

Berlit · Krämer
Weber

Neurologie Fragen und Antworten

Über 1000 Fakten
für die Facharzt-
prüfung

 Springer

Neurologie

Fragen und Antworten

Peter Berlit
Markus Krämer
Ralph Weber

Neurologie Fragen und Antworten

Über 1000 Fakten für die Facharztprüfung

 Springer

Prof. Dr. med. Peter Berlit

Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

Dr. med. Markus Krämer

Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

Dr. med. Ralph Weber

Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

ISBN-13 978-3-642-29731-1

ISBN 978-3-642-29732-8 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-29732-8

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Christine Lerche, Heidelberg

Projektmanagement: Claudia Bauer, Heidelberg

Lektorat: Dr. Sirka Nitschmann, Werl

Projektkoordination: Heidemarie Wolter, Heidelberg

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Wer in der interdisziplinären Notaufnahme tätig ist, weiß, dass die Neurologie keinesfalls ein »kleines Fach« ist: Jeder dritte Patient stellt sich mit neurologischen Symptomen vor, welche rasch abgeklärt und zielgerichtet behandelt werden müssen.

Der Umfang des Wissens, das in der Facharztprüfung präsent sein soll, ist beträchtlich, und es wird meist unsystematisch, fallbezogen oder assoziativ erfragt. Dabei gehen die Fragen oft vom Allgemeinen zum Speziellen. Das vorliegende Fragenbuch soll bewährte Lehrbücher in diesem Aspekt sinnvoll ergänzen. Anhand von Fragen werden mit entsprechenden vertiefenden Erläuterungen facharztrelevante Kenntnisse vermittelt. Dabei geht es nicht um die systematische Darstellung aller neurologischen Krankheitsbilder, sondern darum wichtige Inhalte zu häufig gefragten Erkrankungen und Syndromen der Neurologie zu vermitteln. Ausgewählte therapierelevante Studien runden das Ganze ab.

Wir wünschen unseren Lesern Erfolg mit der Lektüre und Arbeit in diesem Buch und sind für Anregungen und Verbesserungsvorschläge stets dankbar.

Peter Berlit
Markus Krämer
Ralph Weber

Inhaltsverzeichnis

Vorwort V

I Fragen und Antworten

1 Neuromuskuläre Erkrankungen 3

1.1 Muskelerkrankungen 3

1.2 Myasthene Syndrome 8

1.3 Neuropathien 17

2 Kopfschmerzen 39

3 Hirnnervenerkrankungen 51

4 Spinale Erkrankungen und Syndrome 56

5 Schwindel 67

6 Epilepsien und nicht epileptische Anfälle 72

7 Zerebrovaskuläre Erkrankungen 85

7.1 Schlaganfall und TIA 85

7.2 Aneurysma und SAB 102

7.3 Sonstige zerebrovaskuläre Erkrankungen 106

8 Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems 110

9 Bewegungsstörungen 117

9.1 Parkinson-Synndrome, Tremor und Medikamenteneffekte 117

9.2 Dystonien 128

9.3 Ataxien 130

10 Multiple Sklerose 133

11 Neuroonkologie 149

12 Demenz 157

13 Phakomatosen 161

14 Metabolische Erkrankungen	164
15 Koma und Hirntod	169
 II Wegweisende Studien in der Neurologie	
16 Klinische Studien	175
Stichwortverzeichnis	199

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Peter Berlit

Klinik für Neurologie
Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid
Alfried-Krupp Straße 21
45117 Essen
Tel: +49(0)201-4342527
Fax: +49(0)201-4342377
peter.berlit@krupp-krankenhaus.de

Dr. med. Markus Krämer

Klinik für Neurologie
Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid
Alfried-Krupp Straße 21
45117 Essen
markus.kraemer@krupp-krankenhaus.de

Dr. Ralph Weber

Klinik für Neurologie
Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid
Alfried-Krupp Straße 21
45117 Essen
Ralph.Weber@krupp-krankenhaus.de

Fragen und Antworten

- 1 Neuromuskuläre Erkrankungen – 3
- 2 Kopfschmerzen – 39
- 3 Hirnnervenerkrankungen – 51
- 4 Spinale Erkrankungen und Syndrome – 56
- 5 Schwindel – 67
- 6 Epilepsien und nichtepileptische Anfälle – 72
- 7 Zerebrovaskuläre Erkrankungen – 85
- 8 Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems – 110
- 9 Bewegungsstörungen – 117
- 10 Multiple Sklerose – 133
- 11 Neuroonkologie – 149
- 12 Demenz – 157
- 13 Phakomatosen – 161
- 14 Metabolische Erkrankungen – 164
- 15 Koma und Hirntod – 169

1 Neuromuskuläre Erkrankungen

1.1 Muskelerkrankungen

? 1 Zu den typischen klinischen Zeichen einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zählt nicht:

- a. Scapula alata
- b. positives Trendelenburg-Zeichen
- c. Katarakt
- d. sog. Gowers-Manöver
- e. Kontrakturen

