

**Langzeitergebnisse der Immunadsorption
als Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts
bei therapierefraktärer myasthener Krise**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

vorgelegt von
Lars Rainer Hoffmann
aus Nordhausen
2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Vetter
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Düsing

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.09.2008

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Vetter

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Definitionen und Epidemiologie	6
1.2 Pathogenese	7
1.3 Therapieformen	9
1.3.1 Plasmapherese	9
1.3.2 Immunadsorption	10
1.4 Das multimodale Konzept	11
2 Methoden	13
2.1 Patienten	13
2.2 Klinische Daten	13
2.3 Immunadsorption	15
2.4 Behandlung der myasthenen Krise	17
2.5 Neurologische und funktionelle Beurteilung	17
2.5.1 Schweregrad der Myasthenia gravis	18
2.5.2 Lebensqualität	19
2.5.3 Allgemeinzustand	20
2.6 Extrakorporale Behandlung und Laborparameter	20
2.7 Nebenwirkungen	21
2.8 Statistische Methoden	21
3 Ergebnisse	23
3.1 Patienten	23
3.2 Immunadsorption	26
3.3 Nebenwirkungen	27
3.4 Antikörper	27

3.5 Krankenhausaufenthalt	29
3.6 Klinischer Outcome	31
3.6.1 Neurologische Beurteilung	31
3.6.2 Nachuntersuchungen	32
4 Diskussion	33
4.1 Klinischer Outcome	33
4.2 Antikörper	35
4.3 Extrakorporalen Verfahren	36
4.4 Immunsuppressiva	37
4.5 Immunmodulation	39
4.6 Kosten	39
5 Zusammenfassung	41
6 Anhang	43
6.1 Literaturverzeichnis	43
6.2 Danksagung	49

Abkürzungsverzeichnis

AChR	Acetylcholinrezeptor
AK	Antikörper
Anti-AChR-AK	Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor
Anti-MGT30-AK	Antikörper gegen Titin
Anti-STR-AK	Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur
AZA	Azathioprin
CH	Cholinesterase Hemmer
CP	Cyclophosphamid
ED	Erstdiagnose
FFP	fresh frozen plasma - Frischplasma
IA	Immunadsorption
IgG _x	Immunglobulin der Klasse G, Unterklasse X
IM	immunsuppressive Medikamente
IVIG	intravenöse Immunglobuline
ITS	Intensivstation
KH	Krankenhausaufenthalt
KI	Konfidenzintervall
MG	Myasthenia gravis
MG ADL	Myasthenia Gravis activity of daily living
MG KK	Myasthenia gravis klinische Klassifikation
MG TS	Myasthenia gravis Therapie Status
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MK	myasthene Krise
MW	Mittelwert
PAC	Platinex [®] , Adriblastin [®] , Cyclophosphamid
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PR	Prednisolon
SD	Standardabweichung
VB	Variationsbreite
ZNT	Zustand nach Thymektomie

1 Einleitung

1.1 Definitionen und Epidemiologie

Bei Myasthenia gravis (MG) führen Autoantikörper gegen nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (Anti-AChR-AK) an der neuromuskulären Synapse zu Schwäche und abnormer Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur (Drachman, 1994). Neuere Berichte zeigten eine zuvor unterschätzte Prävalenz der MG von 3 bis 70/100000 (Philips, 2004; Romi et al., 2005).

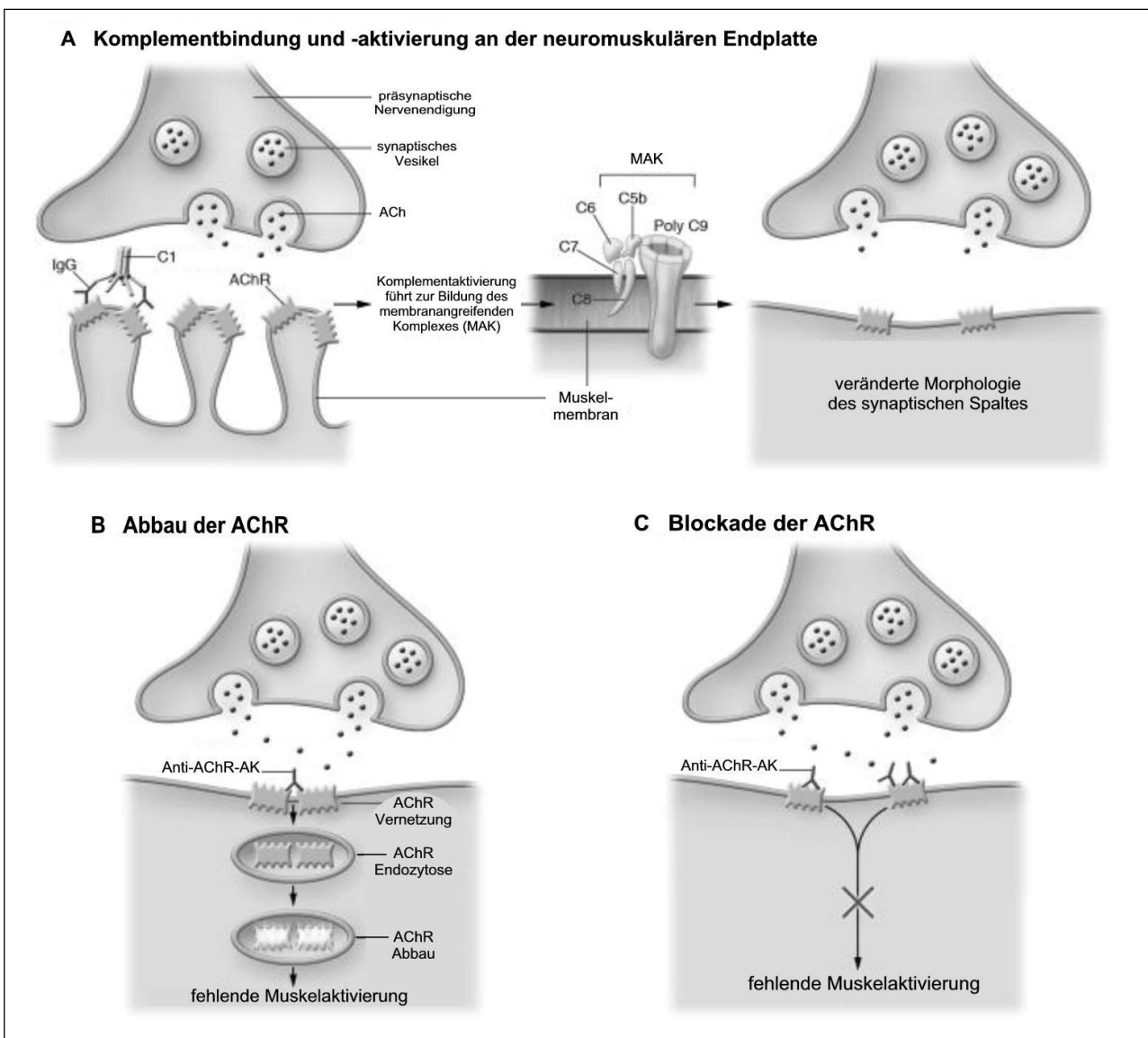
Obwohl die heutigen verbesserten Behandlungsstrategien als sehr erfolgreich betrachtet werden (Thanvi und Lo, 2004), schreitet bei 15 – 20 % der Patienten die Erkrankung bis zu einer lebensbedrohlichen respiratorischen Insuffizienz fort, die eine künstliche Beatmung erforderlich macht (Fink, 1993). Dieses Ereignis ist als myasthene Krise (MK) definiert (Thomas et al., 1997). Während die Inzidenz der MK über die letzten 30 Jahre unverändert blieb (Ronager et al., 2001), sank die Mortalität aufgrund moderner intensivmedizinischer Therapiemöglichkeiten von 42 % in den sechziger Jahren auf heute etwa 5 % (Lacomis, 2005).

Allerdings klagen die meisten Patienten nach überstandener MK über deutliche funktionelle Einbußen und sind oftmals entweder zu Hause oder in Pflegeheimen pflegebedürftig. Langandauernde künstliche Beatmung während der MK korreliert mit einer erhöhten Mortalitätsrate und starker Behinderung zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung insbesondere bei älteren Patienten (>50 Jahre). Darüber hinaus erleiden über ein Drittel der Patienten weitere myasthene Krisen. Häufigste bekannte Ursachen einer MK sind Infektionen mit 38% (Pneumonie, Infekte des oberen Respirationstraktes, Sepsis), Aspiration mit 10% und Einnahmefehler von Medikamenten mit 8%. Bei etwa 30 % lässt sich kein auslösendes Ereignis feststellen (Thomas et al., 1997).

1.2 Pathogenese

Die Störung der neuromuskulären Übertragung bei MG wird durch eine von spezifischen Antikörpern vermittelte Autoimmunreaktion hervorgerufen. Diese führt zu einer verminderten Anzahl verfügbarer AChR, einer abgeflachten und „simplifizierten“ postsynaptischen Fältelung sowie einem erweiterten synaptischen Spalt.

Abb. 1: pathogenetische Mechanismen bei MG (nach Conti-Fine et al., 2006)



Legende: IgG – Immunglobulin der Klasse G; C1, C5b, C6, C7, C8, C9 – Komplementfaktoren; MAK – membranangreifender Komplex; ACh – Acetylcholin; AChR – Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-AK – Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor

Drei Mechanismen, wie in Abbildung 1 dargestellt, werden dafür verantwortlich gemacht (Drachman, 1994; Conti-Fine et al., 2006):

- A - Schädigung der postsynaptischen Muskelfibrille durch die Antikörper in Verbindung mit Komplementaktivierung
- B - beschleunigter „Turnover“ der AChR durch antikörpervermittelte Vernetzung, rasche Endozytose und damit Abbau der Rezeptoren
- C - Blockade der aktiven Bindungsstellen des AChR, an denen normalerweise Acetylcholin bindet

Der erstgenannte Mechanismus scheint für die Störung der neuromuskulären Transmission am wichtigsten zu sein (Richman und Agius, 2003). Rodgaard et al. zeigten bereits 1986, dass IgG₁ und IgG₃ bei MG signifikant höher konzentriert waren als die übrigen IgG Unterklassen (Rodgaard et al., 1987). Außerdem sind IgG₁ und IgG₃ die wirksamsten Immunglobuline für den klassischen Pfad der Aktivierung des Komplementsystems (Janeway et al., 2005). Obwohl der absolute Messwert des Anti-AChR-AK nicht mit dem Krankheitsschweregrad korreliert, wurde bei einzelnen Patienten der Zusammenhang von relativen Veränderungen des Messwertes mit dem entsprechenden klinischen Verlauf gezeigt (Benny et al., 1999).

