

Aus der Klinik für Neurologie  
(Prof. Dr. med. M. Bähr)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# **Datenbankanalyse zur Myasthenia gravis – Korrelation der Lebensqualität zum klinischen Verlauf**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Hannah Marlene Wilcke  
aus Kassel

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuerin: PD Dr. med. J. Zschüntzsch

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. D. Liebetanz

### **Prüfungskommission**

Referentin: PD Dr. med. J. Zschüntzsch

Ko-Referent: Prof. Dr. med. D. Liebetanz

Promotor: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 12.12.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Datenbankanalyse zur Myasthenia gravis – Korrelation der Lebensqualität zum klinischen Verlauf" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 12.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Myasthenia gravis .....	1
1.1.1 Einführung und Epidemiologie .....	1
1.1.2 Pathophysiologie.....	2
1.1.3 Symptomatik .....	5
1.1.4 Klassifikation.....	7
1.1.5 Diagnostik.....	9
1.1.6 Therapie .....	11
1.2 Lebensqualität .....	15
1.3 Fragestellung .....	15
1.3.1 Überblick über bisherige Forschungsergebnisse .....	15
1.3.2 Zielsetzung und Hypothesen der vorliegenden Arbeit .....	17
<b>2 Patienten und Methodik .....</b>	<b>18</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	18
2.2 Retrospektive Datenbankanalyse .....	19
2.2.1 Anfertigen der Datentabelle .....	22
2.2.2 Gruppierung der Begleiterkrankungen .....	23
2.2.3 Ermittlung des Schweregrads .....	23
2.2.4 MGFA-Klassifikation .....	25
2.3 Prospektive Befragung: Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens .....	27
2.3.1 Untersuchung der krankheitsspezifischen Lebensqualität .....	27
2.3.2 Untersuchung der krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens .....	30
2.4 Datenspeicherung und -sicherung .....	31
2.5 Statistische Datenauswertung .....	32
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1 Deskriptive Statistik und univariate Korrelationsanalysen .....	34
3.1.1 Überblick über das Patientenkollektiv .....	34
3.1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf.....	36
3.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Therapie .....	40
3.1.4 Korrelation zwischen QMG, MG-QoL15 und MG-ADL.....	43
3.1.5 Einfluss myasthener Krisen auf MG-QoL15 und MG-ADL .....	45
3.1.6 Antikörpertiter und repetitive Stimulation .....	46
3.1.7 Auswirkungen BMI und Zigarettenrauchen auf Krankheitsverlauf.....	52
3.1.8 Korrelationsanalysen: Einfluss Medikamentenanzahl und -dosis .....	57
3.1.9 Ergebnisse der Behandlung mit Eculizumab.....	61
3.1.10 Auftreten von Begleiterkrankungen in der Kohorte.....	61

---

3.2	Multivariate Korrelationsanalysen .....	63
3.2.1	Einflussfaktoren auf krankheitsspezifische Lebensqualität .....	63
3.2.2	Einflussfaktoren auf krankheitsspezifische Aktivitäten des täglichen Lebens .....	65
3.2.3	Einflussfaktoren auf Krankheitsschwere .....	66
3.3	Risikofaktoren für das Auftreten myasthener Krisen.....	68
3.3.1	Univariate Cox-Regressionsanalysen.....	69
3.3.2	Multivariate Cox-Regressionsanalysen .....	73
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>76</b>
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	76
4.2	Diskussion der Methoden.....	77
4.2.1	Patientenkollektiv .....	77
4.2.2	Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score .....	79
4.2.3	MGFA-Klassifikation .....	79
4.2.4	Fragebogen zur Lebensqualität (MG-QoL15).....	80
4.2.5	Fragebogen zu den Aktivitäten des täglichen Lebens (MG-ADL) .....	81
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	81
4.3.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf.....	81
4.3.2	Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität .....	85
4.3.3	Höhe des BMI beeinflusst MG-QoL15 und MG-ADL .....	86
4.3.4	Alter und Vorerkrankungen: kein Einfluss auf MG-QoL15, MG-ADL, QMG.....	88
4.3.5	Lebensqualität nicht durch Glukokortikoiddosis beeinflusst.....	90
4.3.6	Zigarettenkonsum: kein Einfluss auf Krankheitsverlauf .....	91
4.3.7	Keine Korrelation zwischen Antikörpertiter und klinischem Verlauf.....	92
4.3.8	OMG: häufigeres Dekrement bei Reizung des Nervus accessorius .....	93
4.3.9	Risikofaktoren für myasthene Krisen: hohes Alter und Thymektomie.....	95
4.3.10	Ausblick .....	97
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>101</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf des Studieneinschlusses .....	18
Abbildung 2: Aufteilung der Kohorte auf die Altersdekaden 1 – 10 bei Erstdiagnose .....	34
Abbildung 3: Boxplot Zeitspanne Erstmanifestation – Erstdiagnose im Geschlechtervergleich.....	37
Abbildung 4: Geschlechtsspezifische Aufteilung auf die Altersdekaden 1 – 10 bei Erstdiagnose .....	37
Abbildung 5: Boxplot zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im QMG .....	38
Abbildung 6: Boxplot zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im MG-QoL15.....	38
Abbildung 7: Boxplot zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im MG-ADL.....	38
Abbildung 8: Häufige Kombinationen der krankheitsspezifischen Medikation.....	43
Abbildung 9: Scatter-Plot Korrelation QMG – MG-QoL15.....	44
Abbildung 10: Scatter-Plot Korrelation QMG – MG-ADL.....	44
Abbildung 11: Scatter-Plot Korrelation MG-ADL – MG-QoL15 .....	45
Abbildung 12: Seropositivität bei Erstdiagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum .....	46
Abbildung 13: Häufigkeit von Antikörperkombinationen im gesamten Beobachtungszeitraum .....	47
Abbildung 14: Scatter-Plot Korrelation AChR-AK-Titer – QMG .....	48
Abbildung 15: Scatter-Plot Korrelation MuSK-AK-Titer – QMG .....	48
Abbildung 16: Scatter-Plot Korrelation Titin-AK-Titer – QMG.....	49
Abbildung 17: Scatter-Plot Korrelation AChR-AK-Titer – MG-ADL.....	49
Abbildung 18: Scatter-Plot Korrelation AChR-AK-Titer – MG-QoL15 .....	50
Abbildung 19: Scatter-Plot Korrelation BMI – MG-QoL15 .....	53
Abbildung 20: Scatter-Plot Korrelation BMI – MG-ADL.....	53
Abbildung 21: Scatter-Plot Korrelation BMI – QMG.....	54
Abbildung 22: Entwicklung des Rauchverhaltens im Beobachtungszeitraum.....	55
Abbildung 23: Boxplot MG-QoL15 gruppiert nach dem Rauchverhalten.....	56
Abbildung 24: Boxplot MG-ADL gruppiert nach dem Rauchverhalten .....	56
Abbildung 25: Boxplot QMG gruppiert nach dem Rauchverhalten .....	57
Abbildung 26: Jitter-Plot Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente – MG-QoL15 .....	58
Abbildung 27: Jitter-Plot Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente – MG-ADL.....	59
Abbildung 28: Häufigkeit von Begleiterkrankungen .....	62
Abbildung 29: Kreisdiagramm zur Häufigkeit myasthener Krisen in der Kohorte .....	68
Abbildung 30: Zeitspanne Thymektomie – Auftreten erste myasthene Krise.....	71
Abbildung 31: Venn-Diagramm Einnahme krankheitsspezifischer Medikation vor myasthener Krise.....	72
Abbildung 32: Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit .....	77