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Obwohl es sich bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne primär um eine Erkrankung des Beckengürtels handelt, ist der Schultergürtel im Verlauf praktisch immer mit betroffen mit dem Auftreten von Scapulae alatae.
- b. **Richtig.** Beim Gehen ist ein Watschelgang auffällig, der durch seitliches Absinken des Beckens bei jedem Schritt entsteht.
- c. **Falsch.** Eine Katarakt gehört nicht zum Krankheitsbild der Muskeldystrophie Typ Duchenne.
- d. **Richtig.** Das Aufrichten aus Bodenlage ist hochgradig beeinträchtigt. Die Jungen müssen sich an Halt bietenden Gegenständen hochziehen oder benutzen ihre eigenen Oberschenkel, um sich an diesen beim Aufrichten abzustützen – sog. Gowers-Manöver.
- e. **Richtig.** Kontrakturen treten bei etwa 70% der kranken Jungen zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr auf, wobei v. a. die Hüftbeuger betroffen sind.

? 2 Welche Aussagen zu den hereditären Myopathien sind richtig?

- a. Sowohl bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne als auch bei der Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener handelt es sich um eine Erkrankung des Dystrophingens auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp21).
- b. Wie die Muskeldystrophien Duchenne, Becker-Kiener und Emery-Dreifuss wird die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie X-chromosomal vererbt, d. h. es sind nur Jungen betroffen.
- c. Bei den muskulären Ionenkanalerkrankungen bedingen Affektionen des Chloridkanals eine Myotonie, Affektionen des Natriumkanals eine Paramyotonie oder Lähmungen und Affektionen des Kalziumkanals episodische Lähmungen.

- d. Zu den Muskeldystrophien mit myotoner Begleitsymptomatik zählen die Curschmann-Steinert-Erkrankung und die proximale myotone Myopathie.
- e. Die myotone Dystrophie Curschmann-Steinert und die proximale myotone Myopathie (PROMM) können anhand des Auftretens einer Katarakt klinisch unterschieden werden.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Sowohl bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne als auch beim Typ Becker-Kiener handelt es sich um eine X-chromosomale Erkrankung mit Schädigung des Dystrophingens auf Xp21. Bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie liegt eine Out-of-frame-Mutation vor – dies führt dazu, dass Dystrophin in den Muskelzellen fehlt. Bei der Muskeldystrophie Becker-Kiener handelt es sich in etwa 80% der Fälle um In-frame-Deletionen, sodass das Leseraster erhalten bleibt und ein noch teilweise funktionstüchtiges Dystrophin vorliegt. Dies erklärt den unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankungen und den v. a. wesentlich günstigeren Verlauf der Becker-Kiener-Erkrankung.
- b. **Falsch.** Während die Muskeldystrophien vom Typ Duchenne, Becker-Kiener und Emery-Dreifuss X-chromosomal vererbt werden und damit nur Nachkommen männlichen Geschlechtes betreffen, ist die fazioskapulohumerale Dystrophie eine autosomal dominante Erkrankung, welche das Chromosom 4 betrifft.
- c. **Richtig.** Erkrankungen des Chloridkanals führen zur Myotonia congenita; auch bei den CTG-Trinukleotiderkrankungen Curschmann-Steinert und PROMM ist der Chloridkanal mitbetroffen. Dies führt zur Myotonie. Erkrankungen des Natriumkanals bedingen die Paramyotonia congenita und die hyperkaliämische episodische Paralyse. Erkrankungen des Kalziumkanals führen zur hypokaliämischen episodischen Paralyse und können eine Neigung zur malignen Hyperthermie, welche nicht auf Dantrolen anspricht, hervorrufen.
- d. **Richtig.** Bei den autosomal dominant vererbten myotonen Dystrophien Curschmann-Steinert und PROMM kombinieren sich die klinischen Zeichen einer Muskeldystrophie und myotone Symptome, welche im EMG als Serienentladungen nachgewiesen werden können.
- e. **Falsch.** Sowohl bei der myotonen Dystrophie Curschmann-Steinert (DM1) als auch bei der PROMM (DM2) tritt eine präsenile Katarakt häufig auf. Sog. »bunte Trübungen« sind für beide Krankheitsbilder charakteristisch, wobei die subkapsulären Veränderungen im Sinne von »Christbaumkugeln« bei der DM1 häufiger sind.

? 3 Welche Aussagen zu metabolischen Myopathien sind richtig?