Die Antikörper bei MG gehören zur Klasse IgG und sind, wie auch die sie produzierenden B-Zellen, polyklonal. Sie variieren in der Zusammensetzung ihrer Leichtketten und binden an unterschiedliche Untereinheiten des Acetylcholinrezeptors (AChR) (Vincent et al., 1987). Darüber hinaus sind bei MG auch Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur (Anti-STR-AK), gegen Titin, ein Protein in den Sarkomeren der Myofibrillen, (Anti-MGT30-AK) und bei seronegativer MG, bei der keine Anti-AChR-AK nachgewiesen werden können, Antikörper gegen muskelspezifische Rezeptor Tyrosinkinase (Anti-MuSK-AK) vorhanden (Romi et al., 2005). Außerdem spielen T-Helfer-Zellen (CD4+) eine entscheidende Rolle für die Proliferation der antikörperbildenden B-Zellen (Drachman, 1994).

1.3 Therapieformen

Zu den Behandlungsmöglichkeiten einer MK oder schweren MG zählen neben der symptomatischen Intensivtherapie mit invasiver oder nicht invasiver Beatmung und entsprechendem Monitoring Cholinesterase Hemmer (CH), immunsuppressive Medikamente (IM) wie z.B. Glukokortikosteroide und andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid u.s.w.), intravenöse Immunglobuline (IVIG) und extrakorporale Therapieverfahren wie Plasmapherese oder Immunadsorption (IA) (Leitlinien 2005), auf die später noch näher eingegangen werden soll.

CH hemmen den Abbau des Acetylcholins und verbessern dadurch die neuromuskuläre Übertragung (Schneider und Reiners, 2000). Glukokortikosteroide supprimieren B- und T- Lymphozyten sowie Interleukin I und II. Sie hemmen damit die Früh- und Spätreaktion der Entzündung (Burgis, 2000). Die biologisch aktive Form (6-Mercaptopurin) des Azathioprins hemmt die T- und B-Zellproliferation, wodurch unter anderem die Antikörperproduktion gedrosselt wird (Palace et al., 1998). Cyclophosphamid, eine alkylierende Substanz und ein Zytostatikum, wirkt ebenfalls immunsuppressiv auf die B- und T-zelluläre Funktion, gilt aber in der Therapie der MK bis dato als Reservemedikament (Drachman et al., 2003).

IVIG wirken über unterschiedliche immunmodulatorische Effekte: Autoantikörper werden unmittelbar neutralisiert, die Produktion von Autoantikörpern über Bindung an den Fc Rezeptor der B-Zellen reduziert, die Komplementaktivierung und Bildung von Membran-Angriffs-Komplexen durch Interaktion mit dem C3b Fragment unterdrückt (Dalakas, 1997 und 2004).

1.3.1 Plasmapherese

Die Plasmapherese ist ein Verfahren, bei dem nach Trennung von Plasma und korpuskulären Blutbestandteilen mittels Zentrifugation oder Membranfiltration die Plasmaproteine unspezifisch entfernt und durch geeignete Lösungen ersetzt werden. Sie wird mit Erfolg seit 1976 bei der Myasthenia gravis eingesetzt (Pinching und Peters, 1976; Dau et al., 1977). Deren Wirksamkeit zur Verminderung der Antikörperspiegel und de damit positive Effekt bei MG ist allgemein anerkannt (Weinstein, 2000).

Die Plasmapherese führt zu einer unselektiven Entfernung der Plasmaproteine. Aufgrund des verfahrensbedingten Verlustes von Gerinnungsfaktoren können pro Tag maximal 70-80% des Plasmavolumens eines Patienten behandelt werden. Bei der Plasmapherese besteht das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (allergische Reaktionen, Infektionsübertragung) durch die notwendige Substitution von Frischplasma (FFP) oder Humanalbumin. Die resultierende Verdünnung des Patientenplasmas verursacht weiterhin große Schwankungen der Plasmakonzentration von Medikamenten. So sind z.B. die Konzentrationen von Cholinesteraseinhibitoren schwer zu kontrollieren. Ältere multimorbide Patienten mit Herzerkrankungen sind durch die Volumenbelastung gefährdet.

Für die kurzzeitige Plasmapheresebehandlung (3 – 4 Sitzungen an abwechselnden Tagen) wird eine klinische Effektivität von 55 – 100 % beschrieben, allerdings sind die klinischen Verbesserungen nur passager und dauern kaum länger als 4 – 10 Wochen (Batocchi et al., 2000).

1.3.2 Immunadsorption

Unter Immunadsorption (IA), einem weiteren extrakorporalen Behandlungsverfahren, wird eine spezifische Entfernung pathogener Autoantikörper mittels Adsorption der Antikörper an fixierte Liganden wie Aminosäuren (Phenylalanin oder Tryptophan), Protein A oder antihumanes Immunglobulin verstanden.

IA wird seit 1985 in Deutschland bei MG angewandt (Heininger et al., 1985) und im Vergleich zur klassischen Plasmapherese als gleich wirksam betrachtet (Yeh und Chiu, 2000). Hierbei werden selektiv Immunglobuline der IgG Unterklassen entfernt. Folglich besteht keine Notwendigkeit zur Substitution von Plasmaproteinen wie Humanalbumin oder FFP; die Gerinnungsverhältnisse werden praktisch nicht gestört. Außerdem kommt es zu deutlich geringeren Volumenschwankungen, was eine längerfristige intensive Reinigung des Plasmas ermöglicht (Koll et al., 2000).

Frühere Adsorber waren mit Tryptophan oder Protein A beschichtete Säulen. Über deren erfolgreichen Einsatz bei der Behandlung der MG wurde in mehreren Studien berichtet (Shibuya et al., 1994; Grob et al., 1995; Benny et al., 1999). Da insbesondere bei Protein A die Interaktion mit der Unterklasse IgG₃, welche bei MG eine wichtige

Rolle spielt (Rodgaard et al., 1987), deutlich geringer als für die anderen IgG Unterklassen ist, wurde im Jahre 1996 ein spezifischer antihumaner IgG Adsorber, der alle Unterklassen der IgG Fraktion binden kann, entwickelt und ohne größere Komplikationen beim Menschen angewendet (Koll et al., 2000; Yeh und Chiu, 2000). Günstige Effekte einer längerfristigen IA mit diesem Adsorber bei der Behandlung therapierefraktärer MG wurden 2002 von Haas et al. gezeigt. Bei diesen Patienten wurde die IA jeden zweiten Tag angewendet bis zu einer Teilremission (Osserman Skala < 2) und anschließend weniger häufig (2 IA alle 1 - 4 Wochen) fortgeführt für durchschnittlich 33 Monate. Eine begleitende Chemotherapie mit Azathioprin (AZA) konnte bei 7 von 13 Patienten abgesetzt, die Medikation mit Cholinesterase Inhibitoren bei 9 von 13 Patienten halbiert und bei 50 % der Patienten die extrakorporale Therapie beendet werden.

1.4 Das multimodale Konzept

Autoantikörper lassen sich bei myasthener Krise rasch und effizient mit Hilfe der Plasmapherese oder semiselektiv mittels der Immunadsorption entfernen. Allerdings zeigen diese extrakorporalen Therapieverfahren allein nur kurzfristige Erfolge bei der Behandlung der MK. Daher werden sie mit immunsuppressiven Medikamenten kombiniert (Batocchi et al., 2000; Mahalati et al., 1999; Morosetti et al., 1998).

Glukokortikosteroide und Azathioprin sind Mittel der ersten Wahl zur Immunsuppression, bei Versagen oder Unverträglichkeit der Standardtherapie können andere Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid, Methotrexat, Tacrolimus) erwogen werden. Grundsätzlich ist bei den meisten Immunsuppressiva die Wirkung erst nach Wochen bis Monaten zu erwarten (Leitlinien 2005).

Mit Cyclophosphamid wurden bei schwer verlaufender therapierefraktärer MG sowohl in niedriger als auch hoher Dosierung positive Erfahrungen gemacht (Niakan et al., 1986; Perez et al., 1981; De Feo et al., 2002; Drachman et al., 2003).

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) kommen bei MG seit 1984 erfolgreich zum Einsatz (Gajdos et al., 1984; Fateh-Moghadam et al., 1984). Dabei erwiesen sie sich bei MK als

gleich effektiv wie die Plasmapherese (Gajdos et al., 1997). Nach Immunadsorptionsbehandlungen dienen die IVIG zudem der Stärkung des therapiebedingt supprimierten Immunsystems (Staudt et al., 2002).

Die vorliegende Arbeit sollte erstmals standardisiert den Einsatz der IA als Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts bei Patienten untersuchen, bei denen es trotz umfangreicher Vortherapie zu einer myasthenen Krise gekommen war. Ein ähnliches Behandlungskonzept wurde bereits erfolgreich angewendet bei Patienten mit lebensbedrohlicher erworbener Hämophilie, einer Autoimmunkrankheit, bei der Autoantikörper gegen Faktor VIII unkontrollierbare Blutungen verursachen (Zeitler et al., 2005). Das multimodale Konzept setzt sich zusammen aus:

1. Immunadsorption zur Antikörperentfernung am Tag 1-5
2. anschließend intravenöse Substitution mit Immunglobulinen am Tag 6 und 7
3. begleitend immunsuppressive Medikation während der gesamten Zeit ab Tag 1 bis zur Remission

Dieses Schema wurde solange wiederholt, bis die Patienten extubiert waren und mobilisiert werden konnten.

Ziel der Untersuchung war die Darstellung des klinischen Verlaufs und der Laborparameter der Patienten vor und während der MK, bei Entlassung sowie zu den Nachuntersuchungen, welche bis zu 6 Jahre nach der MK stattfanden sowie der Vergleich der erhobenen Daten und Befunde mit historischen Behandlungsstrategien bei MK.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Das Behandlungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Alle Patienten bzw. deren Angehörige oder gesetzlichen Betreuer gaben nach Aufklärung ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Vom 1. Januar 1999 bis zum 31. Dezember 2003 wurden insgesamt 15 Patienten mit beatmungspflichtiger myasthener Krise gemäß dem multimodalen Therapiekonzept behandelt und bis einschließlich November 2005 nachuntersucht. Die Diagnose Myasthenia gravis wurde zunächst aufgrund des klinischen Bildes gestellt und anschließend durch einen oder mehrere der folgenden Tests bestätigt: Hemmung der Cholinesterase (Edrophonium), elektrophysiologisch (repetitive Nervenstimulation oder Einzelfaser-Elektromyographie), laborchemisch (Autoantikörper).

Die myasthene Krise ist definiert als beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz aufgrund einer vorbestehenden Myasthenia gravis (Thomas et al., 1997), das Ende der myasthenen Krise als der Tag der Extubation. Alle Patienten (n= 15; 8 Frauen und 7 Männer) mussten dementsprechend intensivmedizinisch behandelt werden. 10 Patienten waren bereits im zuweisenden Krankenhaus intubiert worden, die übrigen 5 innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme in unsere Klinik. Die Entscheidung zur Intubation wurde für jeden Patienten individuell getroffen unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien: forcierte Vitalkapazität < 15 ml/kg KG, maximale inspiratorische Kraft < -20 cm H₂O, maximale expiratorische Kraft < 40 cm H₂O.

