

Diagnostik der Myasthenia gravis

Diagnosis of Myasthenia gravis

Autor

Franz Blaes

Institut

Kreiskrankenhaus Gummersbach, Neurologische Klinik

Schlüsselwörter

Myasthenia gravis, Diagnostik, Autoantikörper, Neuropathologie

Keywords

Myasthenia gravis, autoantibodies, neurophysiology

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-122598>

Akt Neurol 2018; 45: 249–252

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Franz Blaes, Neurologische Klinik,
Klinikum Oberberg GmbH,
Wilhelm-Breckow-Allee 20, 51643 Gummersbach
franz.blaes@klinikum-oberberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnose einer Myasthenia gravis gründet sich neben der Anamnese und klinischen Untersuchung insbesondere auf laborchemische und neurophysiologische Untersuchungen. Neben den schon lange bekannten Antikörpern gegen nikotinische Acetylcholinrezeptoren finden sich Antikörper gegen muskelspezifische Kinase (MUSK) und gegen das Lipoprotein-Rezeptor-assoziiertes Protein 4 (LRP4). Zudem können bei jüngeren Patienten anti-Titin-Antikörper

Hinweise auf ein zugrunde liegendes Thymom liefern. Die neurophysiologische Diagnostik umfasst den Nachweis eines Dekrements mit der repetitiven Stimulation als elektrisches Korrelat der pathologischen Muskeler müdbarkeit. Bei unklaren Fällen trägt die Einzelfaser-Elektromyografie häufig zur Klärung der Diagnose bei. Ein Normalbefund bei letzterer schließt eine neuromuskuläre Übertragungsstörung nahezu aus. Mit der Kombination beider Methoden, Autoimmundiagnostik und neurophysiologische Untersuchung, kann in den allermeisten Fällen die Diagnose gestellt werden. In Zweifelsfällen bleibt die probatorische Gabe von Pyridostigmin zur möglichen Diagnosesicherung.

ABSTRACT

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction. The diagnosis of Myasthenia gravis (MG) is based on clinical features, combined with neurophysiological and immunological parameters. Autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor are the main finding in about 80% of the patients. More recently, autoantibodies against muscle-specific kinase (MUSK) and lipoprotein receptor-associated protein 4 (LRP4) have been identified in a subset of MG patients. Additionally, anti-Titin autoantibodies can point to an underlying thymoma in younger MG patients. Neurophysiological examination includes a repetitive stimulation to detect a possible decrement as the electrical correlate of pathological muscle fatigability. Single-fiber electromyography can identify neuromuscular transmission disturbances in otherwise unclear cases.

Einleitung

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Autoimmunerkrankung der neuromuskulären Synapse, die durch Autoantikörper vermittelt wird. Klinisch tritt eine pathologische Muskeler müdbarkeit vorwiegend der Augenmuskeln, aber auch anderer Muskelgruppen auf. Die MG kann auf die Augenmuskeln begrenzt bleiben (okuläre MG) oder auf weitere Muskelgruppen übergreifen (generalisierte MG).

Neben der klinischen Diagnostik mit Provokation der Muskeler müdbarkeit und einer pharmakologischen Testung sind neurophysiologische und laborchemische Tests die wichtigsten Untersuchungen zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer

Myasthenia gravis. Dabei hat sich durch die Identifizierung neuer Antigene nicht nur die Antikörper-Diagnostik verändert. Vielmehr konnte die MUSK-Antikörper-positive MG auch klinisch als eigene Unterform abgegrenzt werden.

Autoantikörper bei Myasthenia gravis

Die neuromuskuläre Synapse besteht aus 3 Komponenten: (1) der terminalen Nervenendigung, in der Acetylcholin gebildet, in Vesikeln gelagert und dann freigesetzt wird, (2) dem synaptischen Spalt und (3) der postsynaptischen (Muskel-)Membran, die den Acetylcholinrezeptor und seine Hilfsproteine sowie die Cholinesterase enthält. Bei der Myasthenia gravis können ge-

gen verschiedene Strukturen der neuromuskulären Synapse Autoantikörper auftreten. Manche diese Autoantikörper determinieren einen eigenen klinischen Subtyp, andere weisen auf Begleiterkrankungen wie Thymome hin.

