

Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei **Myasthenia gravis**

Erkrankung: Myasthenia gravis (MG)

ICD 10: G70.0

Synonyme: Myasthenia gravis (juvenile und erwachsenen Form) autoimmun (Rezeptor-antikörper)

Übersicht: Weitere Formen der Myasthenie:

- isolierte okuläre Myasthenie (autoimmun)
- kongenitale Myasthenie (präsynaptisch, postsynaptisch)
- neonatale Myasthenie (mütterliche Antikörper im Neugeborenen)

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Autoimmunerkrankung die zunehmend häufig auftritt sowie erkannt wird, und sowohl in der pädiatrischen wie in der erwachsenen Bevölkerung anzutreffen ist. Die juvenile Form der MG ist die häufigste und ähnelt der erwachsenen Form. Verursacht wird sie durch Antikörper gegen die postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Endplatte. In 75% dieser Fälle tritt die Erkrankung erst nach dem 10. Lebensjahr auf [1]. Die klinische Symptomatik erlaubt eine Differenzierung zwischen der okulären und der generalisierten Form. Dabei tritt anfangs eine schmerzlose Schwäche, gefolgt von Ptosis und Diplopie auf. Während es bei der isolierten okulären Form bei Ptosis und Diplopie bleibt, weist eine über das nächste Jahr fortschreitende muskuläre Schwäche auf die generalisierte Form, bei der es auch zu einer Beteiligung der Atemmuskulatur kommen kann, hin. In erster Linie erfolgt die Behandlung mit oralen Acetylcholinesterase-Hemmern wie z.B. Pyridostigmin. Unter hohen Dosierungen kann es allerdings zur cholinergen Krise kommen. Die – üblicherweise endoskopisch durchgeführte – Thymektomie wird heute denjenigen Patienten angeboten, bei denen sich die Erkrankung im jungen Alter manifestiert, Acetylcholinrezeptor-Antikörper nachgewiesen werden und die generalisierte Form der Erkrankung vorliegt [2, 3]. Aufgrund des immunologischen Ursprungs der Erkrankung könnten Immunsuppressiva nützlich sein. Hierbei kommen überwiegend Kortikoide zum Einsatz, wobei auch Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat und Cyclophosphamid gerade bei schlechtem Ansprechen auf Kortikoide bzw. als steroidsparende Substanzen für den chronischen Gebrauch eingesetzt werden können.

Kongenitale myasthene Syndrome sind überwiegend rezessiv vererbte Erkrankungen. Es besteht eine erhebliche klinische Heterogenität; Kinder weisen kurz nach der Geburt Fütterungsprobleme und Muskelhypotonie auf. Die Ateminsuffizienz als schweres Symptom ist gut beschrieben, und Kinder müssen häufig beatmet werden. Einige Kinder reagieren gut auf Acetylcholinesterase-Hemmer. Defekte können präsynaptisch (z.B. Cholinacetyl-Transferase-Defekt CHAT), synaptisch (z.B. Mutation in der Genkodierung für Kollagen Q COLQ) und postsynaptisch (z.B. Störungen der schnellen oder langsamen Natriumkanäle in Acetylcholinrezeptoren oder Mutationen in der Kodierung für das Rapsyn-Gen) lokalisiert sein. Als Besonderheit der CHAT-Defekte weisen Kinder im Rahmen von Bagatellinfekten

rezidivierende Apnoephasen auf; in diesen Fällen ist die rasche Intubation und Beatmung erforderlich.

Transiente neonatale Myasthenia gravis tritt bei ca. 12 % der Neugeborenen an MG erkrankter Mütter auf und bessert sich innerhalb der ersten Wochen mit rückläufiger Antikörperkonzentration. Die ersten Anzeichen sind häufig eine muskuläre Hypotonie, Fütterungsprobleme sowie Atemnot.

Die charakteristische Klinik der MG ist die Ermüdbarkeit der willkürlichen Muskulatur, die – abhängig von der Ausprägung der Erkrankung – typischerweise im Tagesverlauf mit fortgesetzter Alltagsaktivität zunimmt.

Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet.



Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar.

Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

Die Diagnose könnte falsch sein; wo Zweifel bestehen, sollte sie nochmals überprüft werden.