2.2 Klinische Daten

Zu jedem Patienten wurden die folgenden allgemeinen Informationen erfasst: Geschlecht, Körpergewicht und -größe, Alter bei Erstdiagnose MG bzw. MK, Dauer zwischen Erstdiagnose der MG und Beginn der MK, Anzahl der MK, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Intensivpflichtigkeit und der künstlichen Beatmung, Durchführung einer Tracheotomie oder perkutanen endoskopischen Gastrostomie

(PEG), Thymektomieanamnese mit Klassifikation (Tabelle 1), auslösende Ereignisse für die MK, Begleiterkrankungen, Zeitpunkte und Ergebnisse der Nachuntersuchungen. Zusätzlich wurden der MG Therapie Status (MG TS, Tabelle 2) und die MG klinische Klassifikation (MG KK, Tabelle 3) vor und 36 Monate nach der MK erhoben gemäß den Richtlinien der „Task Force of the Medical Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America“ (Jaretzki et al., 2000).

Tabelle 1: Thymomektomie Klassifikation (Jaretzki et al., 2000)

T-1: transzervikal	a) Intrakapsulär b) extrakapsulär
T-2: videoskopisch	a) einseitig b) zweiseitig
T-3: transsternal	a) standardmäßig b) ausgedehnt
T-4: transzervikal und transsternal	

Tabelle 2: MG TS, Therapie-Status

mit den für unsere Patienten relevanten Einteilungen (Jaretzki et al., 2000)

ZNT	Zustand nach Thymektomie (mit Resektionsverfahren, s.u.)
CH	Cholinesterase Hemmer
PR	Prednisolon
IM	Immunsuppression außer PR (AZA=Azathioprin, MMF=Mycophenolat, CP=Cyclophosphamid, PAC=Platinex, Adriamycin, CP)
IVIG	intravenöse Immunglobulingabe

Tabelle 3: MG KK, Klinische Klassifikation (Jaretzki et al., 2000)

Klasse I	Okuläre Myasthenie beschränkt auf äußere Augenmuskeln und ggf. Lidschluss
Klasse II	Leichtgradige generalisierte Myasthenie Mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen ggf. einschließlich der Augenmuskeln
II a	Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
II b	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur; geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

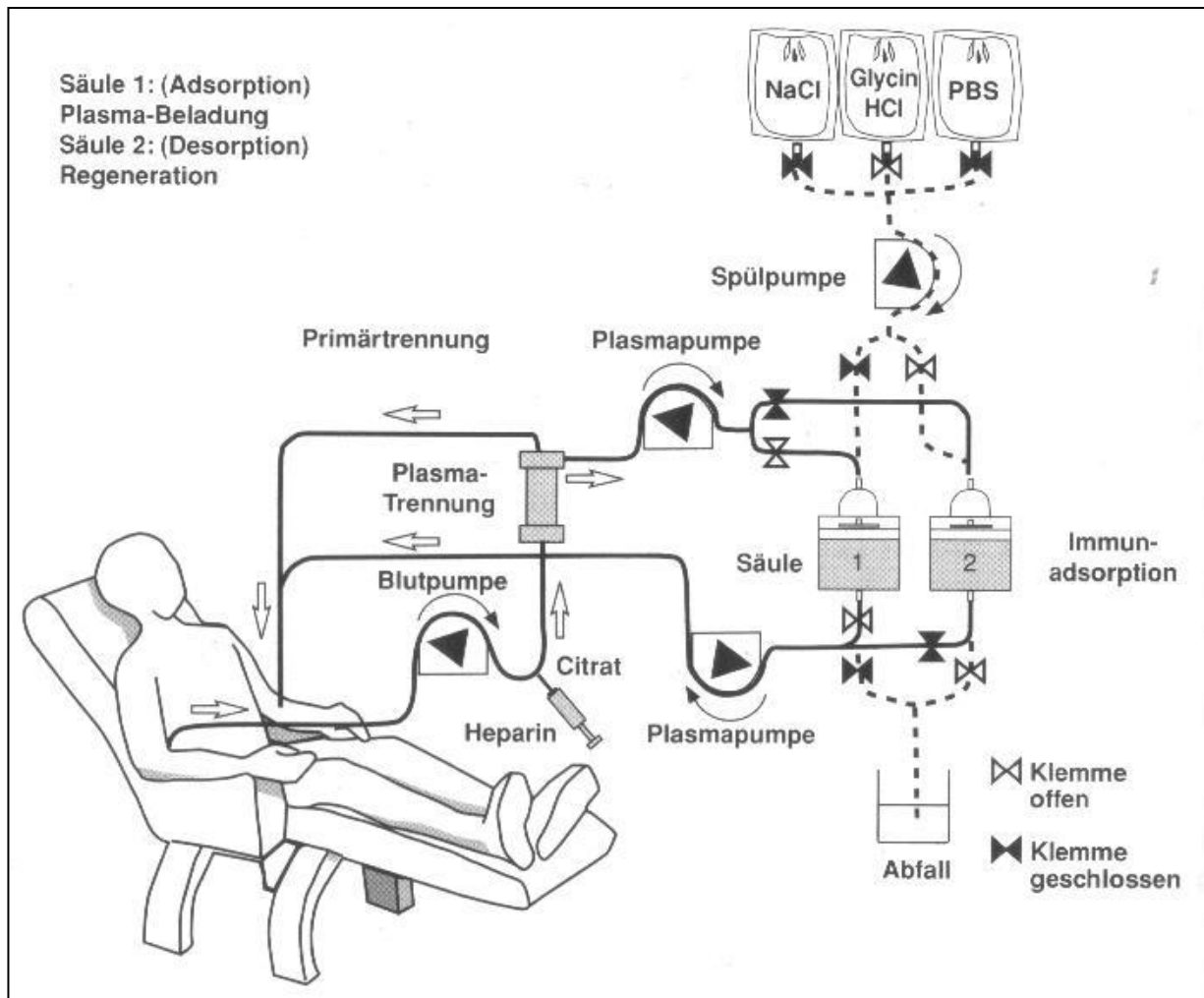
Klasse III	<i>Mäßiggradig generalisierte Myasthenie</i>
III a	Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
III b	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur; geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
Klasse IV	<i>Schwere generalisierte Myasthenie</i>
IV a	Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
IV b	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur; geringere oder gleichartige Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
Klasse V	<i>Intubationsbedürftigkeit</i> mit und ohne Beatmung, abgesehen von einer postoperativen Nachbehandlung. Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit entspricht der Klasse IV b

2.3 Immunadsorption

Die Immunadsorption (IA) wurde durchgeführt mit an Sepharose CL 4B (als Matrix) Fc-gekoppelten polyklonalen Schafantikörpern gegen humanes Immunglobulin (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Schweden) im Doppelsäulen System (Miltenyi Biotec GmbH, Therasorb Division, Bergisch Gladbach, Deutschland). Das Blut wurde venös an einem Arm des Patienten bei einer Flussrate von bis zu 70 ml/min entnommen und nach Prozessierung am kontralateralen Arm venös zurückgegeben (siehe Abbildung 2). Bei schlechten peripheren venösen Gefäßverhältnissen wurde ein zweilumiger zentralvenöser Katheter mit ausreichenden Flussraten verwendet. Die Antikoagulation erfolgte mit Zitrat-Dextrose Lösung (ACD-A, Baxter Healthcare Corp., Round Lake, IL, USA) kontinuierlich in einem Verhältnis von 1:20 bis 1:25 zum Blutfluss. Um eine Reaktion auf die Zitrat Lösung zu vermeiden, wurde eine 10%ige Lösung Kalziumglukonat in einer Dosierung von 1,84 – 2,76 mmol/h über den Rückflussschenkel dem Patienten zugeführt. Die Plasmaseparation erfolgte kontinuierlich mittels Zentrifugation über zwei Apherese Systeme. Das separierte Plasma passierte danach eine IA Säule (Cobe Spectra, Cobe Laboratories Inc., Lakewood, CO, USA; Autopheresis-C Therapeutic Plasma Systems, Baxter Healthcare Corp.).

Die Adsorptionskapazität der Säulen betrug 1,25 g für alle IgG Unterklassen. Bei jeder Adsorptionsbehandlung wurde das Plasmavolumen der Patienten 2,5 – 3 mal prozessiert.

Abb. 2: Flow Schema der Immunadsorption (Koll et al., 2000)



Im Doppelsäulensystem wird eine Säule stets regeneriert. Die Ablösung der gebundenen Antigene erfolgt durch vorübergehendes Absenken des pH-Wertes auf 2,8 mittels 0,2 molarem Glycin HCl.

Nach der Behandlung werden die Säulen mit einer Konservierungslösung (NaCl und PBS = Phosphat Buffer Solution) gefüllt und bei 2-8° C gelagert und sind somit wiederverwendbar.

2.4 Behandlung der myasthenen Krise

Alle Patienten wurden standardisiert bis zur Mobilisierung gemäß folgendem Schema behandelt:

- Tag 1 bis 5: Immunadsorption
- Tag 6 bis 7: Immunglobulin Substitution; 0,3-0,5 g/kg KG/d
- Tag 1 bis Remission: Cyclophosphamid (1-2 mg/kg KG/d) und Prednisolon (0,5-1 mg/kg KG/d)

Dieses Schema wurde für jeden Patienten bis zu dessen Extubation und Mobilisierung wiederholt. Bei einer Leukozytenzahl $< 3000/\mu\text{l}$ während der Behandlung wurde die Dosis Cyclophosphamid reduziert bzw. bei einer Leukozytenzahl $< 2000/\mu\text{l}$ abgesetzt. Die Entscheidung, ein anderes Immunsuppressivum einzusetzen, hing ab vom klinischen Zustand des Patienten, dem Anti-AChR-AK Titer, dem Bedarf an Steroiden und Cholinesteraseinhibitoren. Alternativ zu Cyclophosphamid kam Azathioprin (1-2 mg/kg KG/d) zum Einsatz. Im Falle einer Medikamentenunverträglichkeit wurde Methotrexat (10-25 mg/Woche) gegeben. Prednisolon wurde abhängig von den klinischen Symptomen in der geringst möglichen Dosierung verabreicht (5-7,5 mg/d). Remission wurde definiert als das „grundlegende oder vollständige Fehlen myasthener Symptome“. (Richman et al., 2003)

2.5 Neurologische und funktionelle Beurteilung

Die Patientenuntersuchungen fanden während der myasthenen Krise, bei Krankenhausentlassung sowie bei Nachsorge 3, 6, 12, 24 und 36 Monate nach MK statt. Der Status vor MK wurde als Mittelwert aus drei Voruntersuchungen erhoben, um Einflüsse der MK zu minimieren.

2.5.1 Schweregrad der Myasthenia gravis

Änderungen der Muskelkraft und neurologische Symptome wurden mit dem sogenannten MGFA severity score (Tabelle 4) erfasst, wie von der „Task Force of the Medical Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America“ beschrieben (Jaretzki et al., 2000). Dieser setzt sich zusammen als Summe aus 8 Unterpunkten, die jeweils einen Wert zwischen 0 und 3 haben: Kraft von Armen, Beinen und Kopf, Vitalkapazität, Ptose, Diplopie, Lidschluss sowie Kauen/Schlucken. Der Gesamtwert liegt zwischen 0 (keine Symptome) und 24 (schwerste Symptomatik).