1. Acetylcholinrezeptor-Antikörper (anti-AChR-Ak)

Der Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor war der erste pathogene Autoantikörper bei MG-Patienten, der identifiziert wurde. Er ist in etwa 85% der MG-Patienten nachweisbar und tritt praktisch nicht bei Gesunden und nur sehr selten bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen auf (Übersicht in [1]). Seine pathogenetischen Effekte wurden bereits früh identifiziert: AChR-Ak gehören den komplementbindenden Subklassen IgG1 und IgG3 an und vermitteln somit eine komplementabhängige Schädigung der postsynaptischen Muskelmembran [2, 3]. Daneben verlinkt der Antikörper AChR miteinander und führt so zu einer Internalisierung der Rezeptoren und einer Verarmung der postsynaptischen Membran an AChR (Übersicht in [4]). Teilweise können die Antikörper auch direkt den AChR blockieren.

2. Antikörper gegen muskelspezifische Kinase (anti-MUSK-Ak)

In 2000 gelang erstmals der Nachweis, dass etwa 50% der Patienten mit einer sog. seronegativen MG (kein Nachweis von AChR-Ak trotz klinischer MG) Autoantikörper gegen ein muskuläres Oberflächenprotein haben, das nicht identisch ist mit dem AChR [5]. Das Antigen wurde dann als MUSK identifiziert, ein Transmembranprotein, das unmittelbar dem AChR assoziiert ist [6]. Die Bindung von Antikörpern an MUSK führt zu einem verminderten „Clustering“ von AChR und somit zu einer verminderten Anzahl von AChR an der neuromuskulären Synapse. Interessanterweise gehören anti-MUSK-Ak zur IgG4-Subklasse und können somit kein Komplement aktivieren [7]. Klinisch haben anti-MUSK-Ak-positive MG-Patienten häufiger eine Beteiligung Fazialer, bulbärer und axialer Muskeln, häufig auch Muskelatrophien [8]. Patienten mit anti-MUSK-Ak haben häufiger respiratorische Krisen als Patienten mit anti-AChR-Ak. Die Thymushistologie ist in der Regel normal, Thymome werden bei anti-MUSK-positiven Patienten praktisch nie beobachtet [9]. Die Häufigkeit von anti-MUSK bei der Myasthenie scheint etwa bei 3–4% aller Fälle bzw. 25–30% der AChR-AK negativen MG zu liegen.

3. Antikörper gegen Lipoprotein-Rezeptor-assoziiertes Protein 4 (anti-LRP4)

2011 und 2012 wurden von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen erstmals Antikörper gegen das Protein LRP4 bei seronegativer MG beschrieben [10, 11]. Nach diesen Studien haben etwa 15–20% der seronegativen MG-Patienten, aber auch 7,5% der AChR-Ak-positiven MG und 15% der MUSK-Ak-positiven MG anti-LRP4-Antikörper. In Deutschland scheinen isoliert anti-LRP4-Antikörper-positiven Patienten sehr selten vorzukommen, ihr Anteil an allen MG-Fällen wird derzeit auf <1% geschätzt. Ein Passivtransfer des Antikörpers in Mäuse führt zu einer myasthenen Symptomatik. Ob ausschließlich LRP4-Ak-positiven Patienten weniger stark von der Myasthenie betroffen sind, wird

anhand der wenigen Fallbeschreibungen kontrovers diskutiert. Patienten mit anti-LRP4 und einem weiteren Antikörper waren jedoch schwerer betroffen [10–12].

4. Titin-Antikörper

Bei Patienten unter 50 Jahren weisen Titin-Antikörper auf das Vorliegen eines Thymoms hin [13]. Allerdings besteht hier keine vollständige Trennschärfe, sodass auch bei negativem Titin-Antikörperbefund ein Thymom bei Patienten unter 50 Jahren vorliegen kann. Somit gehört die Thymomdiagnostik mittels Thorax-CT oder -MRT obligat zum Standard bei der Erstabklärung einer Myasthenia gravis. Bei Patienten >50 Jahren treten diese Antikörper häufiger auch ohne begleitendes Thymom auf, wobei die Häufigkeit von Titin-Antikörpern bei der late-onset MG mit zunehmendem Lebensalter ansteigt [14].