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinisch-pathogenetische Klassifikation der Myasthenia gravis .....	8
Tabelle 2: Initiale Kriterien Datenbankanalyse.....	20
Tabelle 3: Endgültige Kriterien der Datenbankanalyse.....	21
Tabelle 4: Exemplarischer Ausschnitt der Datentabelle .....	22
Tabelle 5: Codierung der Immunsuppressiva .....	23
Tabelle 6: QMG-Score zur Messung der Muskelkraft und -ausdauer .....	25
Tabelle 7: Klassifikation der Myasthenia gravis durch die MGFA .....	27
Tabelle 8: MG-QoL15-Fragebogen .....	29
Tabelle 9: MG-ADL-Fragebogen .....	31
Tabelle 10: Patientenalter (Jahre) bei Erstmanifestation/-diagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum.....	34
Tabelle 11: Häufigkeit der MGFA-Klassen .....	35
Tabelle 12: Ergebnisse des QMG, MG-QoL15 und MG-ADL bei Erstdiagnose bzw. im gesamten Beobachtungszeitraum.....	36
Tabelle 13: Patientenalter (in Jahren) im Vergleich zwischen Frauen und Männern .....	36
Tabelle 14: Anzahl an Patienten mit Thymektomie und Thymusveränderungen im Geschlechtervergleich.....	39
Tabelle 15: Häufigkeit der Seropositivität (Anzahl an Patienten) im Geschlechtervergleich .....	40
Tabelle 16: Antikörpertiter im Geschlechtervergleich .....	40
Tabelle 17: Anzahl an Patienten mit Einnahme krankheitsspezifischer Medikation im Geschlechtervergleich.....	41
Tabelle 18: Dosis (mg) der krankheitsspezifischen Medikation im Geschlechtervergleich .....	42
Tabelle 19: Vergleich MG-QoL15/MG-ADL von Patienten mit und ohne myasthene Krise.....	46
Tabelle 20: Ergebnisse der repetitiven Stimulation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	50
Tabelle 21: Dekrementhäufigkeit bei Reizung des Nervus facialis vs. des Nervus accessorius .....	51
Tabelle 22: Gemischtes logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit eines Dekrements bei Reizung des Nervus facialis gegenüber Reizung des Nervus accessorius .....	51
Tabelle 23: Häufigkeit eines Dekrements bei Patienten der MGFA-Klasse I.....	51
Tabelle 24: Gemischtes logistisches Regressionsmodell Einfluss des Reizortes auf Auftreten eines Dekrements .....	52
Tabelle 25: BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei Erstdiagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum.....	52
Tabelle 26: Univariates lineares gemischtes Modell zur Korrelation MG-QoL15 – Medikamentendosis.....	60
Tabelle 27: Univariates lineares gemischtes Modell zur Korrelation MG-ADL – Medikamentendosis.....	60
Tabelle 28: Univariates lineares gemischtes Modell zur Korrelation Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente – QMG .....	61
Tabelle 29: Demografische und klinische Charakteristika der mit Eculizumab behandelten Patienten .....	61
Tabelle 30: Häufigkeit von Begleiterkrankungen im Geschlechtervergleich .....	62
Tabelle 31: Univariate lineare gemischte Modelle zur Korrelation (kardiovaskuläre) Vorerkrankungen – QMG, MG-QoL15, MG-ADL .....	63
Tabelle 32: Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-QoL15.....	64
Tabelle 33: Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-QoL15.....	64
Tabelle 34: Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-ADL .....	66
Tabelle 35: Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-ADL .....	66

---

Tabelle 36: Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf die Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente .....	67
Tabelle 37: Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den QMG .....	67
Tabelle 38: Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den QMG .....	67
Tabelle 39: Häufigkeit myasthener Krisen, Beatmungen und Dauer des Krankenhausaufenthalts .....	69
Tabelle 40: Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Alter, Geschlecht, QMG auf myasthene Krisen .....	69
Tabelle 41: Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Vorerkrankungen auf myasthene Krisen .....	70
Tabelle 42: Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Thymektomie/OP auf myasthene Krisen .....	71
Tabelle 43: Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss krankheitsspezifischer Medikation auf myasthene Krisen.....	72
Tabelle 44: Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Antikörperstatus, Rauchverhalten und BMI auf myasthene Krisen .....	73
Tabelle 45: Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss IVIG, QMG, Alter und Geschlecht auf myasthene Krisen .....	74
Tabelle 46: Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss Thymektomie, Alter und Geschlecht auf myasthene Krisen .....	74
Tabelle 47: Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss OP, Alter, Geschlecht auf myasthene Krisen .....	75
Tabelle 48: Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss Rauchen, Alter und Geschlecht auf myasthene Krisen.....	75



## Abkürzungsverzeichnis

AChR	Acetylcholinrezeptor
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Antikörper
Agrin-AK	Agrin-Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ED	Erstdiagnose
EOMG	<i>Early-onset-Myasthenia-gravis</i>
GMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
LOMG	<i>Late-onset-Myasthenia-gravis</i>
LRP4	Lipoprotein-Rezeptor-assoziertes-Protein-4
LRP4-AK	Lipoprotein-Rezeptor-assoziertes-Protein-4-Antikörper
MBSB	Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik
MGFA	<i>Myasthenia Gravis Foundation Of America</i>
MG-ADL	<i>Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale</i>
MG-QoL15	<i>15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale</i>
MG-QoL60	<i>60-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale</i>
MuSK	Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase
MuSK-AK	Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper
OMG	Okuläre Myasthenia gravis
OR	Odds Ratio
QMG-Score	Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score
RyR	Ryanodin-Rezeptor
Titin-AK	Titin-Antikörper
TRPC3	<i>Transient receptor potential cation channel</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 Myasthenia gravis

### 1.1.1 Einführung und Epidemiologie

Bei der autoimmunen Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische neuromuskuläre Erkrankung. Meistens wird sie durch Antikörper verursacht, die sich gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) der postsynaptischen Membran richten (sog. AChR-AK). Klinisch fallen die Patienten<sup>1</sup> durch eine vorzeitige, belastungsabhängige Muskelschwäche auf (Gilhus 2016). Für die Erkrankung besteht ein erhöhtes familiäres Risiko: Es liegt für ein Geschwisterteil eines an Myasthenia gravis erkrankten Patienten bei 4,5 % (Hemminki et al. 2006).

Die Myasthenia gravis zählt zu den selteneren Erkrankungen: Die Inzidenz liegt weltweit bei 5,3 pro 1000000 Einwohner (Spannweite 1,7 – 21,3), die Prävalenz bei 78 pro 1000 000 Einwohner (Spannweite 15 – 179) und die Mortalität zwischen 0,1 und 0,9 pro 1000 000 Einwohner (Carr et al. 2010). Auffällig ist, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz seit einiger Zeit ansteigen, während die Mortalität stagniert (Phillips und Torner 1996). Erklärt werden kann dies einerseits durch die verbesserte Diagnostik, die eine frühere und sicherere Identifikation von Myasthenia-gravis-Patienten ermöglicht, andererseits durch neue Therapiemöglichkeiten, die die Lebenserwartung erhöhen. Mitte der 1980er Jahre konnte ein besonders starker Anstieg der Prävalenz und der Inzidenz verzeichnet werden (Carr et al. 2010). Grund hierfür könnte die Entdeckung eines Assays durch Lindstrom (1977) sein, welches eine zuverlässigere Detektion von AChR-AK ermöglichte.