Tabelle 4: MGFA severity score, klinische Bewertung (Jaretzki et al., 2000)

Grad / Test	Keine (0)	Leicht (1)	Mittel (2)	Schwer (3)
Armhalteversuch (90°, stehend)	>180 s	61-180 s	11-60 s	0-10 s
Beinhalteversuch (45°, liegend)	>45 s	31-45 s	6-30 s	0-5 s
Kopfhalteversuch (45°, liegend)	>90 s	31-90 s	6-30 s	0-5 s
Vitalkapazität (l) Frauen Männer	>3,0 l >4,0 l	>2,0-3,0 l >2,5-4,0 l	>1,2-2,0 l >1,5-2,5 l	<1,2 l <1,5 l
Ptose beim Blick nach oben	>60 s	11-60 s	1-10 s	spontan
Diplopie beim Blick zur Seite	>60 s	11-60 s	1-10 s	spontan
Gesichtsmuskulatur (Lidschluss)	normal kräftig	leichte Schwäche beim vollständigen Lidschluss	unvollständiger Lidschluss	kein mimischer Ausdruck
Kauen / Schlucken	normal	leichte Störung bei festen Speisen	nur Flüssigkeiten, z.T. Regurgitation	Magensonde

2.5.2 Lebensqualität

In vergleichbarer Weise wurden mit dem sogenannten MG ADL score (activity of daily living, Tabelle 5) die Alltagsaktivitäten und damit Lebensqualität beurteilt (Wolfe et al., 1999). Auch dieser setzt sich aus 8 Unterpunkten zusammen: Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmung, Zähneputzen/ Haare kämmen, Aufstehen aus Sitzposition, Diplopie, Ptose. Jeder Unterpunkt hat einen Wert zwischen 0 (keine Einschränkung) und 3 (schwerste Einschränkung), damit liegt der Gesamtwert des MG ADL score zwischen 0 und 24.

Tabelle 5: MG ADL score (activity of daily living), Beurteilung der Lebensqualität (Wolfe et al., 1999)

Grad / Test	0	1	2	3
Sprechen	normal	gelegentlich undeutliche oder nasale Sprache	dauerhaft undeutliche oder nasale Sprache, aber verständlich	schwer zu verstehende Sprache
Kauen	normal	Ermüdung bei festen Speisen	Ermüdung bei flüssigen Speisen	Magensonde
Schlucken	normal	seltene Erstickungsanfälle	regelmäßige Erstickungsanfälle	Magensonde
Atmung	normal	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	beatmungspflichtig
Fähigkeit, Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen	normal	mit Anstrengung aber ohne Erholungspausen	Erholungspausen notwendig	beides unmöglich
Fähigkeit, aus Sitzposition aufzustehen	normal	leicht eingeschränkt, gelegentlich mit Armunterstützung	eingeschränkt, immer mit Armunterstützung	schwerst eingeschränkt, hilfsbedürftig
Diplopie	keine	gelegentlich, aber nicht täglich	täglich, aber nicht dauerhaft	dauerhaft
Ptose	keine	gelegentlich, aber nicht täglich	täglich, aber nicht dauerhaft	dauerhaft

2.5.3 Allgemeinzustand

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten wurde der Karnofsky Index (Tabelle 6) herangezogen, der von 100% (keine Beschwerden) bis 0% (Tod) reicht (Karnofsky und Burchenal, 1950).

Tabelle 6: Karnofsky Index (Karnofsky und Burchenal, 1950)

100 %	normale Aktivität ohne Beschwerden, kein Krankheitsnachweis
90 %	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit
80 %	deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit
70 %	unfähig zu normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbständig
60 %	gelegentliche Hilfe erforderlich
50 %	ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40 %	überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30 %	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig
20 %	schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie
10 %	Moribund
0%	Tod

2.6 Extrakorporale Behandlung und Laborparameter

Bezüglich der Immunadsorption wurden folgende Parameter bestimmt: Plasmavolumen; prozessiertes Plasmavolumen je Immunadsorptionsbehandlung; Anzahl der Immunadsorptionsbehandlungen insgesamt und bis zur Extubation des Patienten.

Vor und nach jeder Behandlung erfolgte die Messung der Werte von: IgG, IgA und IgM; Albumin, C3, C4 und Fibrinogen im Routinelabor unserer Klinik.

Zur Autoimmundiagnostik wurden neben Anti-AChR AK außerdem die Konzentration von Autoantikörpern gegen quergestreifte (engl.: striational) Muskulatur (Anti-STR AK)

und der Titer von Autoantikörpern gegen MG Titin-30 (Anti-MGT30 AK) gemessen und zwar vor, während sowie 3, 6, 12, 24 und 36 Monate nach myasthener Krise.

Die Konzentrationsmessung der Anti-AChR AK im Patientenserum erfolgte mit einem ¹²⁵I-Radioimmunassay (ACHRAB Assay, DLD Diagnostica GmbH, Hamburg; Normwert <0,4 nmol/l). Die Anti-STR AK wurden mittels Immunfluoreszenz (Euroimmun, Lübeck; Normwert 1-<10), die Anti-MGT30 AK mit Hilfe eines ELISA bestimmt (DLD Diagnostica GmbH).

2.7 Nebenwirkungen

Behandlungsbezogene Nebenwirkungen infolge der Immunsuppression wurden folgendermaßen eingeteilt:

- 0 - keine Nebenwirkungen
- 1 - leichte Nebenwirkungen (Übelkeit, Haarausfall, Appetitverlust)
- 2 - schwere Nebenwirkungen (Fieber, Infektion, Pneumonie, Alopezie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
- 3 - Sepsis

Nebenwirkungen der extrakorporalen Therapie wie z.B. Hypotonie oder Hypästhesien infolge einer Ziträt-Reaktion auf die Antikoagulantien wurden für jede Immunadsorptionsbehandlung dokumentiert.

2.8 Statistische Methoden

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung, Median und Variationsbreite berechnet. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS Version 12.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) durchgeführt. Der Spearman Rang-Korrelationskoeffizient (r_s) und der Wilcoxon Test

wurden für nicht-normalverteilte Variablen, der t-Test für normalverteilte Variablen benutzt; ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Die Studienendpunkte (Dauer der künstlichen Beatmung, des Intensivstationsaufenthaltes und des Krankenhausaufenthaltes) wurden für jeden Patienten bestimmt. Die Daten wurden mit der Kaplan Meier Überlebenszeitkurve analysiert. Dabei wurde die mittlere Dauer jedes Endpunktes auf der Grundlage des zugehörigen 95% Konfidenzintervalls (95% KI) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Bei unserem Patientenkollektiv (8 Frauen und 7 Männer) betrug das mittlere Alter während der Erstdiagnose Myasthenia gravis $59,7 \pm 8,9$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung; Median 58 Jahre, Variationsbreite 36-74 Jahre); das mittlere Alter während der myasthenen Krise $60,0 \pm 8,9$ Jahre (Median 59 Jahre, Variationsbreite 37-76 Jahre). Das mittlere Zeitintervall zwischen Erstdiagnose MG und Beginn der MK dauerte $14,7 \pm 9,0$ Monate (Median 12 Monate, Variationsbreite 3-36 Monate).

Als auslösendes Ereignis der MK konnten bei zwei Patienten (Patient 5 und 6) respiratorische Infekte nachgewiesen werden. Andere typische auslösende Ereignisse, wie z.B. physischer Stress oder eine Medikamentenumstellung, wurden bei den übrigen 13 Patienten nicht gefunden. Der MG Therapie Status (MG TS) für jeden Patienten vor und 36 Monate nach MK wird in Tabelle 8 gezeigt; alle Patienten hatten auf verschiedene der MK vorausgegangene immunsuppressive Therapien unzureichend oder gar nicht angesprochen.

Begleiterkrankungen waren bei vier männlichen und einer weiblichen Patientin vorhanden: Insulin abhängiger Typ 2 Diabetes mellitus und Polymyalgia rheumatica (Patient 8), koronare Herzkrankheit (NYHA III, Patient 10), IgM Paraproteinämie (Patient 1), Thymuskarzinom (Patient 3), Adipositas per magna (BMI 35, Patient 13).

Lediglich Patient 3 (57 Jahre, Thymuskarzinom) und Patient 5 (48 Jahre, Thymom) sind 12 bzw. 18 Monate vor der MK thymektomiert worden. Patient 3 litt an einem Thymuskarzinom (Stadium IV a nach Masaoka et al., 1981) mit pleuraler und perikardialer Dissemination. Nach sechs Zyklen primärer Chemotherapie gemäß dem Platinex[®], Adriblastin[®], CP (PAC) Protokoll (Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) befand sich der Patient in Teilremission und wurde nach unserem Therapieschema behandelt.

Eine Tracheotomie und PEG Anlage wurde während der MK bei Patient 3, 5 und 13 durchgeführt. Zwei Monate nach MK konnte bei Patient 5 und 13 in klinisch stabilem Zustand sowohl auf das Tracheostoma als auch die PEG Sonde verzichtet werden.

Tabelle 7: Patientenübersicht – klinische Daten – Antikörper – Klassifikation der MG

ID	M/W	Alter MK (J.)	ED bis MK (Monate)	Anti-AChR	Anti-STR	Anti-MGT30	MG KK vor MK	MG KK nach MK	Nachuntersuchungen (Monate)
1	M	64	12	1,4	320	pos	IVa	IIa	70
2	M	65	12	16	n.m.	n.m.	IIIb	IIa	69
3	W	57	36	95	20	pos	IVb	IVb	48 †
4	W	72	12	1,7	n.m.	n.m.	IIIa	*	72
5	W	48	24	250	80	pos	IVb	IIb	39
6	W	36	9	89	n.m.	pos	IVa	IIa	72
7	W	67	12	121	n.m.	pos	IVb	IIb	56
8	M	74	24	8	n.m.	n.m.	IIIa	*	68
9	W	68	3	84	n.m.	n.m.	IVa	IIa	59
10	M	56	12	19	20	n.m.	IVb	IIIb	36 †
11	M	57	13	13	n.m.	n.m.	II	*	36
12	W	56	7	24	n.m.	n.m.	II	*	42
13	M	58	16	110	n.m.	n.m.	IIIb	*	36
14	W	62	19	55	20	n.m.	IVa	IIa	46
15	M	61	13	35	n.m.	n.m.	IVb	IIb	46

Legende:

ID – Patientenidentifikation

M/W – Geschlecht

Alter während der MK in Jahren

ED bis MK – Dauer zwischen Erstdiagnose und MK in Monaten

alle Antikörpermessungen während der MK :

- Anti-AChR – Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (nmol/l)
- Anti-MGT30 – Antikörper gegen Titin (Titer)
- Anti-STR – Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur (Titer)
- pos – positiv; n.m. – nicht messbar

MG KK – Klinische Klassifikation vor und 36 Monate nach MK:

- II – leichtgradige generalisierte Myasthenie; IIa – Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel; IIb – besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur
- III – mäßiggradige generalisierte Myasthenie; IIIa – Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel; IIIb – besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur
- IV – schwere generalisierte Myasthenie; IVa – Betonung der Extremitäten und/oder der Gliedergürtel; IVb – besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur
- * – keine Symptome der MG

