

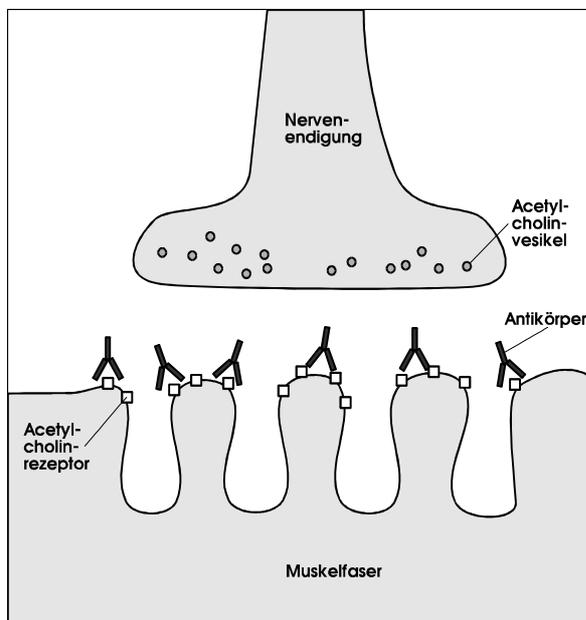
Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper

Diagnostik der Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist eine erworbene, humoral bedingte Autoimmunerkrankung, bei der spezifische Antikörper gegen die Acetylcholinrezeptoren (ACHRAB = Acetylcholine Receptor Autoantibodies) zu einer Beeinträchtigung der Impulsübertragung auf die postsynaptische Membran der neuromuskulären Endplatte führen.

Vermutlich im Thymus aktivierte T-Helferzellen stimulieren die Bildung der Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper. Diese reagieren vorwiegend mit der α -Untereinheit der Rezeptoren mit einer Reduktion der funktionellen Aktivität auf der postsynaptischen Membran.

Myasthenia gravis



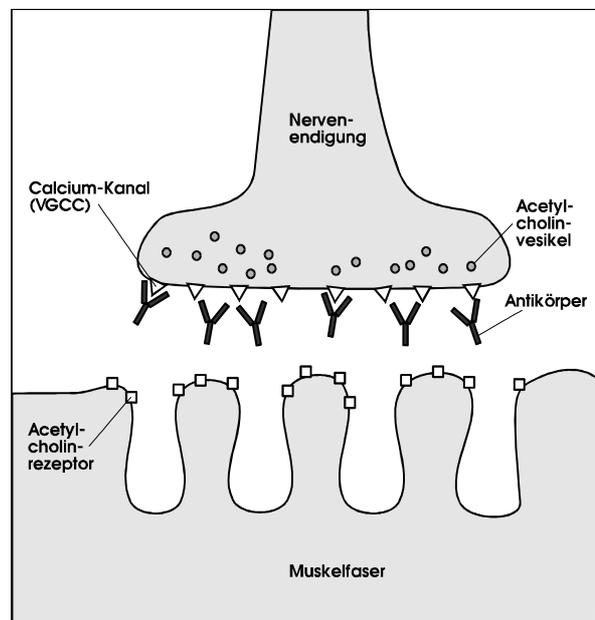
Autoantikörper gegen den postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptor

Calcium-Kanal-Autoantikörper

Diagnostik des Lambert-Eaton Syndroms

Die primäre physiologische Störung beim Lambert-Eaton Syndrom (LEMS = Lambert-Eaton Myasthenic Syndrom) liegt in einer verminderten Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt.

Ursache für diesen präsynaptischen Defekt sind Autoantikörper gegen ein Membranprotein der Nervenzelle, den spannungsabhängigen P/Q-Calcium-Kanal (VGCC = voltage gated calcium channel). Diese Kanäle werden als aktive Zone der präsynaptischen Membran bezeichnet.



Lambert-Eaton Syndrom

Autoantikörper gegen den präsynaptischen spannungsabhängigen P/Q-Calcium-Kanal

Klinik

Das Krankheitsbild der Myasthenia gravis ist gekennzeichnet durch eine abnorme Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur, die von vorübergehenden Doppelbildern oder einer Ptose (okuläre Myasthenie) über eine Schwäche der mimischen Muskulatur (mild generalisierte Form der Myasthenie) bis hin zu lebensbedrohlichen Lähmungen der bulbären oder der Atemmuskulatur (schwer generalisierte Myasthenie) reichen kann.

Die Erkrankung tritt vom Kleinkindesalter bis ins hohe Alter auf. Die Prävalenz liegt bei 5-7 auf 100.000. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer.

Bei den schwer generalisierten Formen kommt es schon unter geringer körperlicher Belastung zu einer Ateminsuffizienz, das Abhusten ist stark erschwert. Aufrichten aus dem Liegen sowie Gehen und Stehen ohne fremde Hilfe sind nicht mehr möglich. Die Extremitätenmuskulatur ist funktionell nahezu plegisch. Kauen und Schlucken sind so stark gestört, daß es zur Aspiration kommt. Wegen der Gefahr einer lebensbedrohlichen Krise ist eine intensivmedizinische Überwachung notwendig.