Prinzipiell kann die Myasthenia gravis in jedem Lebensalter auftreten, allerdings gibt es zwei Häufigkeitsgipfel. Diese liegen einerseits zwischen der zweiten und dritten und andererseits zwischen der sechsten und siebten Lebensdekade (Hohlfeld et al. 2003; Hellmann et al. 2013). Die Myasthenia gravis mit frühem Erkrankungsbeginn (sog. *Early-onset-Myasthenia-gravis*; EOMG) betrifft vor allem Frauen, wohingegen bei der Myasthenia

---

<sup>1</sup> In dieser Dissertation wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten – wenn nicht gesondert darauf hingewiesen wird – gleichermaßen für Frauen, Männer und diverse Personen.

gravis mit spätem Erkrankungsbeginn (sog. *Late-onset-Myasthenia-gravis*; LOMG) der Männeranteil überwiegt (Compston et al. 1980; Aarli et al. 2003; Hellmann et al. 2013). Insgesamt erkranken allerdings mehr Frauen als Männer, das Verhältnis beträgt drei zu zwei (Schneider-Gold und Hartung 2004). Kinder unter 16 Jahren machen mit 10 % lediglich einen kleinen Anteil der Erkrankten aus (Lindner et al. 1997; Chiang et al. 2009; Gadiant et al. 2009).

## 1.1.2 Pathophysiologie

### 1.1.2.1 Autoantikörper

Damit im menschlichen Körper eine Muskelkontraktion stattfinden kann, muss an der neuromuskulären Endplatte die Erregung des  $\alpha$ -Motoneurons auf die zugehörige Muskelfaser des Skelettmuskels übertragen werden. Acetylcholin fungiert hierbei als Neurotransmitter und wird in der Präsynapse innerhalb von Vesikeln gespeichert. Erreicht ein Aktionspotential über eine efferente Nervenfasern die Präsynapse, so führt dies dort zu einer Öffnung von spannungsgesteuerten Calciumkanälen. Durch den folgenden Calciumeinstrom kommt es zu einer Freisetzung von Acetylcholin via Exozytose in den synaptischen Spalt (Whittaker 1988). Acetylcholin diffundiert daraufhin zur postsynaptischen Membran, an der ionotrope AChR sitzen, und bindet an diese (Fertuck und Salpeter 1974). Durch diese Rezeptor-Transmitterbindung öffnen sich Natriumkanäle, wodurch es zu einer Depolarisierung und somit zur Entstehung eines Endplattenpotentials in der Muskelfaser kommt. Dieses Endplattenpotential triggert wiederum ein Aktionspotential, das letztendlich eine Muskelkontraktion auslöst. Die Wirkung des Acetylcholins wird durch die Acetylcholinesterase beendet, die an der Postsynapse lokalisiert ist und Acetylcholin in Acetat und Cholin hydrolysiert. Anschließend erfolgt die Wiederaufnahme der beiden Bestandteile in die Präsynapse, wo wieder neues Acetylcholin synthetisiert wird (Hughes et al. 2006).

Bei circa 85 % der Myasthenia-gravis-Patienten lassen sich im Serum Antikörper gegen den AChR nachweisen (Almon et al. 1974; Melzer et al. 2016). Dieser Rezeptor besteht im Verhältnis 2:1:1:1 aus den Untereinheiten  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  und  $\delta$  (Lindstrom et al. 1979; Raftery et al. 1980). Auf der  $\alpha$ -Untereinheit befinden sich sowohl die Bindungsstelle für Acetylcholin, als auch für die AChR-AK (sog. *Main Immunogenic Region*) (Weill und McNamee 1974; Tzartos und Lindstrom 1980; Luo und Lindstrom 2012). Das Vorhandensein von AChR-AK kann über verschiedene Mechanismen zu pathologischen Veränderungen an der postsynaptischen Membran führen: Erstens kann die Bindung der AChR-AK zu einer

Quervernetzung der Rezeptoren und zu deren beschleunigtem Abbau mittels Endozytose führen (Drachman et al. 1980). Als Folge ist bei den Patienten eine verminderte Dichte an AChR an der Postsynapse zu finden (Fambrough et al. 1973). Zweitens gehören die AChR-AK zu den komplementaktivierenden Gruppen Immunglobulin G (IgG) 1 und IgG3 (Rødgaard et al. 1987), was eine komplementinduzierte Zerstörung der Endplattenarchitektur bedingen kann. Charakteristisch hierfür ist eine Abflachung der postsynaptischen Falten und eine Erweiterung des synaptischen Spalts (Marouf und Sieb 2009). Drittens können die AChR direkt durch die Antikörper blockiert werden (Bufler et al. 1998).

Bei 10 – 20 % der Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (GMG) lassen sich keine Antikörper gegen den AChR nachweisen, allerdings befinden sich bei 70 % dieser Patienten Antikörper im Serum, die sich gegen die Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) richten, sog. MuSK-AK (Hoch et al. 2001). Es handelt sich hierbei um Antikörper des IgG4-Subtyps (McConville et al. 2004), welche andere Charakteristika aufweisen als die IgG1- und IgG3-Subtypen der AChR-AK. IgG1- und IgG3-Antikörper sind bivalent, was eine Antigenvernetzung ermöglicht. Außerdem können sie das Komplementsystem aktivieren und besitzen proinflammatorische Eigenschaften (Klooster et al. 2012). Im Gegensatz dazu findet durch IgG4-Antikörper keine Komplement- und Zellaktivierung statt, weshalb sie als „antiinflammatorisch“ bezeichnet werden (van der Zee et al. 1986; Aalberse et al. 2009). Darüber hinaus handelt es sich bei den IgG4-Antikörpern um monovalente Antikörper, die keine Fähigkeit zur Antigen-Quervernetzung besitzen (van der Neut Kolfshoten et al. 2007). Die Tyrosinkinase MuSK, gegen die sich die MuSK-AK richten, ist genauso wie der AChR an der postsynaptischen Membran der neuromuskulären Endplatte lokalisiert. Agrin wird physiologisch aus der Präsynapse sezerniert und triggert eine Bindung des Lipoprotein-Rezeptor-assoziierten-Protein-4 (LRP4) an MuSK, was für die Differenzierung der neuromuskulären Synapse maßgeblich ist. Diese Interaktion wird durch die MuSK-AK unterbunden (Huijbers et al. 2013).

Neben den AChR- und MuSK-AK können seltener auch Antikörper gegen die Proteine Agrin (sog. Agrin-AK) oder LRP4 (sog. LRP4-AK) im Serum der Patienten nachgewiesen werden. Die Häufigkeitsangaben variieren je nach verwendeter Messmethode sehr stark. In deutschen Kohorten liegt die Häufigkeit für Agrin-AK zwischen 4 und 10 %, für LRP4-AK bei 5 % (Gasperi et al. 2014; Cordts et al. 2017). Bei Letztgenannten handelt es sich um IgG1-Antikörper, die zu einer Komplementaktivierung führen können (Higuchi et al. 2011; Pevzner et al. 2012; Zhang et al. 2014). Dagegen ist bisher nicht bekannt, welchem Subtyp

die Agrin-AK angehören (Gasperi et al. 2014; Zhang et al. 2014; Melzer et al. 2016; Yan et al. 2018).

Ein weiterer Antikörper, der bei circa einem Drittel aller Patienten mit Myasthenia gravis vorliegt, ist der sog. Titin-Antikörper (Titin-AK), der sich gegen Bestandteile der Skelettmuskulatur richtet (Aarli et al. 1990). Es handelt sich hierbei um einen Antikörper vom IgG-Subtyp (Aarli et al. 1990), der bei Patienten unter 50 Jahren (je nach Quelle auch unter 60 Jahren) stark mit dem Auftreten von Thymomen assoziiert ist (Voltz et al. 1997). Darüber hinaus kommen Titin-AK im Rahmen der LOMG auch ohne Vorhandensein eines Thymoms gehäuft vor (Szcudlik et al. 2014) (Tabelle 1). Titin-AK können sowohl in Kombination mit anderen Antikörpern als auch isoliert auftreten (Cordts et al. 2017). Bei circa 15 % aller Patienten können weder AChR-, MuSK- noch LRP4-AK im Serum nachgewiesen werden. Man spricht in diesem Fall von einer sog. „seronegativen Myasthenia gravis“ (Hoffmann et al. 2020).