Mehr über die Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisationen finden Sie auf Orphanet: www.orpha.net

Typische operative Eingriffe

- Thymektomie
- Allgemeinchirurgische Eingriffe
- Geburtshilfliche und gynäkologische Eingriffe
- Tracheotomie

Anästhesieverfahren

Lokoregionale Anästhesie kann in Abhängigkeit der durchgeführten Operation angewandt werden. Während es keine Evidenz in Bezug auf die Rolle der Lokalanästhetika gibt, könnten Lokalanästhetika vom Ester-Typ theoretisch zu Problemen bei MG-Patienten führen, die Acetylcholinesterase-Hemmer einnehmen, da die Metabolisierung gehemmt sein könnte [4]. Hohe Lokalanästhetikaspiegel können unabhängig vom Typ Muskelschwäche hervorrufen.

Es gibt Berichte über den ereignislosen Einsatz epiduraler Verfahren mit Bupivacain bei Patienten mit MG, die sich einer transsternalen Thymektomie unterzogen haben. Auch die Spinalanästhesie kann angewandt werden [5].

Eine Analgosedierung sollte unter größter Vorsicht vorgenommen werden, da alle Sedativa wie auch muskelrelaxierende Substanzen zur Atemdepression führen können (Tabelle 1).

Die Allgemeinanästhesie kann durchgeführt werden und ist erforderlich.

Die Einleitung mit Propofol, Barbituraten, Etomidat oder Ketamin wird bei Patienten mit MG als ereignislos beschrieben [6, 7]. Opiode führen nicht zur Hemmung der neuromuskulären Übertragung; die kurze Eliminationshalbwertszeit von Remifentanyl erlaubt die bessere Titrierung dieser Substanz bei Patienten mit MG [8].

Benzodiazepine sollten vermieden werden, da sie zu einer Zunahme der Symptome der Myasthenie führen können.

Volatile Anästhetika können eingesetzt werden, können aber eine Muskelrelaxation hervorrufen und führen bei Patienten mit MG, wie auch bei anderen Patienten, zu reduzierten Train-of-Four (TOF)-Antworten. Es gibt keinen Unterschied zwischen der Anwendung von Sevofluran und Isofluran [12, 13].

Patienten mit einer Myasthenie reagieren besonders sensibel auf jede neuromuskuläre Blockade. Die Vorabgabe kleinerer Dosierungen zum sog. Priming oder zur Defaszikulation ist nicht angebracht, ebenso auch die Anwendung langwirksamer Muskelrelaxanzien wie Pancuronium. Die ED₉₅ für Vecuronium weist bei diesen Patienten eine hohe interindividuelle Variabilität auf, und schwankt zwischen 5 % und 90 % der üblichen Dosierung; dasselbe gilt für Atracurium und Cisatracurium.

Es besteht eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Die Dosierung muss um das 2- bis 8-fache reduziert werden. Der TOF-Quotient vor Gabe von Muskelrelaxanzien kann ausreichende Hinweise auf die notwendige Dosierung geben, wobei die Dauer der neuromuskulären Blockade auch dann noch verlängert sein kann.

Als Vertreter der depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann Succinylcholin zum Einsatz kommen, wobei der Anwender wissen muss, dass Patienten mit MG ein reduziertes Ansprechverhalten aufweisen und so höhere Dosierungen um 1,5 bis 2,0 mg/kg benötigen.

Die Metabolisierung von Mivacurium und Succinylcholin kann durch die präoperative Anwendung von Pyridostimin beeinflusst werden, sodass die Dauer der neuromuskulären Blockade verlängert sein kann [9, 10, 11].

Als gute Alternative bietet sich ggf. die Intubation mit Propofol und Remifentanyl an.

Die Antagonisierung einer neuromuskulären Blockade mag aufgrund des Risikos einer cholinergen Krise erschwert sein, und muss besonderes vorsichtig titriert erfolgen.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Eigenmedikation

- Acetylcholinesterase-Hemmer können pausiert werden, wenn dadurch die respiratorische Situation nicht beeinflusst wird. Der intraoperative Relaxansbedarf kann reduziert sein.
- Kortikoide: sollten fortgeführt und der Bedarf präoperativ gedeckt sein
- Immunsupprimierung

Blutbild und Elektrolyte

Lungenfunktionsanalyse präoperativ zur Klassifizierung der MG [18] sowie Blutgasanalyse. Röntgenthorax oder CT-Thorax vor Thymektomie zur Feststellung einer etwaigen Trachealkompression oder -deviation.