Nachuntersuchungen – Zeitraum in Monaten

† – verstorben

Tabelle 8: Therapie Status vor und 36 Monate nach MK

ID	MG TS vor MK	MG TS nach MK
1	CH,PR,IVIG, IM (AZA)	CH
2	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH
3	CH,PR, IVIG, ZNT (T4), IM (AZA,PAC)	CH
4	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	
5	CH,PR, IVIG, ZNT (T3b), IM (AZA,CP, MMF)	CH, IM(MTX)
6	CH,PR, IVIG, IM (AZA, CP)	CH
7	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH, IM(AZA)
8	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH
9	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH
10	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH,PR
11	CH,PR, IVIG,IM (AZA,CP)	CH
12	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH
13	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH
14	CH,PR, IVIG, IM (AZA)	CH,PR, IM (AZA)
15	CH,PR, IVIG,IM (AZA)	CH,PR

Legende:

ZNT – Zustand nach Thymektomie (T4 – transcervikal und transsternal; T3b – transsternal, ausgedehnt)

CH – Cholinesterase Hemmer

PR – Prednisolon

IM – Immunsuppression außer PR (AZA = Azathioprin; MMF = Mycophenolat; CP = Cyclophosphamid; PAC = Platinex, Adriamycin, CP; MTX = Methotrexat)

IVIG – intravenöse Immunglobulingabe

3.2 Immunadsorption

Insgesamt wurden 517 IA (Apherese) Behandlungen durchgeführt mit durchschnittlich $34,5 \pm 27$ (Median 25, Variationsbreite 15-119) Behandlungen pro Patient (Tabelle 10). Leichte Nebenwirkungen, wie z.B. Hypotonie oder Hypästhesie infolge der Zitratreaktion oder auch allergische Reaktionen, traten bei weniger als 1% der Patienten während der Apherese Sitzungen auf. Bei keinem Patienten musste die Immunadsorption wegen Nebenwirkungen unterbrochen werden.

Ein mittleres Plasmavolumen von $6762,7 \pm 957,8$ ml (Median 6897 ml, Variationsbreite 3629-6991 ml) wurde pro Apherese Behandlung prozessiert. Dies führte zu einer durchschnittlichen Abnahme der Anti-AChR-AK Spiegel um 88 ± 16 % (Median 90 %, Variationsbreite 42-100 %). Die Reduktion der Antikörper korrelierte mit der Menge des prozessierten Plasmavolumens ($r_s = 0,296$; $P = 0,008$). Der Anti-AChR-AK Spiegel stieg innerhalb von 24 h nach Immunadsorption auf 73 ± 38 % (Median 65 %, Variationsbreite 1-100 %) des Wertes vor der jeweiligen Sitzung.

Die mittlere Abnahme der Immunglobuline während jeder Apherese betrug 636 mg/dl für IgG (Variationsbreite 510-672 mg/dl), 60 mg/dl für IgA (Variationsbreite 58-130 mg/dl) und 20 mg/dl für IgM (Variationsbreite 18-28 mg/dl). Die IgG Konzentrationen stiegen innerhalb von 24 h nach Apherese Behandlung auf 41 ± 19 % (Median 39 %, Variationsbreite 16-80 %) der Werte vor der Immunadsorptionstherapie. Die Anti-AChR-AK Spiegel stiegen fast doppelt so stark nach jeder Immunadsorption wie die IgG Spiegel an. Die Anzahl der Apherese Sitzungen korrelierte signifikant mit der Anti-AChR-AK Konzentration während der MK ($r_s = 0,623$; $P = 0,031$).

Die Fibrinogen und Albumin Spiegel nahmen um 5-10 % pro Apherese ab. Diese Abnahme entstand aufgrund der Verdünnung des Plasmas durch zittrathaltige und kristalloide Lösungen, die zur Antikoagulation bzw. Regeneration der Apherese Säulen benötigt wurden. Die Immunadsorptionsbehandlung wurde dadurch nicht eingeschränkt. Hinsichtlich der Komplementreaktion nahmen die C3 Spiegel um 6-12 % und die C4 Spiegel um 38-49 % je Sitzung ab.

3.3 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen während der extrakorporalen Behandlung, wie periphere und orale Parästhesien, traten bei weniger als 1 % der Patienten auf. Die Parästhesien ließen sich problemlos mit Calciumgluconat behandeln und erforderten keine Unterbrechung der Apherese Sitzungen.

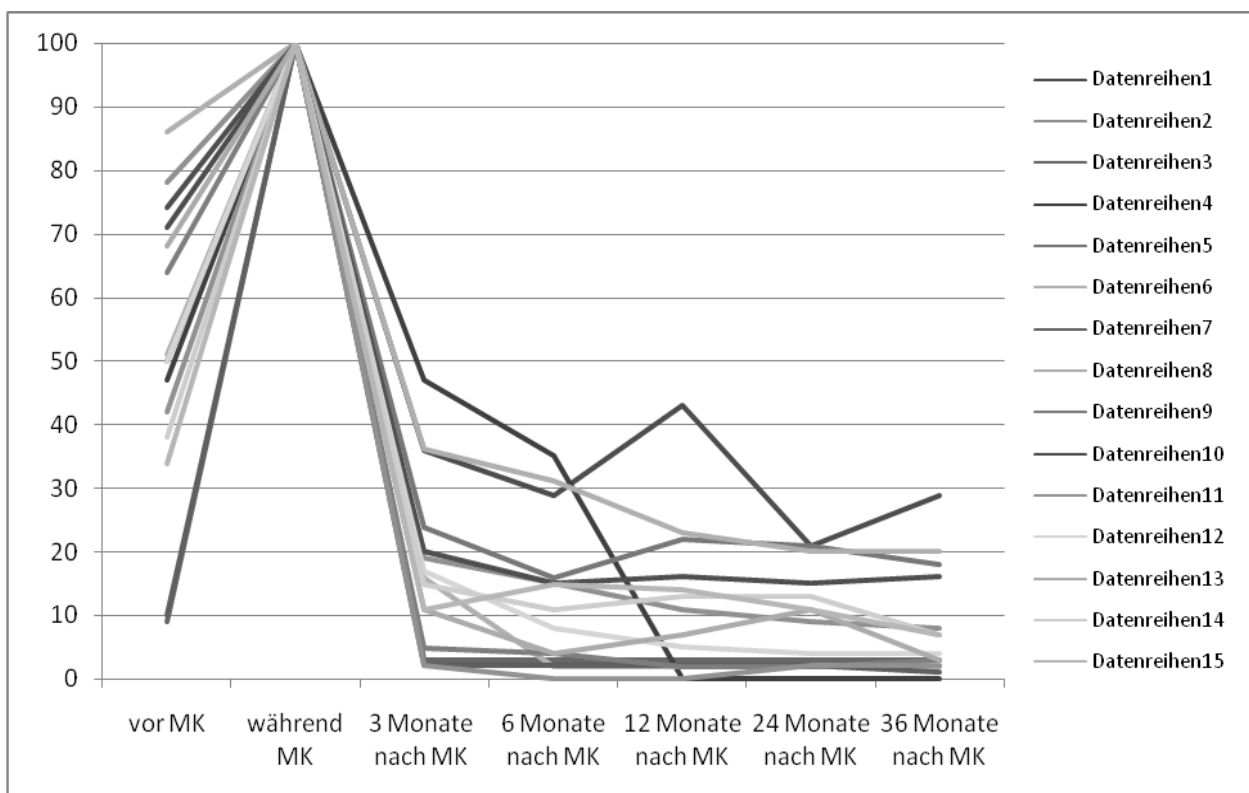
Nebenwirkungen infolge der Immunsuppression traten bei mehreren Patienten auf. Leichte Nebenwirkungen (Grad 1) wurden bei zwei Patienten gesehen (Übelkeit, n=1; leichter Haarausfall, n=1), führten aber zu keiner Unterbrechung der Therapie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 2) wurden bei 12 Patienten beobachtet (Fieber, n=9; Infektionen, n=7; Pneumonie, n=8). Bei diesen Patienten wurde die Apherese Behandlung unterbrochen bis sich die Entzündungsparameter wieder im Normbereich befanden. Infektionen wurden mit Antibiotika und zusätzlich intravenösen Immunglobulinen therapiert. Septische Komplikationen (Grad 3) traten nicht auf.

3.4 Antikörper

Anti-AChR-AK wurden bei allen Patienten nachgewiesen. Der Median der Antikörper Konzentration betrug 12,06 nmol/l, Variationsbreite 0,8-125 nmol/l (Mittelwert $28,9 \pm 34,9$ nmol/l) vor der MK, mit einem signifikanten Anstieg ($P = 0,002$) bis zu einem Median von 45 nmol/l, Variationsbreite 1,4-250 nmol/l (Mittelwert $65,7 \pm 67$ nmol/l) während der MK, und einer signifikanten Abnahme ($P = 0,002$) bis zu einem Median von 1,90 nmol/l, Variationsbreite 0-45 nmol/l (Mittelwert $4,9 \pm 11,56$ nmol/l) 36 Monate nach der MK. Der Verlauf der Anti-AChR-AK Konzentrationen eines jeden Patienten ist in Tabelle 9 dargestellt. Abbildung 3 zeigt deren prozentualen Verlauf bezogen auf den jeweiligen Wert während der MK.

Tabelle 9: Individueller Verlauf der Anti-AChR-AK in nmol/l

ID	vor MK	während MK	3 Monate nach MK	6 Monate nach MK	12 Monate nach MK	24 Monate nach MK	36 Monate nach MK
1	1	1,4	0,5	0,4	0,6	0,3	0,4
2	12,5	16	3	2,4	1,8	1,4	1,2
3	8,6	95	2,7	2,7	3	3,2	2,9
4	0,8	1,7	0,8	0,6	0	0	0
5	125	250	59	39	55	52	45
6	45	89	14	2	1,8	1,8	1,7
7	12,5	121	2	2	2	2	1,8
8	6,9	8	2,9	2,5	1,8	1,6	1,6
9	54	84	4	3,2	1,8	2	2,1
10	14	19	3,9	2,8	3	2,8	3
11	5,4	13	0,3	0	0	0,3	0,3
12	12	24	4	2	1,3	0,9	0,9
13	75	110	12	4	8	12	3
14	21	55	8	5,8	7,3	7,4	3,9
15	12	35	4	5,2	4,9	3,9	2,4

Abb. 3: AK-Verlauf in % des AK-Spiegels während der MK

Anti-MGT30-AK konnten anfangs bei 5 Patienten (Patienten 1, 3, 5, 6, 7) nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten (Patient 3 und 7) waren diese Antikörper auch noch während der Langzeitkontrollen vorhanden. Bei Patient 3, der an einem metastasierendem Thymuskarzinom litt, waren die Anti-MGT30-AK einem paraneoplastischen Syndrom zuzuordnen. Bei den übrigen drei Patienten waren diese Antikörper nicht mehr nachweisbar nach 6 (Patient 1), 12 (Patient 6) bzw. 24 (Patient 5) Monaten nach der MK.