- a. Eine Belastungsintoleranz im jugendlichen Alter, welche sich durch belastungsinduzierte Muskelschmerzen, Krampi, Muskelsteifigkeit und Kontrakturen äußert, ist typisch für die McArdle-Krankheit.
- b. Belastungsabhängige Myoglobininurie-Attacken sind häufiger Hinweis auf eine Lipidmyopathie, welche sich am zuverlässigsten durch eine Muskelbiopsie mit biochemischer Untersuchung nachweisen lässt.
- c. Bei den Mitochondriopathien handelt es sich um Multisystemerkrankungen, bei denen die Muskulatur praktisch immer mit betroffen ist.
- d. Beim MELAS-Syndrom kombinieren sich eine mitochondriale Enzephalomyopathie, eine Laktazidose und schlaganfallähnliche Episoden. Auch zerebrale Krampfanfälle und eine demenzielle Entwicklung sind häufig.
- e. Die maligne Hyperthermie ist eine gefürchtete Narkosekomplikation, welche durch Inhalationsanästhetika oder depolarisierende Medikamente ausgelöst wird. Die Neigung zu einer malignen Hyperthermie lässt sich zuverlässig durch die histologische Beurteilung einer Muskelbiopsie nachweisen.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Eine interindividuell durchaus variable Belastungsintoleranz ist das Leitsymptom des Muskelpyrophosphorylasemangels – der Glykogenose Typ V oder McArdle-Krankheit. Im Kindesalter oder während der Adoleszenz zeigen sich meist erstmals belastungsinduzierte Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe, sowie eine Schwäche und Steifigkeit der Muskulatur mit Kontrakturen. Myoglobininurien treten nur in etwa 50% der Fälle auf. Ein sog. Second-wind-Phänomen zeigt sich auch bei etwa 50% der Fälle: die Betroffenen erfahren eine Linderung ihrer Beschwerden, wenn sie die Belastung auf geringem Niveau fortsetzen. Durch dieses Manöver werden biochemisch freie Fettsäuren mobilisiert, die im Muskel zur Energiegewinnung genutzt werden können.
- b. **Richtig.** Belastungsabhängige Myoglobininurieattacken sind typisch für Lipidmyopathien, jedoch für diese Krankheitsgruppe nicht spezifisch. Sie kommen auch bei Glykogenosen (McArdle-Krankheit, Muskelpyrophosphorylasemangel) vor; stets sollte beim Auftreten von Myoglobininurieattacken jedoch der Lipidstoffwechsel mit untersucht werden. Häufig ist insbesondere ein Carnitin-Palmitoyltransferase-2-Mangel.
- c. **Falsch.** Mitochondriopathien sind Multisystemerkrankungen, welche die Muskulatur zwar häufig mit einbeziehen (mit Mitochondrienagglomerationen in der Biopsie, sog. »ragged red fibers«), jedoch nicht obligat. So können bei der Leber'schen hereditären Optikusneuropathie (LHON) oder dem NARP-Syndrom (Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa) myopathische Veränderungen fehlen.

- 1
- d. **Richtig.** Neben den namensgebenden Symptomen des MELAS-Syndroms sind zerebrale Krampfanfälle und eine Demenz bei 90% der Patienten nachweisbar. Die Patienten erkranken praktisch alle vor dem 40. Lebensjahr, wobei eine Belastungsintoleranz und die schlaganfallähnlichen Episoden Leitsymptom sind. »Ragged red fibers« sind bei 97% nachweisbar, eine Laktatdosis besteht bei über 90% der Patienten.
 - e. **Falsch.** Die histologische Untersuchung einer Muskelbiopsie vermag nicht die Veranlagung zu einer malignen Hyperthermie zuverlässig auszuschließen. Zwar gibt es Strukturmyopathien, die mit einem erhöhten malignen Hyperthermierisiko einhergehen und damit einen Hinweis auf dieses Risiko liefern. Zuverlässig kann die Diagnose der Anlage zu einer malignen Hyperthermie derzeit nur mit Hilfe des Halothan-Koffein-Kontrakturtests in vitro an frischem Muskelgewebe gestellt werden.

? 4 Welche Aussagen zu Myositiden sind richtig?

- a. Anhand klinischer Befunde, histologischer Kriterien und Laboruntersuchungen lassen sich 4 Formen der Myositis differenzieren: Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), nekrotisierende Myositis (NM), Einschlusskörperchenmyositis (sporadic inclusion body myositis – sIBM).
- b. Die Behandlung von PM, DM oder NM erfolgt primär mit Kortikoiden; bei der sIBM können intravenöse Immunglobuline (IVIG) versucht werden.
- c. Bei der PM ist eine Tumorassoziation deutlich häufiger als bei den anderen Myositiden.
- d. Leitsymptom der Myositiden sind v. a. morgendliche Muskelschmerzen.
- e. Diagnostisch relevante Antikörper sind Anti-Jo-AK, Anti-Mi2-AK und Anti-SRP-AK.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Von den schon länger bekannten Myositissyndromen (Polymyositis, Dermatomyositis und sporadische Einschlusskörperchenmyositis) wird seit wenigen Jahren auch die nekrotisierende Myositis mit proximalen Paresen und deutlicher CK-Erhöhung differenziert. Klinisch sieht das Krankheitsbild damit ähnlich wie die Polymyositis aus. Im histologischen Befund zeigen sich nicht primär entzündliche Veränderungen, sondern deutliche Muskelfasernekrosen mit sekundären Abräumreaktionen. Die nekrotisierende Myositis ist mit viralen Infektionen, einer Tumorerkrankung oder myotoxischen Medikamenten assoziiert; bei einem Teil der Patienten können »Anti-signal-recognition-particle« (Anti-SRP)-Antikörper nachgewiesen werden.
- b. **Richtig.** Die Behandlung von Polymyositis, Dermatomyositis oder nekrotisierender Myositis erfolgt primär mit Kortikosteroiden gewichtsadaptiert:

Beginn mit 1–2 mg/kgKG für ca. 3 Wochen, danach vorsichtige Dosisreduktion. Als steroidsparende Substanzen werden Azathioprin (3 mg/kgKG), Methotrexat (7,5–20 mg/Woche), Ciclosporin (2,5–5 mg/kgKG/Tag), Cyclophosphamid (0,5 g/m² Körperoberfläche als Bolustherapie) oder Mycophenolatmofetil (2 g/Tag) eingesetzt. In therapierefraktären Fällen kommt die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder des Anti-CD 20-Antikörpers Rituximab in Frage. Bei der sporadischen Einschlusskörperchenmyositis werden primär IVIG eingesetzt. Erste positive Daten gibt es bezüglich des monoklonalen Antikörpers gegen CD 52 Alemtuzumab.