#### 1.1.2.2 Die Rolle des Thymus

Der Thymus ist als primär lymphatisches Organ für die Reifung der T-Lymphozyten zu immunkompetenten, autotoleranten Zellen zuständig und verhindert so bei gesunden Menschen das Auftreten von Autoimmunerkrankungen. Bei der Myasthenia gravis wird dem Thymus hingegen eine zentrale Rolle bei der Initiierung des Autoimmunprozesses zugeschrieben. Wegweisend hierfür ist unter anderem, dass bei den meisten Patienten mit AChR-AK-positiver Myasthenia gravis pathologische Veränderungen des Thymus nachweisbar sind (Gilhus et al. 2019). Die EOMG ist sehr oft mit einer lymphofollikulären Hyperplasie des Thymus assoziiert (Marx et al. 2013) (Tabelle 1), wohingegen bei Patienten mit LOMG meistens eine altersentsprechende Involution des Thymus vorliegt (Ströbel et al. 2008). 10 – 15 % der Patienten mit Myasthenia gravis weisen ein Thymom auf, man spricht dann von einer thymomassozierten Myasthenia gravis oder von einer paraneoplastischen Myasthenia gravis (Melzer et al. 2016). Wie oben bereits beschrieben, können bei einem Großteil dieser Patienten (49 – 95 %) Titin-AK nachgewiesen werden (Jayam Truth et al. 2012). Die LRP4-AK-positiv Myasthenia gravis ist hingegen mit einem gehäuften Auftreten von Thymushyperplasien assoziiert (Zisimopoulou et al. 2014). Im Gegensatz hierzu finden sich bei der MuSK-AK-positiven Myasthenia gravis größtenteils keine Auffälligkeiten des Thymus, nur in Einzelfällen wurde von Thymushyperplasien oder Thymomen berichtet (Zhao et al. 2021). Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit Agrin-AK-positiver Myasthenia gravis (Rivner et al. 2020).

### 1.1.3 Symptomatik

Die Erstbeschreibung der typischen myasthenen Symptomatik fand im Jahr 1672 durch Thomas Willis in der Schrift „De anima Brutorum“ statt. Hier wurde der Fall einer Patientin mit Muskelschwäche der Extremitäten und der Zunge beschrieben. Nach körperlicher Belastung nahm diese Schwäche zu, wohingegen sie sich durch Erholung besserte (Willis 1672; Afifi 2005; Conti-Fine et al. 2006). Diese fluktuierende, belastungsabhängige Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur gilt bis heute als Leitsymptom der Myasthenia gravis (Meriggioli und Sanders 2009; Jayam Trough et al. 2012).

#### 1.1.3.1 Erstmanifestation

Bei 85 % der Patienten beginnt die myasthene Symptomatik okulär, d. h. mit Doppelbildern, einer Ptosis (Lidmuskelschwäche) und/oder verschwommenem Sehen. Man spricht in diesen Fällen von einer okulären Myasthenia gravis (OMG). Typischerweise entwickeln 50 % dieser Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Erstmanifestation eine GMG, d. h. eine Myasthenia gravis, bei der neben der Augenmuskulatur noch weitere Muskelgruppen betroffen sind (Grob et al. 2008). Andere Erstmanifestationen mit beispielsweise bulbärer oder respiratorischer Symptomatik sind weitaus seltener, aber ebenfalls möglich (Zierz 2014, S. 316).

#### 1.1.3.2 Klinischer Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung kann stark variieren. Infektionen, emotionaler Stress und Operationen können beispielsweise zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen. Zu spontanen Remissionen der Erkrankung kommt es in nur 10 – 20 % der Fälle (Grob et al. 2008). 60 % der Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine bulbäre Symptomatik, die durch eine Dysarthrie (Sprechstörung), Dysphagie (Schluckstörung) und/oder eine Kau schwäche gekennzeichnet sein kann (Jayam Trough et al. 2012). Besonders häufig zeigt sich diese bulbäre Manifestation bei der MuSK-AK-positiven Myasthenia gravis (Deymeer et al. 2007; Guptill und Sanders 2010). Auch eine respiratorische Symptomatik kann auftreten und stellt dann häufig eine lebensbedrohliche Situation für die Patienten dar, die ein sofortiges therapeutisches Handeln notwendig macht. Eine weitere typische Manifestation ist die Schwäche der Extremitätenmuskulatur. Meistens ist diese eher proximal betont, tritt beidseits auf und betrifft häufiger die Arme als die Beine. Außerdem kann die mimische Muskulatur von der myasthenen Symptomatik betroffen sein, was den Patienten eine ausdruckslose Gesichtsmimik verleihen kann (sog. Facies myopathica/Facies

myasthenica) (Jayam Trough et al. 2012). Die Myasthenia gravis tritt gehäuft mit anderen Autoimmunerkrankungen auf. Besonders häufig ist die Komorbidität mit einer Thyreoditis oder einer rheumatoiden Arthritis, seltener mit dem systemischen Lupus erythematoses (Grob et al. 2008; Christensen et al. 2009).

#### 1.1.3.3 Myasthene Krise

Als myasthene Krise bezeichnet man eine plötzliche, lebensbedrohliche Verschlechterung der Muskelschwäche. Eine häufig auftretende Dysphagie, ein verminderter Hustenstoß sowie eine respiratorische Insuffizienz machen eine intensivmedizinische Überwachung und Sicherung der Vitalfunktionen meistens notwendig. Zusätzlich kann es zu einer allgemeinen Schwäche mit Immobilität und Bettlägerigkeit kommen (Stetefeld und Schroeter 2018). Diese gefürchtete Komplikation der Myasthenia gravis tritt bei 15 – 20 % der Patienten mindestens einmal im Leben auf, hat heutzutage dank guter intensivmedizinischer Verhältnisse allerdings nur noch eine geringe Mortalität zur Folge (Stetefeld und Schroeter 2018). Bisher bekannte Risikofaktoren, die eine myasthene Krise triggern können, sind u. a. operative Eingriffe, die Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker, Muskelrelaxanzien und einige Antibiotika), systemische Infektionen oder auch emotionaler Stress (Chaudhuri und Behan 2009).

### 1.1.4 Klassifikation

Die Klassifikation der Myasthenia gravis kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen (Sieb 2014). Erstens ist eine Einteilung entsprechend des Antikörperstatus in die Gruppen AChR-AK-positive Myasthenia gravis, MuSK-AK-positive Myasthenia gravis, LRP4-AK-positive Myasthenia gravis und seronegative Myasthenia gravis möglich. Zweitens kann eine Gruppierung nach dem Alter der Patienten beim Auftreten der Erstsymptomatik erfolgen. Befinden sich die Patienten zu diesem Zeitpunkt vor dem 20. Lebensjahr, so wird von einer sog. juvenilen Myasthenia gravis gesprochen. Tritt die Erstsymptomatik vor dem 40. Lebensjahr (bzw. 50. oder 60. Lebensjahr; uneinheitliche Definition in der Literatur (Aarli 1999)) auf, so spricht man von einer EOMG. Beim Auftreten der Erstsymptomatik jenseits des 40. Lebensjahrs (bzw. des 50. oder 60. Lebensjahrs) wird die Erkrankung als LOMG eingeordnet. Drittens kann wie in Kapitel 1.1.3.1 beschrieben eine Klassifikation nach der betroffenen Muskelgruppe in OMG bzw. GMG erfolgen. Viertens kann die Myasthenia gravis anhand der Thymuspathologie eingeteilt werden, je nachdem ob ein normaler bzw. atrophischer Thymus vorliegt, eine Thymitis detektiert wird oder ob es sich um eine paraneoplastische Form mit Auftreten eines Thymoms handelt.