Die Patienten mit einer initial schwer generalisierten Myasthenia gravis haben eine schlechte Prognose hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, der mitunter innerhalb kurzer Zeit zu einer myasthenischen Krise mit respiratorischer Insuffizienz führen kann.

Zahlreiche Faktoren wie Infektionen, Streß oder auch psychische Beeinträchtigungen können zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes führen.

Das Lambert-Eaton Syndrom kommt sehr viel seltener vor als die Myasthenia gravis. Es ist durch eine proximale Muskelschwäche (v.a. Oberschenkel und Becken), schwach auslösbare Muskeleigenreflexe und autonome Störungen wie Sehstörung, Mundtrockenheit, verminderte Schweiß- und Tränensekretion, Verstopfung und Impotenz bei Männern charakterisiert.

In ca. 60 % der Fälle kommt das LEMS mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert als paraneoplastisches Syndrom vor. In den übrigen Fällen kann trotz langer Verlaufsbeobachtung kein Karzinom nachgewiesen werden.

Die Diagnose des LEMS geht in der Regel der klinischen Manifestation des Tumors voraus. Meist ist das Karzinom innerhalb von 2, manchmal auch erst nach 5 und mehr Jahren radiologisch nachweisbar. Daher kann der spezifische Nachweis der Calcium-Kanal-Autoantikörper schon sehr früh einen entscheidenden Hinweis auf diese maligne Erkrankung geben.

Lambert-Eaton-Patienten sollten regelmäßig pulmonologisch kontrolliert werden. Röntgenuntersuchungen des Thorax in dreimonatigen und Bronchoskopien in sechsmonatigen Abständen werden empfohlen.

Das Lambert-Eaton Syndrom tritt gewöhnlich nach dem 30. Lebensjahr auf. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Gelegentlich wurde das LEMS auch bei Kindern und Heranwachsenden beobachtet.

Die typischen Symptome des Lambert-Eaton Syndroms ähneln sehr stark denen der generalisierten Myasthenia gravis, so daß häufig das LEMS zunächst als Myasthenia gravis fehldiagnostiziert wird.

Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale beider Erkrankungen zeigt die folgende Tabelle.

	Myasthenia gravis	Lambert-Eaton Syndrom
Muskelkraft	mit Dauer der Belastung abnehmend	maximale Kraftentwicklung verzögert
Augenmuskelparese	charakteristisch	selten
Vegetativum	unauffällig	anticholinerges Syndrom
Muskeleigenreflexe	normal	abgeschwächt mit post-tetanischer Fazilitation
Nervenstimulation mit Einzelreizen	normale Amplitude	erniedrigte Amplitude
Serienstimulation	Dekrement bei 3 Hz	zusätzlich Inkrement bei 20 Hz
Acetylcholinrezeptor Antikörper	positiv	negativ
Calcium-Kanal Antikörper	negativ	positiv

Diagnostik

Neben der charakteristischen Anamnese, der Provokation von Muskelschwäche durch definierte Arbeitsbelastungen verschiedener Muskelgruppen (Myasthenie-Score), dem Tensilon®-Test, der 3-Hertz-Serienstimulation und der Einzelfaser-Elektromyographie wird vor allem der Nachweis von zirkulierenden Antikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren für die Diagnose einer Myasthenia gravis eingesetzt. Die am weitesten verbreitete Methode ist der Doppel-Immunpräzipitations-Test (ACHRAB®-Assay).

Bei 90 - 98 % der Patienten mit generalisierter Verlaufsform und etwa 45 % der Patienten mit okulärer Myasthenie werden pathologische Antikörper-Konzentrationen im Serum nachgewiesen. Die absolute Konzentration der Antikörper korreliert nicht mit dem klinischen Schweregrad, es findet sich aber in über 90 % der Patienten intraindividuell eine gute Korrelation zwischen Veränderungen der Acetylcholinrezeptor-Antikörperkonzentration und des klinischen Befundes, so daß sich die Bestimmung der Antikörper-Titer für die Verlaufsbeurteilung der Myasthenia gravis sehr gut eignet. Insbesondere hat sich gezeigt, daß ein Anstieg der Autoantikörper häufig um mehrere Wochen einer klinischen Verschlechterung des Patienten vorausgeht. Es können rechtzeitig therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Therapie

Bei der Myasthenia gravis sind Cholinesterasehemmer (Prostigmin, Pyridostigmin) bei jedem klinischen Schweregrad in allen Stadien der Erkrankung indiziert. Sie sind Grundlage der Behandlung bei der lokalisierten okulären Form. Bei schwereren Formen der Myasthenia gravis wird einerseits eine frühzeitige Thymektomie und andererseits eine Immunsuppression mit Glukocorticoiden und Azathioprin durchgeführt. Die einzelnen therapeutischen Schritte hängen vom Schweregrad der klinischen Symptome ab.