- c. **Falsch.** Eine Tumorassoziation (paraneoplastisches Auftreten) ist am häufigsten bei der Dermatomyositis. Das relative Malignomrisiko ist bei DM-Patienten vervierfacht, bei Polymyositispatienten verdoppelt. Dabei kann das Auftreten der Myositis dem Nachweis der malignen Erkrankung bis zu 5 Jahre vorausgehen. Die sporadische Einschlusskörperchenmyositis kann mit Autoimmunerkrankungen assoziiert sein, ein gehäuftes Auftreten von Malignomen findet sich jedoch nicht.
- d. **Falsch.** Leitsymptom der Myositiden sind Paresen, welche nur bei 40–50% mit Schmerzen auftreten. Bei der Polymyositis, Dermatomyositis und nekrotisierenden Myositis sind es v. a. proximal betonte Paresen, welche mit einer deutlichen CK-Erhöhung einhergehen. Bei der sporadischen Einschlusskörperchenmyositis sind die Paresen oft distal betont, wobei v. a. die Fußheber und die Fingerbeuger in asymmetrischer Verteilung betroffen sind. Alle Formen der Myositis können im Verlauf zu einer Beteiligung der Schluck-, Nacken- und Atemmuskulatur führen. Bei der Dermatomyositis treten charakteristische Hautveränderungen auf. Eine Herzbeteiligung kommt mit Ausnahme der Einschlusskörperchenmyositis bei allen anderen Formen vor.
- e. **Richtig.** Yo-1-Antikörper zählen zu den Anti-Synthetase-Antikörpern, welche mit der klinischen Kombination von Polymyositis, interstitieller Lungenerkrankung, Arthritis und Raynaud-Phänomen einhergehen (Anti-Synthetase-Syndrom). Anti-Mi2-Antikörper sind v. a. bei der paraneoplastischen und der juvenilen Dermatomyositis nachzuweisen. Anti-SRP-Antikörper finden sich v. a. bei der nekrotisierenden Myositis. Allerdings sind Sensitivität und Spezifität der Antikörper unzureichend, um sie für Therapieentscheidungen oder ein Therapiemonitoring heranziehen zu können.

1.2 Myasthene Syndrome

? 5 Welche Aussagen zu neuromuskulären Übertragungsstörungen treffen zu?

- Leitsymptom ist die abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur mit Zunahme von schmerzlosen Paresen bei Belastung und im Tagesverlauf. Entsprechend helfen Belastungstests bei der klinischen Diagnosestellung.
- Die okuläre Myasthenie, bei der nur die Augenmuskeln betroffen sind, macht 50% aller Myasthenien aus.
- Bei Myastheniepatienten ist einer der drei relevanten Antikörper – Anti-Acetylcholinrezeptor-(AChR)-AK, Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (Musk)-AK oder Anti-Titin-AK – nachweisbar.
- Die myasthene Krise ist eine lebensgefährliche Komplikation, die v. a. bei interkurrenten Infekten, Medikamenteneinnahmefehlern und unzureichender Immunsuppression auftritt.
- Eine Thymektomie ist – unabhängig vom bildgebenden Befund, der Klinik und dem Antikörperstatus – zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr indiziert. Der Nachweis eines Thymoms macht altersunabhängig eine OP erforderlich.

✓ Antworten

- Richtig.** Leitsymptom sind belastungsabhängig zunehmende schmerzlose Lähmungserscheinungen, welche verschiedene Körperregionen betreffen können, häufig die Augen und die bulbären Muskelgruppen (Dysarthrie, Dysphagie), im Tagesverlauf zunehmen und sich nach Ruhepausen verbessern. Beim Simpson-Test wird der Patient aufgefordert nach oben zur Decke zu sehen – bei einer Myasthenie entwickeln sich typischerweise innerhalb einer Minute eine ein- oder beidseitige Ptosis und ggf. Doppelbilder.
- Falsch.** Die okuläre Myasthenie, bei der dauerhaft nur die Augenmuskeln betroffen sind, macht 15% aller Myasthenien aus. Bei der Mehrzahl der Patienten entwickelt sich im Verlauf eine generalisierte Myasthenie (meist innerhalb von ein bis zwei Jahren). Von einer generalisierten Myasthenie wird gesprochen, sobald Gesichts-, Schlund-, Hals-Nacken- oder sonstige Skelettmuskulatur mitbetroffen ist.
- Falsch.** Nicht alle Patienten mit einer Myasthenia gravis zeigen spezifische Autoantikörper im Serum (sog. seronegative Patienten). Anti-Acetylcholinrezeptor-(AChR)-AK sind bei bis zu 90% aller Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis positiv, bei etwa 50% der Kranken mit okulärer Myasthenie. Praktisch alle Patienten, die ursächlich ein Thymom haben, haben auch AChR-AK nachweisbar. Die Antikörper gegen muskelspezifische Tyrosinkinase (Anti-Musk) sind bei etwa 5% aller generalisierten Myastheniepatienten