Die Einteilung nach der betroffenen Muskelgruppe erfolgt heutzutage meistens nach der MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation Of America*)-Klassifikation (Jaretzki et al. 2000), die Patienten mit gleichartigen klinischen Charakteristika in eine gemeinsame Gruppe einteilt. Diese Klassifikation wird in Kapitel 2.2.4 genauer erläutert. Nach Compston et al. (1980) kann zudem eine Einteilung anhand von klinischen, epidemiologischen und (immun-)genetischen Befunden sowie anhand der Thymuspathologie erfolgen. In Tabelle 1 ist diese Klassifikation in modifizierter Form zu sehen.



**Tabelle 1:** Klinisch-pathogenetische Klassifikation der Myasthenia gravis (modifiziert und erweitert nach Compston et al. (1980), DGN (2014), Melzer et al. (2016))

	<b>EOMG</b>	<b>LOMG</b>	<b>Thymomassoziiert</b>	<b>MuSK-positiv</b>	<b>OMG</b>	<b>Seronegativ</b>
Häufigkeit	20 %	45 %	10 – 15 %	6 %	15 %	4 %
Verlauf und Manifestation	Generalisiert, Krankheitsmaximum in den ersten drei Jahren	Generalisiert, Krankheitsmaximum in den ersten drei Jahren	Generalisiert, seltener komplette Remission	Generalisiert, faziopharyngealer Schwerpunkt	Okulär	Generalisiert
Alter bei Beginn	< 40/50/60 Jahre	> 40/50/60 Jahre	Jedes Alter; v. a. 40 – 60 Jahre	Jedes Alter; v. a. jüngere Patienten	Jedes Alter	Jedes Alter
Männer:Frauen	1:3	5:1	1:1	1:3	1:2	-
Antikörper	AChR	AChR Titin RyR	AChR Titin RyR TRPC3 IL12 IFN- $\alpha$ IFN $\gamma$	MuSK	AChR (50 – 70 %)	LRP4 Agrin
Typische Thymus-pathologie	Lymphofollikuläre Hyperplasie	Atrophie, Involution	Thymom Typ A 5 % Typ AB, B1 – 3 92 %	Normal, allenfalls sehr wenige und kleine Keimzentren	Keine systematischen Daten	Keine systematischen Daten
Ansprechen Thymektomie	In den ersten Monaten nach ED gut	Keine systematischen Daten	Oft unzureichend	Nein	Keine systematischen Daten	Keine systematischen Daten
Erfolg Immuntherapie	+++	+++	+(+)	+(+)	+++	+(+)

Abkürzungen: AChR = Acetylcholinrezeptor, ED = Erstdiagnose, EOMG = *Early-onset-Myasthenia-gravis*, IFN = Interferon, IL = Interleukin, LOMG = *Late-onset-Myasthenia-gravis*, LRP4 = Lipoprotein-Rezeptor-assoziiertes-Protein-4, MuSK = Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase, OMG = okuläre Myasthenia gravis, RyR = Ryanodin-Rezeptor, TRPC3 = *Transient receptor potential cation channel*

### 1.1.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Myasthenia gravis besteht die Diagnostik aus den folgenden Bestandteilen: ausführliche Anamnese, klinisch-neurologische Untersuchung, Autoantikörperdiagnostik, Elektrophysiologie sowie Ansprechen auf die cholinerge Medikation. Darüber hinaus sollte eine Bildgebung des Thorax durchgeführt werden, um eine pathologische Veränderung des Thymus feststellen bzw. ausschließen zu können (DGN 2014). Bei seronegativen Patienten und klinischen oder elektrophysiologischen Hinweisen auf eine Myasthenia gravis kann zudem zur Diagnosesicherung eine Interkostalbiopsie durchgeführt werden (Hoffmann et al. 2020).

#### 1.1.5.1 Anamnese

Anamnestisch berichten die Patienten meistens über eine vorzeitige muskuläre Ermüdbarkeit, die bei körperlicher Anstrengung zu- und in Ruhe abnimmt. Es ist wichtig, gezielt nach Doppelbildern, Kau- und Schluckbeschwerden zu fragen, die typischerweise erst im späteren Tagesverlauf auftreten. Infekte, die Einnahme bestimmter Medikamente oder die Menstruation können zu einer charakteristischen Verschlechterung führen. Daher ist es auch von großer Bedeutung, Patienten nach der Einnahme von Medikamenten zu befragen, die die Myasthenia gravis verschlechtern können (DGN 2014). Die Anamnese kann zusätzlich durch die Erfassung der Lebensqualität erweitert werden. Dies kann mithilfe der krankheitsspezifischen Fragebögen MG-QoL15 (*15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale*) und MG-QoL60 (*60-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale*) erfolgen (Burns et al. 2008; Mullins et al. 2008). Der Fragebogen zu den „Aktivitäten des täglichen Lebens bei Myasthenia gravis“ (*Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*, MG-ADL) bietet zudem die Möglichkeit, die Alltagskompetenz der Patienten zu dokumentieren (Wolfe et al. 1999).

#### 1.1.5.2 Klinisch-neurologische Untersuchung

Der klinisch-neurologische Untersuchungsbefund zeigt typischerweise eine rein motorische Störung. Die Muskelfunktion kann mithilfe verschiedener Muskeltests untersucht werden (z. B. Score nach Besinger und Toyka oder QMG-Score (Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score), vgl. Kapitel 2.2.3). Es wird dabei überprüft, ob Doppelbilder, eine Ptosis, Schluck-/Kautstörungen, eine faziale-, Extremitäten- oder Nackenmuskelschwäche oder eine verminderte Vitalkapazität vorliegen (Besinger et al. 1983; Jaretzki et al. 2000). Darüber hinaus kann der sog. „ice-on-eyes“ Test durchgeführt werden, bei dem es typischerweise

durch das Platzieren von Eiswürfeln auf den Augen der Patienten zu einer Verbesserung der Ptosis kommt (Sethi et al. 1987).

#### 1.1.5.3 Autoantikörperdiagnostik

Die serologische Antikörperbestimmung stellt einen weiteren zentralen Bestandteil der Diagnostik dar. Bei 90 % der Patienten mit GMG und bei 50 – 70 % der Patienten mit einer OMG lassen sich AChR-AK nachweisen (Grob et al. 2008; Melzer et al. 2016). Der Titer der AChR-AK korreliert interindividuell nicht mit dem Schweregrad der Myasthenia gravis, wohingegen er intraindividuell eine klinische Verbesserung bzw. Verschlechterung anzeigen kann (Besinger et al. 1983; Oosterhuis et al. 1983; Romi et al. 2000a). Bei fehlendem Nachweis von AChR-AK sollte eine Bestimmung der MuSK-AK erfolgen, deren Titer ebenfalls intraindividuell mit dem klinischen Verlauf korreliert (Bartoccioni et al. 2006; Nix et al. 2008; Gilhus et al. 2019). Falls auch kein Nachweis von MuSK-AK gelingen sollte, wird zu einer erneuten Titerkontrolle nach sechs bis zwölf Monaten geraten. In Einzelfällen kann darüber hinaus die Bestimmung von anderen Antikörpern wie z. B. LRP4-, Agrin- oder Titin-AK sinnvoll sein (DGN 2014). AChR- und MuSK-AK werden in der Regel mithilfe eines Radioimmunoassays nachgewiesen. Darüber hinaus existiert für beide Antikörper ein zellbasierter Assay, welcher bei gleicher Spezifität eine höhere Sensitivität aufweist. Die Detektion von MuSK- und Titin-AK kann zudem durch einen *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* erfolgen (Blaes 2018).