Die operative Entfernung der Thymusdrüse führt in etwa 30 % der Fälle zu einer Remission vor allem bei jungen Frauen. Bei weiteren 45 % der Patienten führt die Thymektomie zu einer deutlichen Besserung des klinischen Bildes. Die Plasmaaustauschbehandlung hat nur einen vorübergehenden Effekt und ist den schwersten Formen einer Myasthenie, krisenhaften Verschlechterungen und Patienten mit therapieresistenten Verläufen vorbehalten.

Zur Diagnose des Lambert-Eaton Syndroms kann neben den oben erwähnten Verfahren wie Prüfung der Muskeleigenreflexe und repetitive Nervenstimulation auch die radioimmunologische Messung der Antikörper gegen die spannungsabhängigen Calcium-Kanäle vom P/Q-Subtyp eingesetzt werden. Durch die spezifische Markierung dieser Kanal-Proteine mit ¹²⁵I- ω -Conotoxin MVIIIC erreicht man eine hohe Sensitivität und Spezifität.

So werden bei Patienten mit Lambert-Eaton Syndrom und kleinzelligem Bronchialkarzinom 90% bis 100% aller Proben positiv gefunden. Bei LEMS-Patienten ohne kleinzelliges Bronchialkarzinom sind 80% - 90% der Proben positiv. Bei gesunden Normalpersonen und Patienten mit Myasthenia gravis, anderen neurologischen Erkrankungen und anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder SLE findet man nur in seltenen Fällen niedrig positive Werte.

Wie bei der Myasthenia gravis scheint die absolute Konzentration der Antikörper beim LEMS nicht mit der Schwere der Krankheit zu korrelieren. Bei individuellen Verläufen zeigt sich jedoch eine Korrelation zwischen der Zu- oder Abnahme der Antikörperkonzentration und dem klinischen Verlauf der Krankheit.

Beim Lambert-Eaton Syndrom, das mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert ist, steht die Therapie des Primärtumors im Vordergrund. Die operative Entfernung des Tumors führt oft zu einer zumindest passageren Besserung des neurologischen Befundes. Immunsuppressiva sind relativ kontraindiziert.

Das Mittel der Wahl beim LEMS ist derzeit 4-Aminopyridin (evtl. in Kombination mit Pyridostigmin), das zu einer Steigerung der Acetylcholin-Ausschüttung aus den präsynaptischen Nervenendigungen führt. Früher wurde hierfür auch 3,4-Diaminopyridin verwendet. Bei unzureichendem Therapieeffekt ist vor allem in Fällen, bei denen kein Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms besteht, eine Immunsuppression mit Prednisolon und/oder Azathioprin angezeigt, die gewöhnlich zu einer klinischen Besserung führt. In Einzelfällen kann es zu einer Remission kommen.

Schwere Symptome lassen sich durch Plasma-pherese rasch bessern.

Literatur

K.V. Toyka und K. Heininger

Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper in der Diagnostik der Myasthenia gravis

Dtsch. med. Wschr. 1986; **111**: 1435-1439

U.A. Besinger

Myasthenia gravis und myasthenische Syndrome

Lehrbuch der Neurologie, Thieme, Stuttgart 1992, 128-138

R. Voltz, R. Hohlfeld, A. Fateh-Moghadam, T.N. Witt, C. Reimers, B. Siegele, H. Wekerle

Myasthenia gravis: measurement of anti-AChR autoantibodies using cell line TE671

Neurology 1991; **41**: 1836-38

B. Stuhlmüller, J.R. Kalden, R. Fahlbusch, N. Hain, B. Manger

Immunological and functional properties of acetylcholine receptor expressed on the human cell line TE671

Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1993; **31**: 657-665

P.F. Kennel, J.T. Vilquin, S. Braun, P. Fonteneau, J.M. Warter, P. Poindron

Myasthenia gravis: comparative autoantibody assays using human muscle, TE671 and glucocorticoid-treated TE671 cells as sources of antigen

Clin. Immunol. Immunopathol. 1995; **74**: 293-296

M. Motomura, I. Johnston, B. Lang, A. Vincent, J. Newsom-Davis

An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1995; **58**: 85-87

V.A. Lennon, Th.J. Kryzer, G.E. Griesmann, P.E. O'Suilleabhain, A.J. Windebank, A. Woppmann, G.P. Miljanich, E.H. Lambert

Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes.

N. Engl. J. Med. 1995; **332**: 1467-1474

U. Dendorfer, G. Rieder, C. Garner, T.N. Witt, M. Blumenstein

Generalisierte Muskelschwäche, Atemnot und hiläre Raumforderung bei einer 65jährigen Patientin (Kasuistik).

Internist 1991; **32**: 292-296

Weitere Literatur auf Anfrage

DLD Diagnostika GmbH
Adlerhorst 15
22459 Hamburg
Tel. 040-555 87 10
Fax 040-555 87 111