ten ohne Nachweis von Acetylcholinrezeptorantikörpern positiv. Anti-Titin-Antikörper weisen bei Patienten im Alter unter 60 Jahren auf ein Thymom hin; bei älteren Patienten können diese Antikörper auch ohne Krankheitswert nachweisbar sein. Immerhin 60% aller Myastheniepatienten zeigen auch Autoantikörper gegen Skelettmuskulatur.

- d. **Richtig.** Myasthene Krisen werden am häufigsten durch interkurrent auftretende Infekte, Medikamenteneinnahmefehler oder eine nicht genügende Immunsuppression ausgelöst. Auch das abrupte Absetzen einer immunsuppressiven Therapie kann eine myasthene Krise provozieren. Besonders gefährdet sind Patienten mit bulbären Symptomen oder einer Beteiligung der Atemmuskulatur. Die myasthene Krise führt auch unter intensivmedizinischer Behandlung einschließlich einer Plasmapherese noch bei 5% der Betroffenen zum Tode.
- e. **Falsch.** Zwar sollte eine Thymektomie bei generalisierter Myasthenie zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr stets erfolgen, auch wenn sich in der Bildgebung (CT oder MRT des Thorax) keine Thymushyperplasie oder ein Thymom nachweisen lassen. Bis zum 15. Lebensjahr wird zumeist eine Thymektomie ohne Tumornachweis nicht durchgeführt. Eine Thymektomie sollte auch nicht bei rein okulärer Myasthenie oder generalisierter Myasthenie mit Musk-Antikörpern erfolgen. Richtig ist, dass bei Nachweis eines Thymoms stets altersunabhängig eine Operation durchgeführt werden sollte, da es sich auch um ein Thymuskarzinom handeln kann, welches der entsprechenden zusätzlichen Therapie (Bestrahlung, Chemotherapie) bedarf.

? 6 Aufgaben zu den neuromuskulären Übertragungsstörungen

- a. Schildern Sie die neurophysiologische Diagnostik bei Verdacht auf neuromuskuläre Übertragungsstörung.
- b. Bei einer Myasthenie verbessern Cholinesterasehemmer die Paresen vorübergehend. Schildern Sie die Durchführung typischer pharmakologischer Tests.
- c. Welche nichtpharmakologischen Tests kennen Sie?
- d. Nennen Sie besonders gefährliche Medikamente bei Myasthenie, auf die Sie den Patienten hinweisen müssen.
- e. Welche Therapieoptionen gibt es bei einer myasthenen Krise?

✓ Antworten

- a. Mittels EMG wird der sog. Dekrement-Test durchgeführt: es erfolgt die supramaximale repetitive Nervenstimulation typischerweise des N. accessorius oder des N. facialis mit 3 Hz. Von einem Dekrement wird gesprochen, wenn zwischen dem 5. und 7. Stimulus die Amplitude um 15% oder mehr bzw. die Fläche um 10% oder mehr abnimmt. Der Dekrement-Test ist bei 80% aller

Kranken mit generalisierter Myasthenie positiv, bei 20% der Patienten mit okulärer Myasthenie. Beim myasthenen Syndrom Lambert-Eaton zeigt sich in der 3-Hz-Serienreizung auch zunächst ein Dekrement, jedoch eine Amplitudenzunahme (Inkrement um mehr als 100%) bei der 20- bis 50-Hz-Serienreizung.