5. Antikörper gegen Agrin und sonstige Proteine

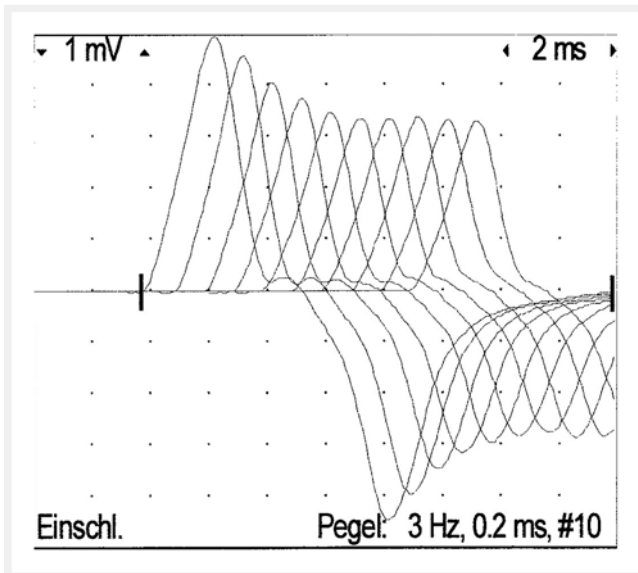
Agrin-Antikörper sind bei einigen Patienten mit Myasthenia gravis nachgewiesen worden, diese hatten meist auch Antikörper gegen AChR, MUSK oder LRP4. Die Bedeutung dieser Antikörper ist derzeit unklar. Daneben wurden Antikörper gegen das intrazelluläre Protein Cortactin nachgewiesen, auch deren Relevanz ist bisher nicht geklärt [1, 15].

Nachweisverfahren für Myasthenie-assoziierte Antikörper

Das Standardverfahren zum Nachweis von Acetylcholinrezeptor-Antikörper ist der Radioimmunassay (RIA). Bei passender Klinik bestätigt ein positiver Test die Diagnose, allerdings sind etwa 50% aller rein okulären MG und 15–20% der generalisierten MG negativ für AChR-Antikörper. Ein sog. zellbasierter Assay, bei dem Zellen mit dem Acetylcholinrezeptor transfiziert werden, ist offensichtlich sensitiver bei gleicher Spezifität, der Test ist jedoch derzeit (Stand 09/2017) noch nicht kommerziell erhältlich. Durch Einführung dieses Tests werden möglicherweise bei bis zu 50% der bisher seronegativen MG-Patienten Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor nachweisbar. Standardtests für anti-MUSK sind Radioimmunassay oder ELISA, auch hier können durch zellbasierte Tests höhere Sensitivitäten erreicht werden, diese Tests sind derzeit nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen etabliert. Titin-Antikörper sind mithilfe eines kommerziell erhältlichen ELISA nachweisbar.

Neurophysiologie

Der Goldstandard der neurophysiologischen Untersuchung bei Myasthenia gravis ist die repetitive Stimulation. Dabei wird im Prinzip die pathologische Muskelermüdbarkeit durch wiederholte Reize und damit auch wiederholte Muskelkontraktionen nachgestellt (Übersicht in [16]). Eine weitere neurophysiologische Untersuchungsmethode ist die sog. Einzelfaser-Elektromyografie (single fiber electromyography SFEMG). Dieses Verfahren nutzt Unterschiede in zeitlichen Blockaden verschiedener Muskelfasern einer motorischen Einheit und kommt in der Regel nur dann zum Einsatz, wenn Klinik, repetitive Stimulation und Autoantikörperbefund keine sichere Diagnosestellung erlauben. Weder die repetitive Stimulation noch das SFEMG sind spezifisch für eine autoimmune Myasthenia gravis, ein patholo-



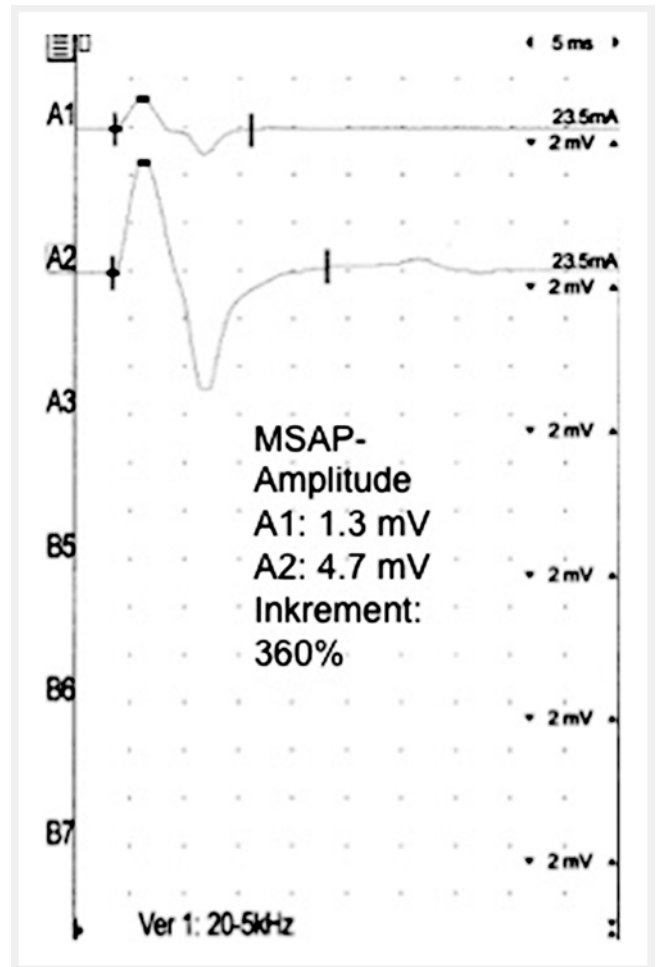
► **Abb. 1** Repetitive Stimulation (3 Hz) des N. axillaris rechts und Ableitung über dem M. deltoideus rechts bei einem Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. Dekrement 31 % (Amplitudenreduktion von 9,4 mV auf 6,4 mV).

