treatment of myasthenic crisis: Comparative retrospective study on 72 patients. Presentation, AAN 2008.
- Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology– therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:36– 44.
- Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 1995;45:338– 344.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:7– 15.
- Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006;33:575– 580.
- Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD 005224.
- Heininger K, Hartung HP, Toyka KV, et al. Therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis: semiselective absorption of anti-AChR autoantibodies with tryptophane-linked polyvinyl alcohol gels. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:898– 900.
- Heininger K, Hendricks M, Toyka KV. Myasthenia gravis: A new semiselective procedure to remove acetylcholine receptor autoantibodies from plasma. *Plasma Ther* 1985;6:771– 775.
- Herrlinger U, Weller M, Dichgans J, Melms A. Association of primary CNS lymphoma with long term azathioprine therapy for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2000;47:682– 683.
- Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: Myasthenia gravis. *Practical Neurology* 2007;7:405– 411.
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature Med* 2001;7:365– 368.
- Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol* 2007;14:38– 43.
- Hohlfeld R, Goebels N, Engel AG. Cellular mechanisms in inflammatory myopathies. *Baillieres Clin Neurol* 1993;2:617– 635.
- Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA, Gerhold B, Heininger K. Myasthenia gravis: Reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neurol* 1985;17:238– 242.
- Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1998;51:S 30-S 36.
- Imbach P, Barandum S, D' Apuzzo V, Baumgartner G, Hirt A, Morell A, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura in childhood. *Lancet* 1981;i:1228– 1230.
- Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007;261:127– 133.
- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, AS Penn, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:16– 23.
- Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *Results J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:747– 757.

- Jha S, Xu K, Maruta T, Oshima M, Mosier DR, Atassi MZ, et al. Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol* 2006;175:107– 117.
- Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori T, Saida T. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:448– 450.
- Kupersmith MJ, Laskany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia. *Arch Neurol* 2003;60:243– 248.
- Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:189– 194.
- Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi M, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536– 538.
- Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005;57:444– 448.
- Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve*. 2006;33:433– 435.
- Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolon pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370– 373.
- Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1994;12:1164– 1168.
- Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008;21:8– 15.
- Luther C, Poeschel S, Varga M, Melms A, Tolosa E. Decreased frequency of intrathymic regulatory T cells in patients with myasthenia-associated thymoma. *J Neuroimmunol* 2005;164:124– 128.
- Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 1988;237:339– 344.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tamioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485– 2492.
- Mertens HG, Balzeret F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1969;2: 321– 339.
- Michels M, Hohlfeld R, Hartung HP, Heininger K, Besinger UA, Toyka KV. Myasthenia gravis: discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neurol* 1988;24:798.
- Nagane Y, Utsugisawa K, Akutsu H, Sato Y, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis– a randomized pilot study. *Eur Neurol* 2005;53:146– 150.
- Newsom-Davis J, Vincent A, Wilson SG, Ward CD, Pinching AJ, Hawkey C. Plasmapheresis for myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1978;298:456– 457.
- Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis *Arch Neurol* 1986;43:155– 156.
- Novellini L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G, et al. “ Extended” thymectomy without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 1994;79:378– 381.
- Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778– 1783.
- Pascuzzi R M, H B Coslett, T R Johns. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients *Ann Neurol* 1984;15:291– 298.
- Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, Bagabaldo ZG, Renales LD. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31: 32– 37.
- Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976;ii:1373– 1376.
- Ponseti JM, Azem J, Fort JM, López-Cano M, Vilallonga R, Buera M, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64: 1641– 1643.
- Ponseti JM, Gamez J, Azem J, Manuel LC, Vilallonga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Dec 20 (Epub ahead of print).
- Reddy AR, Backhouse OC. „ Ice-on-eyes“ , a simple test for myasthenia gravis presenting with ocular symptoms. *Pract Neurol*

2007;7: 109– 111.

Roberts PF, Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Coloni GF, Follette DM, et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:562– 568.

Rückert JC, Gellert K, Müller JM. Operative technique for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc* 1999;13:943– 946.

Sabbagh MN, Garza JS, Patten B. Thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1995;18:1475 – 1477.

Samtleben W, Besinger UA, Toyka KV, Fateh-Moghadam A, Brehm G, Gurland B. Plasma-separation in myasthenia gravis: a new method of rapid plasma exchange. *Klin Wschr* 1980;58:47– 49.

Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MHV, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008 Apr 23 (Epub ahead of print).

Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld R. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: CD 002828.

Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve* 2006;34:284– 291.

Schumm F, Stöhr M. Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1984;7:147– 151.

Schumm F, Wiethölter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia gravis with pure motor ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48:332– 337.

Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1974;290:81– 84.

Sghirlanzoni A, Pareyson D, Benvenuti C, Cei G, Cosi V, Lombardi M, et al. Efficacy of intranasal administration of neostigmine in myasthenic patients. *J Neurol* 1992;239:165– 169.

Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, Jie C, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 2006;116:1016– 1024.

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006;13:691– 699.

Slesak G, Melms A, Gerneth F, Sommer N, Weissert R, Dichgans J. Late-onset myasthenia gravis: follow-up of 113 patients with onset after age 60. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:777– 780.

Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 156– 162.

Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005;65:928– 930.

Stangel M, Gold R. Einsatz von i. v. Immunglobulinen in der Neurologie. Evidenzbasierter Konsensus. *Nervenarzt* 2004;75:801 – 815.

Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2065– 2068.

Ströbel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1501– 1509.

Tada M, Shimohata T, Tada M, Oyake M, Igarashi S, Onodera O, et al. Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006;247:17– 20.

Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48: 1253– 1260.

Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of ciclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:539– 551.

Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987;316:719– 724.

Toyka KV. Ptosis in myasthenia gravis: extended fatigue and recovery bedside test. *Neurology* 2006;67:1524.

Toyka KV, Becker T, Fateh-Moghadam A, Besinger U, Brehm G, Neumeier D, et al. Die Bedeutung von Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren für die Diagnostik der Myasthenia gravis. *Klin Wschr* 1979;57:937– 942.

Toyka KV, Drachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: Passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397–

399.

Toyka KV, Heininger K. Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper in der Diagnostik der Myasthenia gravis. Untersuchung bei 406 gesicherten Fällen. Dtsch Med Wschr 1986;111:1435– 1439.

Toyka KV, Schneider-Gold C. Oculomotor signs in Lambert-Eaton myasthenic syndrome-coincidence with myasthenia gravis. Ann Neurol 2003;54:135– 136.

Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O' Neill BP. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. Neurology 2005;65:639– 641.

Voltz R, Albrich WC, Nägele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: Detection of anti MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. Neurology 1997;49:1454– 1457.

Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934;1:1200– 1201.

Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann Neurol 1984;15: 602– 605.

Witte AS, Cornblath DR, Schatz NJ, Lisak RP. Monitoring azathioprine therapy in myasthenia gravis. Neurology 1986;36:1533– 1534.

Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002;26:549– 552.

Wright CD. Management of thymomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:109– 120.

Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. J Pediatr 2003;143:674– 677.

Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. J Neurol 2000;247:510– 513.

Yim APC, Kay RLC, Ho JKS. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. Chest 1995;108:1440– 1443.

Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. Neurology 2000;55:1062– 1063.

Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, Kornblum C, Schmidt S, Vetter H, et al. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. Artif Organs 2006;30:597– 605.

Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology 2007;68: 837– 841.