#### 1.1.5.4 Elektrophysiologische Untersuchung

Mithilfe der Elektrophysiologie lässt sich bei der GMG in 80 % der Fälle und bei der OMG in 50 % der Fälle ein sog. pathologisches Dekrement feststellen. Hierbei wird ein motorischer Nerv (meist der Nervus accessorius oder der Nervus facialis) repetitiv fünf bis zehn Mal mit drei Hertz gereizt und anschließend die Reizantworten der zugehörigen Muskeln (Musculus trapezius bzw. Musculus mentalis oder Musculus nasalis) aufgezeichnet (Müllges und Stoll 2019). Im Anschluss wird das Dekrement des ersten Potentials mit dem niedrigsten Dekrement der ersten fünf Potentiale verglichen (Blaes 2018). Von einem pathologischen Dekrement wird gesprochen, wenn die Amplitude des Summenaktionspotentials um mehr als 15 % bzw. die Fläche unter der Kurve um mehr als 10 % reduziert ist (Schneider-Gold und Hartung 2004). Bei fehlendem Nachweis eines Dekrements kann eine erneute repetitive Stimulation nach körperlicher Belastung sinnvoll sein. In unklaren Fällen kann zudem eine Einzelfaser-Elektromyographie durchgeführt werden, die eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität aufweist (Selvan 2011).

#### 1.1.5.5 Pharmakologische Testung

Bei der pharmakologischen Testung wird dem Patienten im Rahmen des sog. „Tensilon-Tests“ der Acetylcholinesterase-Inhibitor Edrophoniumchlorid intravenös verabreicht. Bei älteren Patienten oder in ambulanten Situationen kann alternativ auch der „Pyridostigmin-Test“ mit oraler Gabe von Pyridostigmin durchgeführt werden. Beim Vorliegen einer Myasthenia gravis kommt es nach Einnahme der o. g. Medikamente typischerweise zu einer deutlichen Besserung der myasthenen Symptomatik – es wird dann von einem positiven Testergebnis gesprochen (Schneider-Gold und Hartung 2004).

#### 1.1.5.6 Bildgebung

Wurde die Diagnose einer Myasthenia gravis durch die oben genannten Verfahren gestellt, sollte stets eine Bildgebung des Thorax mittels einer Computertomographie oder einer Magnetresonanztomographie durchgeführt werden, um ein Thymom oder eine Thymushyperplasie auszuschließen (Müllges und Stoll 2019). In seltenen Fällen kann auch eine Szintigraphie indiziert sein (Marienhagen et al. 1999).

#### 1.1.5.7 Interkostalbiopsie

Bei seronegativen Patienten kann die Durchführung einer sog. Interkostalbiopsie die Diagnosestellung erleichtern. Der histopathologische Nachweis von Komplementablagerungen im Muskelbiopsat sprechen hierbei für das Vorliegen einer Myasthenia gravis. Zur Biopsie eignet sich insbesondere die Interkostalmuskulatur, da hier die Anzahl an motorischen Endplatten besonders hoch ist (Hoffmann et al. 2020).

### 1.1.6 Therapie

Die Therapie der Myasthenia gravis kann sich aus den folgenden Bestandteilen zusammensetzen: erstens aus der symptomatischen Therapie mittels Acetylcholinesterase-Inhibitoren, zweitens aus der Gabe von Immunsuppressiva oder intravenösen Immunglobulinen (IVIg), drittens aus der Durchführung interventioneller Verfahren wie der Plasmapherese sowie viertens aus der Entfernung des Thymus (sog. Thymektomie). Die Behandlung beinhaltet meistens eine Kombination der genannten Verfahren (Melzer et al. 2016).

#### 1.1.6.1 Symptomatische Therapie

Im Jahr 1934 wurde erstmalig der positive Effekt von Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei einer unter Myasthenia gravis leidenden Patientin beschrieben (Walker 1934). Heutzutage

gilt diese Medikamentenklasse als Mittel der ersten Wahl zur symptomatischen Behandlung der Myasthenia gravis. Durch Inhibition der Acetylcholinesterase wird die AcetylcholinKonzentration im synaptischen Spalt erhöht, wodurch die neuromuskuläre Übertragung verbessert wird und es zu einer Erhöhung der Muskelkraft kommt. Unter den Acetylcholinesterase-Inhibitoren wird zur oralen Langzeittherapie bevorzugt Pyridostigminbromid eingesetzt, welches auch als Retardpräparat zur Verfügung steht. Unerwünschte Nebenwirkungen sind u. a. Diarrhoen, Hypersalivation, Schwitzen, Muskelkrämpfe sowie Bradykardien (Skeie et al. 2010; Jayam Trough et al. 2012; Mehndiratta et al. 2014; Melzer et al. 2016). Typischerweise sprechen Patienten mit MuSK-AK-positiver Myasthenia gravis schlechter auf die Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren an als AChR-AK-positive Patienten. Sie benötigen daher oft höhere Dosen und leiden häufiger unter den o. g. Nebenwirkungen (Punga et al. 2006; Evoli et al. 2008; Guptill und Sanders 2010).

#### 1.1.6.2 Immunsuppressiva

Falls die alleinige symptomatische Therapie mittels Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht ausreicht, erfolgt in der Regel eine Kombination mit immunsuppressiven Medikamenten. Mittel der ersten Wahl sind hier Glukokortikoide und Azathioprin. In Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Glukokortikoiden (z. B. Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) bei einem Großteil der Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der myasthenen Symptomatik oder sogar zu einer Remission führt (Pascuzzi et al. 1984). Allerdings können Glukokortikoide dosisabhängig zahlreiche Nebenwirkungen auslösen wie z. B. Osteoporose, arterieller Hypertonus und Gewichtszunahme (Braz et al. 2017), weswegen sie mit einem steroidsparenden Immunsuppressivum kombiniert werden sollten. Hierfür wird bevorzugt das Purinanalogen Azathioprin eingesetzt. Neben dem steroidsparenden Effekt ist diese Kombinationstherapie effektiver und führt zu länger andauernden Remissionen als die alleinige Glukokortikoidtherapie (Palace et al. 1998). Azathioprin hemmt die Nukleinsäuresynthese und vermindert dadurch die Proliferation von B- und T-Lymphozyten sowie die Antikörperproduktion. Typischerweise tritt die Wirkung von Azathioprin erst nach einigen Monaten ein, sodass stets eine überlappende Immunsuppression mit Glukokortikoiden durchgeführt werden sollte. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie trotz ausreichender Dosierung, bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen können als Mittel der zweiten Wahl im sog. *Off-Label-Use* auch Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil oder Tacrolimus als

Immunsuppressiva eingesetzt werden (Melzer et al. 2016).