Die Plasmapherese kann bei Patienten mit autoimmun getriggert MG (juvenile oder erwachsenen Form) nützlich sein. Die Durchführung erfolgt typischerweise präoperativ bei Patienten mit instabilem Krankheitsverlauf.

Die Prämedikation sollte bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Atemreserve vermieden werden; bei Patienten mit der isolierten okulären Form der MG sind reduzierte Benzodiazepindosen akzeptabel.

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Spezifische Probleme sind nicht zu erwarten. Es kann eine postoperative Nachbeatmung erforderlich werden; die Zeit zur Extubation kann verlängert sein.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten

Nicht berichtet.

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Keine Besonderheiten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Keine Besonderheiten.

Anästhesiologisches Vorgehen

Wo möglich, sollten regionale Verfahren bevorzugt werden. Die Allgemeinanästhesie kann als balancierte oder totalintravenöse Anästhesie durchgeführt werden, wenn dabei die Dosis der eingesetzten Muskelrelaxanzien reduziert wird.

Bei der Thyrektomie sollten peridurale Verfahren zur intra- und postoperativen Schmerztherapie zum Einsatz kommen.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Übliches Monitoring mit Ergänzungen in Abhängigkeit von der durchzuführenden Operation.

Das Monitoring der neuromuskulären Blockade ist verpflichtend:

Das neuromuskuläre Monitoring erfolgt dabei bevorzugt mittels Elektromyographie (EMG) und Mechanomyographie (MMG) oder kalibrierter Akzeleromyographie (AMG) und Train-of-Four (TOF). TOF sollte bereits präoperativ beim wachen Patienten abgeleitet werden; das Verhältnis T4/T1 (TOF-Quotient) sollte 1,0 betragen. Patienten mit MG können ein Verhältnis $< 0,9$ aufweisen, was als Hinweis auf einen reduzierten Relaxansbedarf verstanden werden sollte. Es wird empfohlen die kalibrierte AMG einzusetzen, und der TOF-Quotient sollte präoperative Werte erreichen [15].

Mögliche Komplikationen

Verlängerte neuromuskuläre Blockade mit Ateminsuffizienz.

Postoperative Versorgung

Diese sollte an die durchgeführte operative Versorgung und an die Komorbiditäten angepasst erfolgen. Die Notwendigkeit einer postoperativen Beatmung ist von der Operation ebenso abhängig wie vom klinischen Ausmaß der MG. Mögliche Kriterien sind eine Krankheitsdauer länger als 6 Jahre, frühere respiratorische Komplikationen und eine an das Patientenalter adaptierte Vitalkapazität $< 50 \%$.

Es sollte eine ausreichende Schmerztherapie erfolgen, eine klinische Atemtherapie durchgeführt, und Medikamente, die einen Einfluss auf die neuromuskuläre Übertragung

haben (Tabelle 1), vermieden werden. Die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmer muss in der postoperativen Phase fortgeführt werden. Die Dosis muss angepasst und eine äquipotente Dosis erforderlichenfalls intravenös verabreicht werden.

Patienten sollten auf einer post-anästhesie-Einheit oder Intensivstation versorgt werden.

Es stehen Listen derjenigen Substanzen, welche bekanntermaßen zu einer Exazerbation der MG führen, zur Verfügung (Tabelle 1, www.dgn.org, www.myasthenia.org). Von besonderer Bedeutung sind dabei Antibiotika, Antikonvulsiva, Betablocker sowie Psychopharmaka.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Patienten können eine cholinerge oder myasthene Krise, die jeweils mit Atemversagen und Muskelschwäche einhergeht, erleiden. Die Differenzierung kann schwierig sein. Auslöser können Infektionen oder Antibiotika sein, wie auch Muskelrelaxanzien oder Benzodiazepine.

Die probatorische Gabe von Acetylcholinesterase-Hemmern kann dabei helfen, die beiden Formen voneinander zu unterscheiden.

Ambulante Anästhesie

Gefährlich; sollte vermieden werden.

Geburtshilfliche Anästhesie

Die geburtshilfliche Anästhesie kann als Allgemein- oder Regionalanästhesie durchgeführt werden. Im Rahmen der Schwangerschaft kann es, wie bei den meisten neuromuskulären Erkrankungen auch, zu einer Exazerbation der MG kommen.