Anti-STR-AK wurden bei 5 Patienten (Patient 1, 3, 5, 10, 14) nachgewiesen. Der Median vor der MK betrug 25,0 (Variationsbreite 0-160), während der MK 36,7 (Variationsbreite 0-320) und 36 Monate nach der MK 5,0 (Variationsbreite 0-20). Die Titer der Anti-STR-AK stiegen bei drei Patienten (Patient 1, 5, 10) während der MK an. Bei Patient 3 wurden diese Antikörper 6 Monate vor und während der MK nachgewiesen, verschwanden aber 3 Monate nach der MK.

3.5 Krankenhausaufenthalt

Die einzelnen patientenbezogenen Daten sind der Tabelle 10 zu entnehmen. Der Median der Dauer der künstlichen Beatmung betrug 8 Tage, Variationsbreite 4-50 Tage (Mittelwert $12,3 \pm 12,4$ Tage). Der Median des Aufenthaltes auf der Intensivstation war 12,0 Tage, Variationsbreite 5-95 Tage (Mittelwert $18,6 \pm 22,3$ Tage). Der Median des Krankenhausaufenthaltes betrug 35 Tage, Variationsbreite 23-169 Tage (Mittelwert $48,9 \pm 38,6$ Tage). Bei unseren Patienten korrelierte der Anti-AChR-AK Titer mit der Dauer der künstlichen Beatmung ($r_s = 0,591$; $P = 0,043$) und der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation ($r_s = 0,738$; $P = 0,006$).

Tabelle 10: Klinische Daten, Liegezeiten, Medikamente

ID	Anzahl IA/ Wochen	KH (Tage)	Beatmung (Tage)	ITS (Tage)	IVIG (g) während MK	CP (mg/d)/ PR (mg/d) während MK
1	25/5	35	7	10	6x60	150/70
2	22/4	28	5	15	5x60	150/80
3	34/6	46	4	16	7x60	100/60
4	69/13	96	32	36	14x60	100/50
5	119/23	169	50	95	24x60	150/60
6	43/7	63	8	12	8x60	100/60
7	16/3	26	12	14	4x60	100/70
8	26/5	38	10	8	6x60	150/80
9	15/3	23	7	8	3x60	50/50
10	43/8	61	14	17	9x60	150/100
11	23/4	32	8	12	5x60	150/80
12	21/4	29	9	12	5x60	100/70
13	27/5	38	8	10	6x60	150/100
14	19/3	25	7	9	4x60	100/60
15	15/3	24	4	5	3x60	100/80
Median (VB)	25/5 (15-119/2-23)	35 (23-169)	8 (4-50)	12 (5-95)	5x60 (3-24x60)	120/70 (50-150/50-100)
MW (±SD)	34.5/6.4 (27/5.3)	48.9 (38.6)	12.3 (12.4)	18.6 (22.3)	7.2x60 (5.4x60)	120/71 (31.6/15.5)

Legende:

IA – Immunadsorption

KH – Krankenhausaufenthalt

ITS – Intensivstationsaufenthalt

IVIG – intravenöse Immunglobuline

CP – Cyclophosphamid

PR – Prednisolon

VB – Variationsbreite

MW – Mittelwert

SD – Standardabweichung

3.6 Klinischer Outcome

3.6.1 Neurologische Beurteilung

Die Ergebnisse des MGFA severity score, MG ADL score und des Karnofsky Index für die gesamte Patientengruppe vor, während und nach MK werden in Tabelle 11 dargestellt. Verbesserungen im MG Therapie Status sind in Tabelle 8 ersichtlich.

Während der Nachuntersuchungen konnte bei neun Patienten die Medikation mit Prednisolon und anderen Immunsuppressiva abgesetzt werden. Ein Patient (Patient 4) erreichte eine vollständige Remission 48 Monate nach MK und benötigte keine weitere medikamentöse Behandlung während der Nachuntersuchungen bis 72 Monate nach MK. Bei diesem Patienten waren auch keine Anti-AChR-AK mehr nachweisbar. Drei Patienten (Patient 7, 14, 15), die vor der MK erfolglos mit Azathioprin therapiert worden waren, sprachen nach unserer Behandlung wieder auf dieses Medikament an. Bei Patient 5 wurde die immunsuppressive Medikation wegen Unverträglichkeit gegenüber Azathioprin auf niedrig dosiertes Methotrexat (15 mg/Woche) umgestellt. Bei zwei anderen Patienten wurde ein stabiler klinischer Zustand erhalten mit einer niedrig dosierten Kortikoidtherapie (Prednisolon 7,5-10 mg/Tag).

Die MG Klinische Klassifikation verbesserte sich bei allen Patienten außer Patient 3, der an einem Thymuskarzinom mit Metastasierung in die Wirbelkörper litt. Bei diesem kam es auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgrund der Tumorbehandlung nach PAC Protokoll. Außerdem gestaltete sich hier die Einstufung der Muskelschwäche insofern problematisch, als dass unklar blieb, ob diese der MG oder dem fortschreitenden Thymuskarzinom zuzuordnen sei. Diese Patientin starb an den Folgen des Karzinoms 48 Monate nach unserer Behandlung.

Bei vier Patienten (Patient 8, 11, 12, 13) konnten unter niedrig dosierter Therapie mit Cholinesterase Inhibitoren (< 120 mg/Tag) keine klinischen Symptome der MG mehr festgestellt werden, obwohl Anti-AChR-AK noch nachweisbar waren. Diese Patienten erreichten eine Remission gemäß der Definition von Richman (Richman et al., 2003).

Tabelle 11: Verlauf der Beurteilungsskalen für das gesamte Kollektiv, Median mit Variationsbreite

Score	vor MK	während MK	Entlassung	36 Monate nach MK
MGFA severity score	13.5 (6-20)	24 (18-24)	6 (3-11) Δ 7 (0-13)*	2 (0-11) Δ 10 (4-14) *
MG ADL	13.5 (8-21)	24 (20-24)	5 (2-15) Δ 6.5 (0-10) *	2.5 (0-15) Δ 9.5 (6-14) *
Karnofsky Index	50 (30-70)	10 (0-10)	75 (50-80) Δ 18.3(10-30) *	80 (50-100) Δ 30 (20-40)

Legende: * $p \leq 0.003$; Δ = Differenz zum Wert vor der MK

3.6.2 Nachuntersuchungen

Die mittlere Nachsorgedauer betrug $4,4 \pm 1,2$ Jahre (Median 4 Jahre, Variationsbreite 2-6 Jahre). Bei Patient 5 und 13 konnte aufgrund des guten klinischen Zustandes 2 Monate nach MK auf die Trachealkanüle und die PEG verzichtet werden. Während der Nachuntersuchungen starben zwei Patienten. Patient 3 erlag wie bereits erwähnt den Folgen des Thymuskarzinoms, Patient 10 einem Herzinfarkt, der nicht mit unserer Behandlung in Zusammenhang gebracht werden konnte. Alle anderen Patienten befanden sich bis zum Ende unserer Studie im November 2005 in einem klinisch stabilen Zustand ohne weitere MK.

4 Diskussion

4.1 Klinischer Outcome

Die Überlebensrate der Patienten mit myasthener Krise hat sich seit Einführung der Plasmapherese deutlich verbessert (Mahalati et al., 1999). Allerdings leidet gut die Hälfte der Patienten, die eine MK überlebt haben, an einem solchen Verlust ihrer Muskelkraft, dass sie entweder zu Hause oder in Heimen auf pflegerische Hilfe angewiesen sind (Thomas et al., 1997; Richman und Agius, 2003).

Bei 14 von 15 Patienten mit MK, die nach unserem multimodalem Konzept behandelt wurden, zeigte sich eine eindrucksvolle Verbesserung der neurologischen Funktion um mehr als 70 % verglichen mit dem klinischen Zustand vor der MK. Lediglich zwei Patienten zeigten nach der MK eine mäßiggradige bzw. schwer generalisierte Myasthenie, alle anderen allenfalls eine leichtgradige bzw. überhaupt keine myasthene Symptomatik mehr (siehe Tabelle 7, MG KK). Dieser Erfolg ist zumindest teilweise der kurzen Dauer der Beatmungspflichtigkeit zu verdanken.

Thomas et al. zeigten in einer vergleichbaren größeren Studie (53 Patienten) mit nahezu gleichem Durchschnittsalter des Patientenkollektivs (55 Jahre), dass das Ausmaß der funktionellen Einschränkungen und die Mortalität nach MK größer sind bei einer längeren Dauer der künstlichen Beatmung während der MK. Dies galt insbesondere für Patienten, die älter als 50 Jahre waren (Thomas et al., 1997). In dieser früheren Studie erfolgte am 7. Tag des Krankenhausaufenthaltes bei nur etwa 25 % der Patienten mit MK die Extubation, am 13. Tag 50 % und erst am 31. Tag nach Aufnahme ins Krankenhaus 75 % (Thomas et al., 1997). Bei unserem Patientenkollektiv hingegen war die Dauer der medianen Beatmung mit 8 Tagen tendenziell besser.

In der Literatur werden für die mittlere Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation wegen MK 11-14 Tage, für die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes 17-35 Tage angegeben (Lacomis, 2005). Dies ist vergleichbar mit unserem Kollektiv, welches im Median 12 Tage auf Intensivstation und 35 Tage insgesamt stationär im Krankenhaus aufwies.

Obwohl lebensbedrohliche Verläufe während der MK heutzutage sehr selten sind, kommen sie doch vor allem infolge pulmonaler und kardialer Komplikationen vor

(Lacomis, 2005). Sowohl die kurze Dauer zwischen Erstdiagnose der MG und dem Eintreten der MK von durchschnittlich 14,7 Monaten in unserem Kollektiv gegenüber 37,1 Monaten in anderen Studien (Berrousot et al., 1997) als auch die große Zahl vorhergehender erfolgloser Behandlungsversuche (siehe Tabelle 8, MG TS) bei unseren Patienten mag für eine aggressivere Verlaufsform der MG in diesem Kollektiv sprechen. Dennoch gab es bei diesen Patienten keine tödliche Komplikation während der MK und in der Folge keine weiteren MK im Zeitraum der Nachuntersuchungen. Vielmehr stabilisierte sich nach unserer Behandlung das klinische Bild bei der Mehrzahl der Patienten (n = 9) soweit, dass für die anschließende medikamentöse Therapie keinerlei Immunsuppressiva sondern lediglich Cholinesteraseinhibitoren notwendig waren (siehe Tabelle 8, MG TS). Ein Patient erreichte eine vollständige Remission ohne jegliche weitere Medikation und vier weitere Patienten hatten keinerlei Symptome der MG unter niedrig dosierter Gabe von Cholinesteraseinhibitoren (< 120 mg), was von Richman et al. als ebenfalls komplette Remission gewertet wird.

Bemerkenswerterweise zeigen die Medikamente, auf welche die Patienten vor der MK offenbar therapierefraktär waren, nach unserem Behandlungsregime wieder ihre Wirkung. Thomas et al. berichten, dass nach unterschiedlichen Behandlungskonzepten 47 % der eine MK überlebenden Patienten pflegebedürftig waren und 37 % dieser Patienten eine weitere MK erlitten (Thomas et al., 1997). In unserem Kollektiv gab es, wie bereits oben erwähnt, keine Todesfälle während der MK und keine weiteren MK während der Nachuntersuchungen.