Bei circa 15 % der Patienten ist die Myasthenia gravis therapierefraktär, sodass auf Reservemedikamente zurückgegriffen werden muss (Suh et al. 2013; Sudulagunta et al. 2016). In diesem Fall hat sich der monoklonale Antikörper Rituximab als wirksam erwiesen, der sich gegen den CD-20-Rezeptor auf B-Zellen richtet. Rituximab ist besonders bei jungen Patienten mit positivem MuSK-AK Status wirksam (Tandan et al. 2017). Zunehmend wird aber auch deutlich, dass ebenfalls AChR-AK-positive und seronegative Patienten von der Therapie mit Rituximab profitieren können (Iorio et al. 2015). Außerdem kann bei Therapieresistenz und einem schwerem Verlauf die Behandlung mit einer Cyclophosphamid-Pulstherapie erwogen werden (Melzer et al. 2016). Seit Ende des Jahres 2017 ist auch der monoklonale Antikörper Eculizumab zur intravenösen Behandlung der therapierefraktären generalisierten AChR-AK-positiven Myasthenia gravis zugelassen (Meisel et al. 2017). Eculizumab bindet an das Protein C5 des Komplementsystems und verhindert so die Bildung des terminalen Komplementkomplexes. Hierdurch wird die komplementinduzierte Zerstörung der neuromuskulären Endplatte verhindert (Dhillon 2018). In der Zulassungsstudie „REGAIN“ wurde der primäre Endpunkt (Verbesserung der MG-ADL gemessen mit der sog. *Worst-rank*-Ancova-Analyse) zwar nicht erreicht, allerdings zeigte die Behandlung mit Eculizumab in nahezu allen sekundären Endpunkten (u. a. Aktivitäten des täglichen Lebens, MG-QoL15) einen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Placebo. Zudem kam es unter Eculizumab seltener zu klinischen Verschlechterungen der Myasthenia gravis und die Patienten benötigten weniger häufig eine Therapie mit IVIG oder eine Plasmapherese (Howard et al. 2013; Howard et al. 2017).

#### 1.1.6.3 Immunglobuline und interventionelle Verfahren

Die Applikation von IVIG, die Plasmapherese und die Immunadsorption sind weitere wichtige Behandlungsoptionen der Myasthenia gravis. Bei den IVIG handelt es sich um polyklonale Immunglobuline, die aus dem Blutplasma von über 1 000 Spendern gewonnen werden (Melzer et al. 2016) und bei einer akuten Symptomverschlechterung eingesetzt werden können (Zinman et al. 2007). Darüber hinaus können IVIG zur klinischen Stabilisierung vor anstehenden Operationen oder vor Beginn einer hochdosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenia gravis dienen (Jensen und Bril 2008; Melzer et al. 2016). In Einzelfällen können IVIG laut Expertenkonsens auch zur längerfristigen Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Dies kommt vor allem dann in Frage, wenn Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen andere Immunsuppressiva vorliegen

oder wenn die Myasthenia gravis unter den gängigen Immunsuppressiva refraktär ist (Henze et al. 2010; Stangel und Gold 2011; Eienbröker et al. 2014).

Bei der Plasmapherese werden nicht-korpuskuläre Blutbestandteile mittels Blutzentrifugen oder Plasmaseparatoren unselektiv entfernt. Dieses Verfahren kann im Rahmen der myasthenen Krise eingesetzt werden und ist in dieser Indikation als gleichwertig zu der Behandlung mit IVIG zu betrachten (Gajdos et al. 1997; Gajdos et al. 2012). Außerdem kann die Plasmapherese zur präoperativen Stabilisierung des klinischen Zustands von Myasthenia-gravis-Patienten oder vor einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie bei schwerer Myasthenia gravis indiziert sein (Melzer et al. 2016).

Die Immunadsorption wird heutzutage häufig anstelle der Plasmapherese eingesetzt und gilt bei weniger Nebenwirkungen als genauso wirksam (Yeh und Chiu 2000; Köhler et al. 2011). Im Gegensatz zur unselektiven Plasmapherese werden bei der Immunadsorption semiselektiv IgG bzw. selektiv die Subklassen IgG1, 2 und 4 eliminiert. Wichtige Indikationen sind die Behandlung der myasthenen Krise und der Einsatz als Erhaltungstherapie bei Kontraindikationen gegen o. g. Immunsuppressiva oder bei therapierefraktärer Myasthenia gravis (Zeitler et al. 2006; DGN 2014; Melzer et al. 2016).

#### 1.1.6.4 Thymektomie

Die Thymektomie ist eine weitere mögliche Therapieoption für Patienten mit Myasthenia gravis, wobei die Entscheidung dafür oder dagegen von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Es handelt sich stets um einen elektiven Eingriff, der nur bei stabiler myasthener Symptomatik durchgeführt werden sollte. Generell lässt sich sagen, dass bei Nachweis oder Verdacht auf ein Thymom und Operationsfähigkeit des Patienten eine Indikation zur Thymektomie besteht. Dies gilt unabhängig vom Antikörperstatus und von der Form der Myasthenia gravis (OMG/GMG) (Kurup und Loehrer 2004). Darüber hinaus scheinen Patienten mit AChR-AK-positiver GMG hinsichtlich des Schweregrads und des Glukokortikoidbedarfs auch ohne Nachweis eines Thymoms von einer Thymektomie zu profitieren (Wolfe et al. 2019). Bei Patienten mit OMG ohne Thymom sollte eine Thymektomie nur bei Versagen der medikamentösen Therapie in Erwägung gezogen werden. Es gibt Hinweise dafür, dass bei diesen Patienten eine Thymektomie den Übergang in eine GMG verhindern könnte (Kerty et al. 2014). Bei MuSK-AK-positiver Myasthenia gravis führt die Thymektomie nicht zu einer postoperativen klinischen Verbesserung, sodass sie bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen wird (Evoli et al. 2003; Clifford et al. 2019).

## 1.2 Lebensqualität

Die Untersuchung der Lebensqualität hat in der Medizin allgemein, im Besonderen aber auch in der Neurologie, in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen (Pöllmann et al. 2005). Besonders bei chronischen Erkrankungen wie der Myasthenia gravis kann die Erfassung der Lebensqualität dabei helfen, Therapiemaßnahmen zu bewerten (Bullinger 1997). Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert Lebensqualität als „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“. Laut WHO besitzt die Lebensqualität eine multidimensionale Struktur und beinhaltet sowohl positive als auch negative Aspekte des Lebens. Sie wird beeinflusst von der körperlichen Gesundheit, dem psychischen Zustand, dem Grad an Unabhängigkeit, den Beziehungen zur Umwelt und zum sozialen Umfeld sowie von persönlichen Ansichten (The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization 1995; Pöllmann et al. 2005). Neben der allgemeinen Lebensqualität gibt es die spezifischere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Sie erfasst den Einfluss einer Erkrankung und der damit assoziierten Therapiemaßnahmen auf das physische, emotionale und soziale Wohlbefinden (Cella et al. 1996). Es gibt insgesamt vier Komponenten, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen: erstens die direkt durch die Erkrankung ausgelösten körperlichen Beschwerden, zweitens die durch die Erkrankung bedingten Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten (z. B. bei der Arbeit oder im Haushalt), drittens die psychische Verfassung und viertens die Beeinträchtigung von sozialen Interaktionen und Beziehungen (Schumacher et al. 2003, S. 9–24).

Zur Erfassung der Lebensqualität stehen viele verschiedene Messinstrumente zur Verfügung, durch die eine interindividuelle Vergleichbarkeit der Lebensqualität ermöglicht wird. Es kann zwischen krankheitsunspezifischen Fragebögen wie dem Short Form 36 (SF-36) (Ware und Sherbourne 1992) und krankheitsspezifischen Fragebögen wie dem in dieser Arbeit verwendeten MG-QoL15 (Burns et al. 2008) unterschieden werden.