Im Rahmen der MG können mütterliche Antikörper die Plazenta passieren und zur Beeinträchtigung des Neugeborenen mit muskulärer Hypotonie oder postpartaler Atemnot führen.

Anhang 1

Tabelle 1: Medikamente die eine Myasthenia gravis verschlechtern können

Klasse	Medikamente
Analgetika	Flupirtin, Morphin
Antiarrhythmika	Chinidin, Ajmalin, Procainamid, Mexitil, Betablocker (Pindolol, Propranolol, Timolol topisch)
Antibiotika	Aminoglykoside, Makrolide, Ketolide, Lincomycin, Fluorchinolone, Sulfonamide, Tetracyclin
Antidepressiva	Amitriptylin, Lithium
Antikonvulsiva	Benzodiazepine, Carbamazepin, Ethosuximid, Gabapentin
Antimalaria-Mittel	Chinidin, Chloroquin
Antirheumatika	D-Penicillamin, Chloroquin
Ca-Kanal Inhibitoren	Verapamil, Nifedipin, Diltiazem
Diuretika	Schleifendiuretika, Acetazolamid
Lokalanästhetika	Ester-Typ
Magnesium	Hochdosierte Behandlung (z.B. in der Geburtshilfe)
Psychopharmaka	Chlorpromazin sowie andere Phenothiazine, Benzodiazepine

Literatur

1. Fenichel GM. Myasthenia gravis. *Pediatr Ann* 1989;18(7):432-438
2. Adams C, Theodorescu D, Murphy EG, Shandling B. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1990;5(3):215-218
3. Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow up. *Ann Neurol* 1983;13:504-510
4. Matsuo S, et al. Interaction of muscle relaxants and local anesthetics at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1978;57(5):580-587
5. Kawamata M., et al. [Continuous thoracic epidural blockade in combination with general anesthesia with nitrous oxide, oxygen, and sevoflurane in two patients with myasthenia gravis]. *Masui* 1993;42(6):898-901
6. O'Flaherty D, et al. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *J Clin Anesth* 1992;4(3):241-244
7. Florence AM. Anaesthesia for transcervical thymectomy in myasthenia gravis. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66(5):309-312
8. Fodale V, et al. Propofol and remifentanyl without muscle relaxants in a patient with myasthenia gravis for emergency surgery. *Can J Anaesth* 2003;50(10):1083-1084
9. Nilsson E, Meretoja OA. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990;73(1):28-32
10. Baraka A. Anesthesia and critical care of thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11(2):337-361
11. Eisenkraft JB, Papatestas AE. Anesthesia for trans-sternal thymectomy in myasthenia gravis. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70(4):257-258
12. Kadosaki M, et al. [Severity of myasthenia gravis is related to the degree of neuromuscular blocking effect by isoflurane]. *Masui* 1993;42(6):906-909
13. Itoh H, Shibata K. Comparison between sevoflurane and propofol neuromuscular effects in a patient with myasthenia gravis: effective doses of vecuronium. *Anesthesiology* 2001;95(3):803-805
14. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38(6):497-537
15. Murphy GS, et al. Intraoperative acceleromyography reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011;115(5):946-954
16. Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve* 2006;34(5):559-571
17. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, Busley R, Wener C. Preanesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology* 2000;93(2):346-350
18. Besinger UA, Toyka KV. Myasthenia gravis: long term correlation of binding and bungatoxin blocking antibodies against acetylcholin receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983;33:1316-1321.

Letzte Änderung: Juli 2019

Diese Handlungsempfehlung wurde erstellt von:

Autor/en

Thomas Fischer, Anästhesiologe, Zentrum für Frauen- und Kindermedizin Kassel, Deutschland

Erklärung zu Interessenkonflikten: Der/die Autor/en erklärt hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.

Reviews erfolgten durch:

Reviewer 1

Tino Muenster, Anästhesiologe, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland
tino.muenster@kfa.imed.uni-erlangen.de

Reviewer 2

Nicholas Silvestri, Neurologe, Adult Neurology Residency University, Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, USA
njs6@buffalo.edu

Editorial review 2019

Tino Münster, Anaesthesiologist, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Germany
Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

Erklärung zu Interessenkonflikten: Die Reviewer erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.