Eine häufige Nebenwirkung der Immunsuppression während der Behandlung der MK sind Infektionen. Thomas et al. berichten über Fieber bei 69 % und Pneumonie bei 51 % der Patienten mit MK (Thomas et al., 1997). In unserem Kollektiv hatten 60 % der Patienten Fieber, Pneumonien traten bei 53 % auf. Damit ist die Infektionsrate auch mit unserem Behandlungskonzept vergleichbar.

Eine frühzeitige Gabe von Antibiotika in Anbetracht der bestehenden Immunsuppression sollte stets im jeweiligen Einzelfall vor dem Hintergrund krankenhausspezifischer Problemkeime und möglicher Resistenzentwicklungen entschieden werden.

4.2 Antikörper

Während hochdosierter Therapie mit Cyclophosphamid (Drachman et al., 2003), Plasmapherese (Weinstein, 2000) und Plasmaaustausch (Mahalati et al., 1999) sowie Immunadsorption mit verschiedenen Adsorbentien wie Tryptophan und Protein A (Haas et al., 2002; Benny et al., 1999; Grob et al., 1995) war die Verminderung der Antikörpermenge entscheidend für den Behandlungserfolg.

Obwohl die Antikörperspiegel bei allen unseren Patienten während der Therapie deutlich abnahmen, verschwanden die Anti-AChR-AK bei nur einem Patienten vollständig. Während in früheren Untersuchungen eine Korrelation zwischen Antikörper-Titer und klinischem Zustand festgestellt wurde (Dau et al., 1977; Besinger et al., 1983), ist in jüngerer Zeit eine Diskrepanz zwischen Symptomatik der MG und Höhe der Antikörperspiegel beschrieben worden (Shibuya et al., 1994; Haas et al., 2002). Offenbar hängen nicht die absoluten Anti-AChR-AK Titer sondern deren relative Veränderungen mit der Schwere der MG zusammen (Benny et al., 1999), was sich in unserer Untersuchung anhand des prozentualen Verlaufes der AK-Spiegel bestätigt (Abb. 3).

Allerdings spiegeln die beobachteten klinischen Verbesserungen nicht nur eine Reduktion der Antikörpermenge wieder sondern möglicherweise auch eine Veränderung der Antikörper hin zu anderen immunologischen Epitopen. Dieses Phänomen wurde als „Epitope spreading“ beschrieben (Richman und Agius, 2003). Die Immunantwort weitet sich hierbei von der ursprünglichen main immunologic region (MIR) auf andere Bereiche desselben Antigens oder auch auf benachbarte Antigene aus.

Bei MG befindet sich die MIR auf der α -Untereinheit des AChR. Im Tierversuch bei experimenteller autoimmuner MG (EAMG) bildeten sich nach Immunisierung gegen ein Peptid jener α -Untereinheit auch Antikörper gegen die β - und γ -Untereinheiten des AChR. Neben diesem intramolekularen Epitope spreading gibt es aber auch Hinweise auf ein intermolekulares Epitope spreading.

So finden sich bei Patienten mit MG neben den Anti-AChR-AK auch Antikörper gegen Titin, ein großes Protein an den Sarkomeren von Skelett- und Herzmuskulatur. Die MIR des Titins wird als Myasthenia gravis Titin-30 (MGT30) bezeichnet.

Weiterhin gibt es AK gegen die quergestreifte Muskulatur, sogenannte Anti-STR-AK, die bei ca. 30 % der MG Patienten vorkommen, insbesondere im Zusammenhang mit Thymomen oder später Erstmanifestation der MG (Romi et al., 2005).

Bei allen unseren Patienten waren Anti-AChR-AK nachweisbar. Desweiteren gab es Anti-MGT30-AK und Anti-STR-AK bei Patienten mit einer schwereren Verlaufsform der MG (Grad 4-5), was wie beschrieben für eine Ausweitung der Autoimmunantwort auf andere Ziele als nur den AChR spricht.

Patienten ohne Nachweis von Anti-AChR-AK, also mit einer seronegativen MG, wie sie bei 10-20 % aller MG Patienten vorkommt, traten in unserem Kollektiv nicht auf.

4.3 Extrakorporale Verfahren

In den meisten bisherigen Studien zur Effizienz der IA bei MG oder MK kamen synthetische Adsorber wie Tryptophan (Shibuya et al., 1994; Grob et al., 1995) oder Protein A (Benny et al., 1999; Haas et al., 2002) zum Einsatz. Mit Tryptophan beschichtete Systeme weisen die geringste Effizienz bei der Adsorption auf und sind nicht regenerierbar. Protein A kann zwar wiederverwendet werden, zeichnet sich aber bei der Adsorption durch eine Lücke bei der IgG Unterklasse IgG₃ aus. Der in dieser Untersuchung verwendete Adsorber aus antihumanem-IgG zeigt die höchste Effektivität für alle IgG Unterklassen und ist ebenfalls regenerierbar, allerdings das kostenintensivste der hier aufgeführten Verfahren (Koll et al., 2000).

Da bei Patienten mit MG als pathogene Antikörper die Unterklassen IgG₁ und IgG₃ gefunden wurden (Rodgaard et al., 1987), stellt sich die Frage, welche die effizienteste Adsorptionstechnologie für die extrakorporale Behandlung der Patienten mit MK sei. Ein antihumaner-IgG Adsorber müsste erwartungsgemäß die beste Wahl sein, da er im Gegensatz zu Tryptophan oder Protein A, die wie erwähnt IgG₃ schlechter binden, alle IgG Unterklassen in gleicher Weise gut adsorbiert (Staudt et al., 2002).

Extrakorporale Behandlung mit einem antihumanen-IgG Adsorber wird sehr gut vertragen (Koll et al., 2000) verglichen mit anderen Systemen wie beispielsweise Tryptophan beschichtete Säulen, welche Nebenwirkungen bei 69 % der Patienten

verursachten und deren kurzfristige klinische Verbesserungen nicht länger als 2 Monate anhielten (Grob et al., 1995).

Die Nebenwirkungen der Apherese Behandlungen entstehen hauptsächlich durch eine verstärkte Aktivierung des Komplementsystems und Stimulation sowohl des adaptiven als auch des angeborenen Immunsystems während der Zeit, in der das Blut in Kontakt mit dem extrakorporalen System steht (Koll et al., 2000). Diese unspezifischen Reaktionen können unter anderem die Behandlungskapazität des Adsorbers begrenzen (Benny et al., 1999).

Behandlungsstudien zur Verbesserung der Apherese Verfahren, die mit spezifischen Antigenen beschichtete Säulen benutzen, um eine spezifischere Antikörperentfernung zu erreichen, wären daher von großem Interesse (Miayahara et al., 1998; Psaridi-Linardaki et al., 2005). Es muss jedoch in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass es im Rahmen des Epitope spreading, das auch während der Behandlung auftreten kann, zu neuer Spezifität der Autoantikörper kommen könnte, sodass mitunter die spezifischen Adsorbersäulen ihre Bindungskapazität zu dem pathogenen AK verlieren würden.

Die Effektivität der Plasmapherese bei der Behandlung der MK liegt vermutlich an der zusätzlichen Entfernung anderer humoraler Faktoren als IgG, die möglicherweise mit für diese Erkrankung verantwortlich sind (Batocchi et al., 2000; Edwards et al., 2004). In unserer Studie erwies sich die spezifische Entfernung von IgG mit Hilfe der Immunadsorption als hoch effektiv. Somit scheint die klinische Relevanz anderer humoraler Faktoren als IgG bei MK vernachlässigbar.

Darüber hinaus erlaubt unser Behandlungskonzept eine längerfristige und intensivere extrakorporale Therapie, da die unspezifische Entfernung von Plasmaproteinen und die Verdünnung des Plasmas entfallen, die die Plasmapherese typischerweise limitieren. Haas et al. wendeten die IA in ihrer Studie problemlos über einen Zeitraum von 16 bis hin zu 59 Monaten an (Haas et al., 2002).

Aufgrund der unveränderten Plasmaproteine wird die begleitende medikamentöse Therapie durch die IA vereinfacht.

Dennoch sollte unser aufwändiges Behandlungskonzept Patienten mit MK vorbehalten bleiben, da die effiziente Entfernung der Autoantikörper aus dem Patientenplasma in Kombination mit der Gabe von Immunsuppressiva und Cholinesteraseinhibitoren zu

einer cholinergen Krise führen kann (Mahalati et al., 1999). Daher wurde während der Behandlung nach unserem Konzept die Medikation mit Cholinesteraseinhibitoren angepasst oder auch zeitweise pausiert. Das Absetzen dieses Medikamentes während der MK wird von einigen Autoren heutzutage empfohlen (Jani-Acsadi und Lisak, 2007).

4.4 Immunsuppressiva

Die kurzfristige Effektivität extrakorporaler Therapieverfahren wie Plasmapherese oder IA bei schwerer MG bzw. MK ist unbestritten (Grob et al., 1995; Gajdos et al., 1997). Nach 4 bis 10 Wochen kommt es allerdings wieder zu einer Verschlechterung der Symptomatik (Baticchi et al., 2000). Daher wird im Sinne nachhaltigerer Behandlungserfolge die extrakorporale Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten kombiniert (Shibuya et al., 1994; Morosetti et al., 1998; Haas et al., 2002). Hierbei stehen Glukokortikoide (Prednisolon) und Azathioprin im Vordergrund. Azathioprin allein führt nach 3 bis 5 Monaten zu einer Verminderung des AK Titers um 50 % (Mertens et al., 1981), was mit der schnellen Wirksamkeit der extrakorporalen Verfahren nicht zu vergleichen ist.

Cyclophosphamid (CP) ist eine alkylierende Substanz, unterdrückt die B-Zell Funktion und kommt als Reservemedikament bei MG zum Einsatz (Spring und Spies, 2001). Es wurde bereits 1981 allein bzw. in Kombination mit Prednison erfolgreich bei 42 Patienten mit moderater MG eingesetzt; dabei betrug die Gesamtdosis CP 7,6 bis 130 mg (Perez et al., 1981). De Feo et al. behandelten 23 MG Patienten mit CP Pulstherapie (Startdosis 500 mg/m² Körperoberfläche pro Monat) versus Placebo. Sie konnten nach 12 Monaten eine signifikante Reduktion der Steroiddosis nachweisen (De Feo et al., 2002). Bei 3 Patienten mit therapierefraktärer MG kam CP in einer hohen Dosierung von 50 mg/kg KG über 4 Tage ebenfalls erfolgreich zum Einsatz (Drachman et al., 2003).

In unserem Behandlungskonzept wurde CP vergleichsweise niedrig dosiert mit 1-2 mg/kg KG pro Tag, womit das Risiko möglicher Nebenwirkungen sinkt. Über die Kombination von Cyclophosphamid mit IA bei MG liegen bisher keine Studien vor.