gisches Ergebnis belegt nur eine Störung der neuromuskulären Übertragung.

Repetitive Stimulation Zur Durchführung der repetitiven Stimulation erfolgt die Nervenreizung und Ableitung des Potentials über den entsprechenden Muskel analog der motorischen Neurografie. Allerdings wird bei diesem Verfahren nach Bestimmung der supramaximalen Reizschwelle nicht einmal, sondern repetitiv, in der Regel 5–10× mit einer Frequenz von 3 Hz gereizt. Gemessen wird dann die prozentuale Abnahme (Dekrement) zwischen dem 1. Potential und dem niedrigsten der ersten 5 Potentiale. Ein Dekrement >8% wird als pathologisch angesehen. Geeignete Nerv-Muskelpaare für diese Untersuchung sind (1) N. facialis/M. nasalis, (2) N. accessorius/M. trapezius (Oberrand) und (3) N. axillaris/M. deltoideus [17]. Bei der Durchführung ist darauf zu achten, dass die Extremität, an der gemessen wird, ausreichend fixiert ist, um Bewegungsartefakte zu vermeiden, eine weitere Fehlerquelle ist eine nicht supramaximale Reizintensität.

Die repetitive Stimulation ist etwa bei 50–70% der Myasthenia gravis-Patienten positiv. Wenn die repetitive Stimulation kein Dekrement zeigt, kann eine repetitive Stimulation auch nach Belastung untersucht werden. Dabei wird für 4–5 min jeweils 1 min lang belastet und etwa 10 sec danach eine repetitive Stimulation durchgeführt. Zu beachten ist, dass ein Dekrement auch bei anderen Neuropathien oder Myopathien vorkommen kann und bei unsicherer Klinik zusätzlich eine ausführliche Neurografie und Myografie erfolgen muss (► **Abb. 1**).

Inkrementuntersuchung Die Inkrementuntersuchung wird bei v. a. das Vorliegen eines Lambert-Eaton myasthenen Syndroms (LEMS) durchgeführt. Bei der normalen 3 Hz repetitiven



► **Abb. 2** Supramaximale Reizung des N. ulnaris und Ableitung über dem M. abductor dig. min. rechts vor und nach 20 sec Fingerspreizung bei einem Patienten mit Lambert-Eaton myasthenem Syndrom (LEMS). Beachte die niedrige Ausgangsamplitude und das deutliche Inkrement (360%).

Stimulation findet sich auch beim LEMS ein Dekrement, erst bei hohen Stimulationsfrequenzen von 30–50 Hz ist ein Inkrement nachweisbar [16]. Da diese Untersuchung sehr schmerzhaft ist, wird heute eine Untersuchung mit zwei supramaximalen Einzelreizen vor und nach 10–20 sec Muskelkontraktion bevorzugt. Ein Inkrement von >100% ist beweisend für eine präsynaptische neuromuskuläre Übertragungsstörung, allerdings sind bereits Inkrementwerte von 60–100% hochverdächtig. Zu beachten ist, dass beim LEMS regelhaft eine deutlich erniedrigte Amplitude des Ausgangs-MSAP zu beobachten ist [16] (► **Abb. 2**).