- b. Der klassische Medikamententest ist der sog. Tensilon-Test. Es werden 1 ml Edrophoniumchlorid (10 mg) mit 9 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Von den 10 ml werden zunächst 2 ml injiziert und auf etwaige Nebenwirkungen geachtet. Der Rest wird innerhalb von etwa einer Minute gegeben und die klinischen Symptome werden beobachtet. Der Patient muss während des Testes überwacht werden, das Antidot Atropinsulfat sollte injektionsfertig bereit liegen. Eine Alternative zu Edrophoniumchlorid stellt Neostigmin dar, bei dem die Wirkung später einsetzt, aber länger anhält als bei Tensilon. Gefährdet durch die pharmakologischen Tests sind insbesondere Kranke mit bradykarden Herzrhythmusstörungen, Asthma bronchiale oder Orthostaseneigung. In der Praxis kommt alternativ der orale Pyridostigmin-Test mit der Gabe von 30–60 mg per os in Frage. Der Patient nimmt die Tablettendosis ein, der Effekt zeigt sich nach 45–60 Minuten. Auch hier sollte der Patient im Intervall beobachtet werden.
- c. Ein typischer nichtpharmakologischer Test für die Myasthenia gravis ist der Eispack-Test: das Aufbringen von Eispacks auf die Augen verbessert vorübergehend bestehende okuläre Symptome (Ptose, Doppelbilder). Der Cogon-lid-twitch-Test ist bei okulärer Myasthenie ebenfalls sehr sensitiv (ca. 75%). Der Patient blickt nach unten; bei Rückkehr in die horizontale Blickposition kommt es zu einer überschießenden Lidhebung.
- d. Bei einer Myasthenie besteht eine stark erhöhte Empfindlichkeit gegenüber muskelrelaxierenden Substanzen, Benzodiazepinen und einer Reihe von Antibiotika. Zu diesen zählen Aminoglykoside, Tetracycline, Gyrasehemmer und Makrolide. Wegen ihres Membraneffekts sind auch Kortikosteroide gefährlich und können myasthene Symptome verschlechtern. Aus diesen Gründen sollte eine höherdosierte Kortikoidgabe nur unter stationären Bedingungen erfolgen. Das langsame Eindosieren ist auch ambulant möglich – der Patient sollte aber wissen, wann er sich melden muss. Penicillamin und Chloroquin können bei Gesunden ein myasthenes Syndrom auslösen.
- e. Patienten mit einer myasthenen Krise müssen auf einer Intensivstation überwacht werden. Als gleichwertige Methoden können intravenöse Immunglobuline (IVIG) in einer Dosis von 0,4 g/kgKG an 5 aufeinander folgenden Tagen gegeben werden oder es wird eine Plasmaseparation bzw. Immunabsorption durchgeführt (typischerweise 6 Sitzungen).

? 7 Welche Aussage zur Myasthenia gravis trifft zu?

- a. Die Myasthenia gravis kommt in allen Altersgruppen vor und ist bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern.
- b. Ein Teil der Patienten weist eine zweite Autoimmunerkrankung auf.
- c. Neben der Acetylcholinrezeptor-Antikörper-vermittelten Myasthenia gravis gibt es auch sog. seronegative Myasthenia-gravis-Patienten.
- d. Bei Myasthenia gravis stehen belastungsabhängige, schmerzhafte Muskelschwächen im Vordergrund.
- e. Okuläre Symptome sind meist Initialsymptome einer späteren generalisierten Myasthenia gravis.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Die Myasthenia gravis kommt in allen Altersgruppen vor. Weniger als 10% aller Patienten sind Kinder jünger als 16 Jahren. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Inzidenz liegt zwischen 0,25 und 2,0/100.000 Einwohnern.
- b. **Richtig.** Etwa 10–20% der Patienten weisen autoimmune Mehrfacherkrankungen wie eine Hashimoto-Thyreoiditis, M. Basedow oder einen systemischen Lupus erythematodes (SLE) auf.
- c. **Richtig.** Die häufigste Form der Myasthenia gravis wird durch pathogene Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Synapse hervorgerufen. Aber es gibt auch seronegative Myasthenia-gravis-Patienten. Bei einem Teil dieser Patienten spielen Antikörper gegen MuSK (muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase) offenbar eine pathogenetische Rolle.
- d. **Falsch.** Kardinalsymptom der Myasthenia gravis ist die belastungsabhängige aber schmerzlose Muskelschwäche.
- e. **Richtig.** Okuläre Symptome sind oft Initialsymptom einer späteren generalisierten Myasthenia gravis. Nur 10–20% der Patienten behalten eine okuläre Myasthenie. Der Zeitraum bis zur Generalisierung liegt meist bei maximal 24 Monaten.

? 8 Welche Aussage zur Myasthenie trifft zu?

- a. Das Stadium IIb nach Ossermann definiert die mittelschwere generalisierte Myasthenie mit leichten bulbären Symptomen.
- b. Als Simpson-Test wird das Aufbringen eines Eisbeutels auf die Augenlider für 1 Minute bezeichnet. Der Test ist positiv wenn nach Entfernung des Eisbeutels die Lidspalte mehr als 2 mm weiter ist.
- c. Bei der generalisierten Myasthenie sind die Muskelgruppen alle gleichmäßig schwer betroffen.