4.5 Immunmodulation

Ein immunmodulatorischer Effekt unseres Behandlungskonzepts zeigt unter anderem darin, dass fünf unserer Patienten, die in den Monaten vor der MK therapierefraktär gegenüber Immunsuppressiva waren, nach der MK wieder gut auf Kortikosteroide, Azathioprin oder Methotrexat ansprachen.

Haas et al. postulieren für ihr Kollektiv, welches längerfristig mit IA behandelt wurde, die Entwicklung einer zumindest partiellen Immuntoleranz (Haas et al., 2002). Drachman et al. berichten über drei therapierefraktäre Patienten mit MG, die erfolgreich mit hochdosierter Gabe von Cyclophosphamid (50 mg/kg KG/d über 4 Tage) behandelt wurden, und bezeichnen dieses Konzept als „Reboot“ des Immunsystems (Drachman et al., 2003).

In diesem Zusammenhang mit einer möglichen Induktion einer Immuntoleranz muss auf einen wichtigen Unterschied unseres multimodalen Behandlungskonzepts bei MK im Vergleich mit dem modifizierten Bonn Malmö Protokoll (MBMP) bei erworbener Hämophilie hingewiesen werden (Zeitler et al., 2005). Beim MBMP wird außer den drei Behandlungsschritten IA, IVIG und IM zusätzlich hochdosiert Faktor VIII gegeben, also das Antigen, gegen welches die Autoimmunantwort gerichtet ist. Aufgrund der Lokalisation des Antigens bei MG, dem AChR in einem immunologisch privilegierten Kompartiment, der neuromuskulären Endplatte, ist eine Substitution des Antigens nicht möglich.

Dennoch scheint die endogene Antigenbiosynthese bei gleichzeitiger effektiver AK Depletion eine für die Immunmodulation ausreichende Antigenrecovery zu erreichen.

4.6 Kosten

Immunadsorption und die Gabe von Immunglobulinen sind kostenintensiv, d.h. das Kosten-Nutzen Verhältnis muss stets abgewogen werden. Die hohen Kosten zu Beginn der Therapie könnten aber durchaus über die Zeit durch die nachhaltige klinische Verbesserung der Patienten wieder ausgeglichen werden.

So entstehen z.B. durch eine vergleichsweise kurze Beatmungsdauer während der MK, nach Remission reduzierte Pflegebedürftigkeit der MG Patienten und eine mögliche Wiedereingliederung in die Erwerbstätigkeit weniger Kosten, die sozioökonomisch relevant sind.

Außerdem können die mit antihumanem IgG beschichteten Adsorbersäulen für eine erneute Behandlung wieder aufbereitet werden, falls dies bei einer klinischen Verschlechterung der Patienten notwendig würde (Koll et al., 2000).

Die höhere Lebensqualität der betroffenen Patienten durch geringere funktionelle Einschränkungen und damit größere Unabhängigkeit kann sicherlich nicht ausschließlich unter finanziellen Gesichtspunkten betrachtet werden.

5 Zusammenfassung

Prospektive randomisierte kontrollierte Studien über den Vergleich verschiedener Behandlungskonzepte für MK sind ausgesprochen selten (Jane-Acsadi und Lisak, 2007). Ebenso gibt es keine standardisierten Richtlinien für die Behandlung der MK.

In der vorgelegten Fallstudie wurden alle 15 Patienten, die trotz umfangreicher Vorbehandlung eine MK erlitten, nach einem einheitlichen multimodalen Therapiekonzept, mit der Immunadsorption als zentralem Element, bis zur ihrer Mobilisation mit sich wiederholenden, kontinuierlichen 7 Tage Zyklen behandelt: Tag 1 bis 5 Immunadsorption; Tag 6 bis 7 Immunglobulin Substitution (0,3-0,5 g/kg KG/d); Tag 1 bis Remission Cyclophosphamid (1-2 mg/kg KG/d) und Prednisolon (0,5-1 mg/kg KG/d).

Die Patienten waren im Median 8 Tage beatmet, 12 Tage auf Intensivstation und 35 Tage stationär im Krankenhaus. Funktionelle Verbesserungen verglichen mit dem Zustand vor der MK wurden bei 14 von 15 Patienten erreicht. Der MGFA severity score verbesserte sich im Mittel um 10 Punkte, der MG ADL um 9,8 Punkte und der Karnofsky Index um 29 Punkte bei 14 von 15 Patienten 36 Monate nach MK. Während der Nachuntersuchungen, welche durchschnittlich 4,4 Jahre dauerten, waren diese Verbesserungen stabil und es traten keine weiteren MK auf. Es gab keine Todesfälle aufgrund der MK.

Fünf unserer Patienten, die in den Monaten vor der MK therapierefraktär gegenüber Immunsuppressiva waren, sprachen nach unserer Behandlung wieder gut auf Kortikosteroide, Azathioprin oder Methotrexat an. Neun Patienten wurden nach der MK lediglich mit Cholinesterase Hemmern behandelt, ein Patient benötigte keinerlei Medikation.

Die Patienten erreichten also eine schnelle und lang anhaltende Erholung; das Fortschreiten der Erkrankung wurde begrenzt; Komplikationen konnten vermieden werden. Damit scheint unser Behandlungskonzept eine wertvolle Therapieoption zu sein für eine Verbesserung der Langzeit Ergebnisse für therapierefraktäre Patienten mit MK.

Eine Differenzierung der einzelnen Effekte der verschiedenen Schritte unseres Behandlungskonzepts ist mit dieser Untersuchung nicht möglich. Hinsichtlich des logistischen und finanziellen Aufwandes wird dieses Konzept keine Therapie der ersten

Wahl bei unkomplizierter MK sein, sondern nur einem ausgewählten Patientenkollektiv zu gute kommen, welches bei einem schweren Verlauf der MK auf die klassische Behandlung nicht anspricht.

Allerdings bleibt die beste Therapie der MK sicherlich deren Verhinderung durch Kontrolle der Aktivität der zu Grunde liegenden MG.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000; 4: 275-279

Benny WB, Sutton DMC, Oger J, Brill V, McAteer MJ, Rock G. Clinical evaluation of staphylococcal protein A immunoadsorption system in the treatment of myasthenia gravis patients. *Transfusion* 1999; 39: 682-687

Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Streker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997; 25: 1228-1235

Besinger UA, Toyka KV, Hömberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: Long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983; 33: 1316-1321

Burgis E. Kortikosteroide, Hormone der Nebennierenrinde. In: Burgis E, Hrsg. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie*. München – Jena: Urban & Fischer, 2000: 388-393

Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia Gravis: past, present and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843–2854

Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 29: 2367-2375

Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997; 126: 721-730

Dau PC, Lindstrom J, Cassel CK, Denys EH, Shev E, Spitler L. 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

Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "Rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003; 53: 29-34

Drachman DB. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-1810

Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J. Efficacy of B-cell-targeted therapy with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2572-2581

Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; 1: 848-849

Fink ME. Treatment of the critically ill patient with myasthenia gravis. In: Ropper AH, ed. *Neurological and neurosurgical intensive care*. New York: Raven Press, 1993: 351-362

Gajdos PH, Outin HD, Elkharrat D. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; 1: 406-407

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

Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A, Greenberg M, Koo A, Nakayama S. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 1995; 45: 338-344

Haas M, Mayr N, Zeitlhofer J, Goldammer A, Derfler K. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption. *J Clin Apheresis* 2002; 17: 84-87

Heininger K, Gaczkowski A, Hartung HP, Toyka KV, Borberg H. Plasma separation and immunoadsorption in myasthenia gravis. *Ther Plasmapheresis* 1985; 5: 3-10

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. The Generation of Lymphocyte Antigen Receptors. In: Schanck D, Lawrence E, Harbor J, eds. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. New York: Garland Science Publishing, 2005: 135-168

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, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; 55: 16-23

Karnofsky DA, Burchenal JH. Present status of clinical cancer chemotherapy. *Am J Med* 1950; 8: 767-788

Koll RA. Prinzip und Leistung der Ig-Therasorb[®]-Immunoadsorption. In Brunkhorst R, Koch KM, Koll RA. *Klinische Immunadsorption: eine aktuelle Standortbestimmung*. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2000: 17-26

Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005; 3: 189-194

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-087.htm> (24.04.2007)

Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Mayer RF. Predictable Recovery From Myasthenia Gravis Crisis with Plasma Exchange: Thirty-six Cases and Review of Current Management. *J Clin Apheresis* 1999; 14:1-8

Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special references to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492

Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K. Effects of immunosuppressive drugs (Azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 691-699

Miyahara T, Oka K, Nakaji S. Specific immunoabsorbent for myasthenia gravis treatment: development of synthetic peptide designed to remove antiacetylcholine receptor antibody. *Ther Apher* 1998; 2: 246-248

Morosetti M, Meloni C, Iani C, Caramia M, Galderisi C, Palombo G, Gallucci MT, Bernanrdi G, Casciani CU. Plasmapheresis in severe forms of myasthenia gravis. *Artif Organs* 1998; 22: 129-134

Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986; 43: 155-156

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

Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, Bagabaldo ZG, Renales LD. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 1981; 31: 32-37

Philips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:17-20

Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976; 2: 1373-1376

Psaridi-Linardaki L, Trakas N, Mamalaki A, Tzartos SJ. Specific immunoadsorption of the autoantibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 2005; 159: 183-191

Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61: 1652-1661

Rodgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol* 1987; 67: 82-88

Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 134-141

Ronager J, Ravenborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic or moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001; 12: 967-973

Schneider C, Reiners K. Elektrophysiologische Diagnostik neuromuskulärer Übertragungsstörungen. *Klin Neurophysiol* 2000; 31: 122-135

Shibuya N, Sato T, Osame M, Takegami T, Doi S, Kawanami S. Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 578-581

Spring J, Spies JM. Myasthenia gravis: options and timing of immunomodulatory treatment. *Bio Drugs* 2001; 15: 173-183

Staudt A, Böhm M, Knebel F. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106: 2448-2453

Thanvi BR, Lo TCN. Up date on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004; 80: 690-700

Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48: 1253-1260

Vincent A, Whiting PJ, Schluep M, Heidenreich F, Lang B, Roberts A, Willcox N, Newsom-Davis J. Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 106-120

Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 74-128

Wolfe GI, Herbelin LR, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999; 52: 1487-1489

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

Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005; 105: 2287-2293

6.2 Danksagung

Ich danke ganz herzlich

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Heike Zeitler für die Vergabe des Themas und die ständige fachliche sowie logistische Unterstützung, Frau Reinhard und Frau Nellner, den Mitarbeiterinnen der Ambulanz für Zellseparation der Medizinischen Poliklinik, für die stets freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit,

Herrn Prof. Dr. med. Hans Vetter für die Anregungen während meines Praktischen Jahres an der Medizinischen Poliklinik Bonn,

Herrn Prof. Dr. med. Malte Silomon für wertvolle Tipps und eine erste Korrekturlesung der Rohfassung,

Frau Dipl. psych. Sophie Pottgießer für die unkomplizierte Beschaffung aktueller Literatur und

vor allem meinen Eltern, ohne die mein gesamter Werdegang unmöglich gewesen wäre.