Einzelfaser-Elektromyografie Wenn ein motorisches Axon depolarisiert, dann wird der Reiz nach distal fortgeleitet und erregt innerhalb der motorischen Einheiten die einzelnen Muskelfasern nahezu gleichzeitig. Die Schwankung im Abstand der Erregung von einer Muskelfaser zur anderen wird Jitter genannt und ist Ausdruck der Variabilität der neuromuskulären Übertragung. Wenn eine Funktionseinschränkung der neuromuskulären

ren Synapse besteht, verlängert sich der Jitter. Eine Einzelfaser-EMG-Nadel besitzt einen geringeren Aufnahme­radius als eine konzentrische Nadelelektrode. Mit dieser speziellen Nadel ist es möglich, Potenzialpaare von 2 Fasern der gleichen motorischen Einheit abzuleiten und den Jitter zu bestimmen. Die häufigsten Muskeln, die verwendet werden, sind der der M. extensor digitorum communis am Unterarm oder der M. frontalis, da der Patient diese über eine längere Periode konstant innervieren kann und die Muskeln wenigen Altersveränderungen unterliegen (Übersicht in [18]). Bei rein okulären Formen kann die SFEMG auch vom M. orbicularis oculi durchgeführt werden, was allerdings höhere Anforderungen an Untersucher und Patienten stellt. Eine unauffällige SFEMG in einem paretischen Muskel schließt eine Myasthenia gravis praktisch aus [16]. Aufgrund des zeitlichen Aufwandes und der notwendigen Erfahrung des Untersuchers wird die SFEMG heute nur noch selten eingesetzt.

Pharmakologische Tests Vereinzelt wird der früher regelmäßig durchgeführte Edrophoniumtest auch heute noch durchgeführt. Dabei wird der kurz wirksame Cholinesteraseinhibitor Edrophonium (Tensilon, Camsilon) intravenös injiziert. Der Patient sollte hierbei an einem EKG-Monitor überwacht werden, initial werden 2 mg Edrophonium als Testdosis appliziert, beim Ausbleiben einer Bradykardie werden die übrigen 8 mg nachinjiziert. Bei der Testdurchführung sollte immer Atropin als Antidot bereitliegen. Eine Verbesserung der Muskelkraft ist meist nach 30–45 sec festzustellen und hält etwa 4–5 min an. Der Test kann mit einer repetitiven Stimulation verknüpft werden, nach Gabe des Edrophoniums sollte das Dekrement rückläufig sein. Bei der klinischen Interpretation des Tests sollte berücksichtigt werden, dass der Edrophoniumtest bei ca. 25% der okulären Myasthenien falsch negativ und bei manchen Muskelerkrankungen oder der spinalen Muskelatrophie falsch positiv ausfallen kann.

Eine weitere Möglichkeit ist die probatorische Gabe von Pyridostigminbromid in einer Dosierung von 3–4 × 10 mg–4 × 60 mg über mehrere Tage.

FAZIT

Die Diagnose der Myasthenia gravis ergibt sich aus dem klinischen Verlauf, der Autoantikörperdiagnostik und ggf. elektrophysiologischen Untersuchungen.

Bei negativem Befund der Acetylcholinrezeptor-Antikörper sollten anti-MUSK-, anti-LRP4- und anti-Titin-Antikörper bestimmt werden.

Bei eindeutiger Klinik und positivem Antikörpernachweis kann die elektrophysiologische Untersuchung entbehrlich sein.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Englische Version

Dieser Beitrag wurde auf Englisch publiziert in *Neurology International Open* 2018; 2: E93–E96.

Literatur

- [1] Verschuur J, Strijbos E, Vincent A. Neuromuscular junction disorders. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 447–466
- [2] Nielsen FC, Rodgaard A, Djurup R et al. A triple antibody assay for the quantitation of plasma IgG subclass antibodies to acetylcholine receptors in patients with myasthenia gravis. *J Immunol Methods* 1985; 83: 249–258
- [3] Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977; 296: 125–131
- [4] Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Neurol India* 2008; 56: 305–313
- [5] Blaes F, Beeson D, Plested P et al. IgG from "seronegative" myasthenia gravis patients binds to a muscle cell line, TE671, but not to human acetylcholine receptor. *Ann Neurol* 2000; 47: 504–510
- [6] Hoch W, McConville J, Helms S et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365–368
- [7] McConville J, Farrugia ME, Beeson D et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; 55: 580–584
- [8] Lavnrcic D, Losen M, Vujic A et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1099–1102
- [9] Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 64: 536–538
- [10] Higuchi O, Hamuro J, Motomura M et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; 69: 418–422
- [11] Pevzner A, Schoser B, Peters K et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259: 427–435
- [12] Cordts I, Bodart N, Hartmann K et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *J Neurol* 2017; 264: 1193–1203
- [13] Voltz RD, Albrich WC, Nagele A et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 1997; 49: 1454–1457
- [14] Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 229–233
- [15] Gasperi C, Melms A, Schoser B et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014; 82: 1976–1983
- [16] Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. Oxford: Oxford University Press; 2001
- [17] Bischoff CS-M, Wilhelm J. *Das EMG-Buch*. Stuttgart, New York: Thieme; 2010
- [18] Howard JF Jr. *Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission*. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24: 169–192