- d. Auslösefaktoren für eine myasthene Krise können Infekte, Operationen, Entbindung und Pharmaka sein.
- e. Eine cholinerge Krise ist durch Miosis, Bradykardie, Bronchialsekretion, gerötete und warme Haut gekennzeichnet.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Die ursprünglich von Ossermann 1958 entworfene Klassifikation zur Myasthenia gravis ist in der Folge modifiziert worden. Sie dient nicht zur Messung des klinischen Behandlungserfolgs, sondern beschreibt den klinischen Schweregrad. Das Stadium IIb bezeichnet eine mittelschwere generalisierte Myasthenie mit leichten bulbären Symptomen.
- b. **Falsch.** Als Simpson-Test wird der klinische Belastungstest mit der Aufforderung an den Patienten 60 Sekunden nach oben zu blicken verstanden. Bei (okulärer) Myasthenie stellt sich eine Ptosis ein. Bei klinisch manifester Ptosis kann auch der Ice-on-the-eyes-Test (Ice-pack-Test) angewendet werden: ein Eisbeutel wird für 2 Minuten auf die geschlossenen Augenlider gelegt. Der Test ist positiv, wenn nach Entfernung des Eisbeutels die Lidspalpe mehr als 2 mm weiter ist.
- c. **Falsch.** Bei der generalisierten Myasthenie sind die verschiedenen Muskelgruppen meist unterschiedlich stark betroffen. Bestimmte Muskelgruppen wie die stammnahe Schultergürtelmuskulatur und die Halsmuskulatur sind oft schwerpunktmäßig betroffen. Eine Schwäche der von den kaudalen Hirnnerven innervierten Muskeln ist aufgrund der vitalen Bedrohung besonders gefürchtet.
- d. **Richtig.** Eine myasthene Krise ist der Zustand einer rasch eintretenden generalisierten Muskelschwäche, bei der es zu einer Lähmung des Zwerchfells mit der Gefahr der Ateminsuffizienz kommt und Symptome einer myasthenen Pseudobulbärparalyse zur Gefahr des Verschluckens und der Aspiration führen können. Dieser intensivmedizinische Notfall kann durch grippale Infekte, Operationen, Entbindung und Pharmaka getriggert werden.
- e. **Richtig.** Die cholinerge Krise wird durch ein Überangebot an Acetylcholin bedingt und äußert sich mit akuter Muskelschwäche sowie muskarinerge Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Spasmen, Durchfällen, Bradykardie, Hypersalivation und Miosis; sie ist aber sehr selten.

? 9 Welche Aussage zur Diagnostik der Myasthenie trifft zu?

- a. Zielparame-ter des Tensilon-Tests ist die Besserung der Muskelschwäche.
- b. Als Antidot sollte Atropin immer injektionsbereit vorbereitet hinzugenommen werden.
- c. Acetylcholinrezeptor-Antikörper sind in 50% bei okulärer Myasthenie, in 90% bei generalisierter Myasthenie positiv.

- d. Das Vorhandensein von Anti-Titin-Antikörpern schließt ein Thymom aus.
- e. Die Analyse von HLA-B8 und HLA-DR3 ist diagnostisch gemäß den Ossermann-Diagnosekriterien zu fordern.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Zielparame-ter des Tensilon-Tests ist die Besserung einer myasthenen Paresesymp- tomatik innerhalb von 90 Sekunden.
- b. **Richtig.** Beim Tensilon-Test sollte stets das Antidot Atropin 0,5–1 mg injek- tionsfertig bereit liegen und bei ausgeprägten muskarinergen Nebenwirkun- gen wie Bradykardien, hypertone Kreislaufreaktion und Bronchospasmus verabreicht werden.
- c. **Richtig.** Acetylcholinrezeptor-Antikörper sind zu 50% bei okulärer Myas- thenie, zu 90% bei generalisierter Myasthenie und in nahezu 100% bei para- neoplastischer Myasthenie mit einem Thymom nachweisbar. Autoantikör- per gegen Skelettmuskulatur sind bei 60% aller Myastheniepatienten positiv und bei etwa 80% der Patienten mit Thymom.
- d. **Falsch.** Anti-Titin-Antikörper sind bei Patienten jünger als 60 Jahren ge- häuft mit einem Thymom assoziiert.
- e. **Falsch.** Zwar ist die Myasthenie wie viele Autoimmunerkrankungen, mit HLA-Merkmalen assoziiert, so haben Träger des Antigens HLA-B8 und HLA-DR3 ein signifikant höheres Risiko an Myasthenie zu erkranken. Dies hat jedoch wenig differenzialdiagnostische Aussagekraft.

? 10 Welche Aussagen zur Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Myasthenie treffen zu?

- a. In der Elektromyographie mit repetitiver Stimulation kommt es nach supra- maximaler Nervenreizung mit einer Frequenz von 3 Hz zu einem initialen Amplitudenabfall, dem sog. Dekrement.
- b. Zum Nachweis einer Thymusvergrößerung ist ein Thorax-CT mit Kontrast- mittel oder Thorax-MRT mit Gadolinium sinnvoll.
- c. Etwa 2/3 der Patienten weisen im Thymus eine Thymitis mit lymphofolliku- lärer Hyperplasie mit Keimzentren als Ausdruck eines aktiven immunologi- schen Prozesses auf.
- d. Einzige Differenzialdiagnose zur Myasthenie ist das Lambert-Eaton-Myas- thenie-Syndrom (LEMS).
- e. Die Acetylcholinrezeptor-Antikörper-Bestimmung ist wenig spezifisch für die Diagnose einer Myasthenie.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Die elektrophysiologische Untersuchung mit repetitiver Stimulation eines peripheren Nerven wird supramaximal mit einer Frequenz von 3 Hz durchgeführt. Während sich bei Gesunden die Amplitude nicht verändert, kommt es bei einer Myasthenie zu einem initialen Amplitudenabfall, dem sog. Dekrement. Als pathologisch gilt ein Amplitudenabfall von wenigstens 8%.
- b. **Richtig.** Zum Nachweis einer Thymusvergrößerung wird eine Thorax-CT mit Kontrastmittel oder eine Thorax-MRT mit Gadolinium durchgeführt. Während Thymome im CT oder MRT relativ leicht zu diagnostizieren sind, ist eine Differenzierung zwischen normalem Thymusgewebe und einer Thymushyperplasie schwierig.
- c. **Richtig.** Bei 2/3 der Myasthenie-Patienten sind im Thymus lymphofollikuläre Hyperplasien mit Keimzentrum als Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses nachzuweisen. Ursächlich scheint eine Störung der Toleranzinduktion gegenüber dem Acetylcholinrezeptor im Thymus zu sein.
- d. **Falsch.** Neben dem LEMS sind die kongenitale Myasthenie, medikamenteninduzierte myasthene Symptome, Myositiden, die okulopharyngeale Muskeldystrophie, Motoneuronerkrankungen, das Guillain-Barré-Syndrom und die endokrine Orbitopathie als Differenzialdiagnosen zu nennen.
- e. **Falsch.** Die Acetylcholinrezeptorantikörper sind spezifisch und auch recht sensitiv.

? 11 Welche Aussagen zur Therapie der Myasthenie treffen zu?

- a. Gewöhnlich kommen Patienten mit leichter und mittelschwerer Myasthenie mit einer Gesamtdosis von 120 bis maximal 360 mg Pyridostigmin verteilt auf vier bis fünf Einzeldosen aus.
- b. Azathioprin ist das Medikament zur Wahl der Langzeiteinstellung der mäßig bis schweren generalisierten Myasthenie im Erwachsenenalter.
- c. Allopurinol muss bei Azathioprin-Komedikation in doppelter Dosis gegeben werden.
- d. Patienten jünger als 50 Jahre scheinen am deutlichsten von einer Thymektomie zu profitieren, wenn diese ein bis zwei Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt wird.
- e. Nach einer Thymektomie sollte zunächst die präoperativ verabreichte Dosis der Cholinesterasehemmer erhöht werden.

✓ Antworten

- a. **Richtig.** Die gebräuchlichsten Medikamente bei der Myasthenie sind: Pyridostigminbromid (Mestinon, Kalymin), Neostigminbromid und Ambenoniumchlorid. Die Behandlung beginnt mit kleinen Dosen, die

1.2 · Myasthene Syndrome

allmählich erhöht werden. Meist sind 120–360 mg bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Myasthenie ausreichend. Diese sind auf vier bis fünf Einzeldosen zu verteilen. Cholinerge Nebenwirkungen entwickeln sich meist zu Beginn der Therapie mit Bauchkrämpfen, Diarrhöe, Übelkeit, Speichel- und Tränenfluss und vermehrtem Schwitzen, während nikotinartige Nebenwirkungen meist erst nach längerer Behandlung auftreten. Sie sind durch Faszikulationen aber auch durch Muskelschwäche charakterisiert.

- b. **Richtig.** Azathioprin ist das Mittel der Wahl zur Langzeiteinstellung einer mäßigen und schweren generalisierten Myasthenie im Erwachsenenalter. Üblicherweise wird die Therapie mit 2–3 mg/kgKG aufgeteilt auf drei Einzeldosen begonnen, nach vielen Jahren stabiler Remission kann eine Dosisreduktion auf 1 mg/kgKG versucht werden. Das zeitversetzte Einsetzen der Wirkung erst nach drei Monaten ist einzuplanen. Anfänglich sind vierzehntägige Laborkontrollen sinnvoll. Maßgeblich ist die absolute Lymphozytenzahl, die bei 1.000/µl liegen sollte
- c. **Falsch.** Da Allopurinol den Abbau von Azathioprin hemmt, darf Azathioprin bei Komedikation nur in einer Dosis von 25% der Standarddosis eingenommen werden. Weiterhin ist bei Azathioprin zu beachten, dass Patienten mit fehlender TPMT-Aktivität (Häufigkeit 1:300) nicht mit Azathioprin behandelt werden können. Ein Mangel an Thiopurin-S-Methyltransferase führt zu einer starken Myelosuppression unter Azathioprin.
- d. **Richtig.** Patienten im Alter zwischen 15 und 50 Jahren mit generalisierter Myasthenie profitieren am deutlichsten von der Thymektomie, wenn diese innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Diagnosestellung durchgeführt wird. Allerdings kann die Thymektomie auch bei therapieresistenten Acetylcholinrezeptor-positiven Patienten mit okulärer Myasthenie erwogen werden. Patienten mit MuSK-Antikörpern scheinen nicht von der Thymektomie zu profitieren.
- e. **Falsch.** Vor der Operation sollten die Patienten auf die kleinste ausreichende Dosis von Cholinesterasehemmern eingestellt werden. Postoperativ kann mit einer deutlichen Besserung der myasthenen Symptome gerechnet werden, weshalb die präoperativ verabreichte Dosis keinesfalls unkritisch übernommen werden sollte.

? 12 Richtig oder falsch?

- a. Eine Thymushyperplasie ist v. a. bei generalisierter Myasthenie bis zum 45. Lebensjahr zu erwarten.
- b. Eine Myasthenie ist sehr selten paraneoplastisch bedingt.
- c. Beim Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) spielen AChR- und Musk-Antikörper pathogenetisch keine Rolle.