## 1.3 Fragestellung

### 1.3.1 Überblick über bisherige Forschungsergebnisse

Vorausgegangene Studien konnten bereits geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf der Myasthenia gravis aufdecken. Hierbei zeigte sich bei den Frauen



gegenüber den Männern unter anderem eine schlechtere Lebensqualität (Lee et al. 2018a), eine höhere Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Dong et al. 2020; Petersson et al. 2021; Ruiter et al. 2021) sowie ein jüngeres Alter zum Erkrankungszeitpunkt (Thomsen et al. 2021). Zur Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis wurde in vorangegangenen Studien vor allem der krankheitsunspezifische SF-36-Fragebogen verwendet (Kulkantrakorn et al. 2010; Leonardi et al. 2010; Winter et al. 2010; Jeong et al. 2018). Einzelne Arbeiten nutzten zu diesem Zweck aber auch – analog zu der vorliegenden Arbeit – den krankheitsspezifischen MG-QoL15-Fragebogen (Burns 2010b; Martínez-Lapiscina et al. 2012; Hoffmann et al. 2016; Cutter et al. 2019). Die oben genannten Arbeiten kamen einheitlich zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt ist. Als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität wurden unter anderem das Geschlecht, die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens, Vorerkrankungen und der Schweregrad der Erkrankung identifiziert. In den Arbeiten von Winter et al. (2010) und Szczudlik et al. (2020) fand sich zudem eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Einschränkungen der Lebensqualität und der Höhe des Body-Mass-Index (BMI). In den genannten Arbeiten wurden zur Untersuchung der Lebensqualität allerdings krankheitsunspezifische Fragebögen verwendet. Nach aktuellem Kenntnisstand existieren keine Arbeiten, die diesen Zusammenhang mithilfe des krankheitsspezifischen MG-QoL15-Fragebogens untersuchten.

Bei der Identifikation möglicher Einflussfaktoren auf das Auftreten myasthener Krisen wurde in bisherigen Arbeiten vor allem der Zeitraum nach einer Thymektomie betrachtet. Neben einer vorausgegangenen myasthenen Krise gelten zu diesem Zeitpunkt eine bulbäre oder generalisierte Erkrankungsform sowie begleitende Infekte als Risikofaktoren für das Auftreten myasthener Krisen (Geng et al. 2020). Ergänzend fanden Xue et al. (2017) heraus, dass das Risiko durch die postoperative Krankheitsschwere und das Vorliegen bestimmter Thymom-Subtypen beeinflusst wird. Unabhängig von einer stattgefundenen Thymektomie gelten Infekte, ein hohes Patientenalter und die Einnahme bestimmter Medikamente wie Betablocker als Risikofaktoren für das Auftreten myasthener Krisen (Sellman und Mayer 1985; Gummi et al. 2019). Kalita et al. (2014) fanden zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hohen Krankheitsschwere, einer bulbären Verlaufsform, einem hohen AChR-AK-Titer und dem Vorhandensein eines Thymoms einerseits und dem Auftreten myasthener Krisen andererseits. Das Patientenalter, die Azathioprin- und Prednisolondosis waren hier hingegen keine signifikanten Einflussfaktoren. In den multivariaten Analysen fiel allerdings keiner der genannten

Variablen mehr signifikant aus. Nelke et al. (2022) identifizierten mittels multivariater Cox-Regressionsanalysen einen hohen Schweregrad bei Diagnosestellung, das Vorhandensein von MuSK-AK und eines Thymoms als signifikante Risikofaktoren für das spätere Auftreten einer myasthenen Krise.

### **1.3.2 Zielsetzung und Hypothesen der vorliegenden Arbeit**

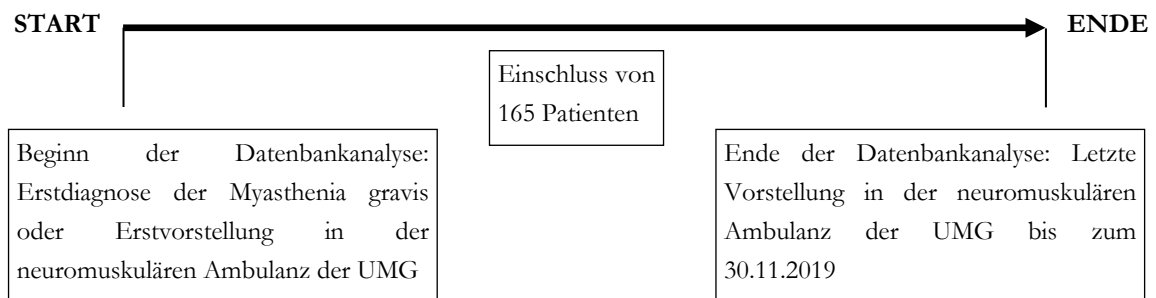
Eins der Ziele dieser Arbeit war es, nach geschlechtsspezifischen Unterschieden im Krankheitsverlauf der Myasthenia gravis zu suchen, um eine individualisierte Behandlung zu ermöglichen. Da chronische Erkrankungen einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben können, sollte zudem nach potentiellen Einflussfaktoren gesucht werden. Das Wissen hierüber kann eine Verbesserung der Lebensqualität und somit des Lebens mit der Erkrankung ermöglichen. Außerdem sollte mittels Cox-Regressionsanalysen nach potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten myasthener Krisen gesucht werden. Hierdurch könnten mögliche Risikogruppen enghmaschiger überwacht, frühzeitiger therapiert und bestenfalls vor einer lebensbedrohlichen Krankheitsverschlechterung bewahrt werden.

Für die Untersuchung der oben genannten Fragestellungen wurden die folgenden fünf Hypothesen aufgestellt. Erstens: Es existieren geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf der Myasthenia gravis. Zweitens: Die Krankheitsschwere und die Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens beeinflussen die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten. Drittens: Ein gesunder Lebensstil (niedriger BMI und kein Zigarettenkonsum) kann sich positiv auf den Krankheitsverlauf der Myasthenia gravis auswirken. Viertens: Es existiert ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf der Myasthenia gravis und dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen. Der QMG ist bei Patienten mit Begleiterkrankungen höher als bei Patienten ohne Begleiterkrankungen. Fünftens: Ein hohes Patientenalter, Begleiterkrankungen und vorausgegangene Operationen sind Risikofaktoren für das Entstehen einer myasthenen Krise.

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv der vorliegenden Arbeit bestand aus 165 Patienten. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen ihrer Erstdiagnose und dem 30.11.2019 wegen einer Myasthenia gravis in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) behandelt wurden und ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erteilten. Startpunkt der Datenbankanalyse war die Erstdiagnose der Myasthenia gravis oder – falls die Diagnosestellung nicht in der UMG stattfand – die Erstvorstellung in der neuromuskulären Ambulanz. Endpunkt war die letzte Vorstellung in der Ambulanz bis zum 30.11.2019 (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Ablauf des Studieneinschlusses**

Die Patienten wurden aus einer von Ärzten der UMG erstellten Liste – bestehend aus insgesamt 195 Patienten – selektiert. In das Patientenkollektiv aufgenommen wurden nur Patienten mit einer autoimmunen erworbenen Myasthenia gravis, die klinisch, serologisch und/oder elektrophysiologisch gesichert war. Ausgeschlossen wurden daher 17 Patienten, die unter keiner sicher diagnostizierten Myasthenia gravis litten. Zudem wurden zehn Patienten nicht miteingeschlossen, die an einer mit der Myasthenia gravis verwandten Erkrankung wie dem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (sieben Patienten) oder an einem kongenitalen myasthenen Syndrom litten (drei Patienten). Auch Patienten mit anderen muskulären Erkrankungen wie z. B. einer Myopathie (ein Patient) und Patienten, die kein Einverständnis zur Studienteilnahme erteilten (zwei Patienten), wurden ausgeschlossen. Alle Patienten, die sich zur Behandlung ihrer Myasthenia gravis im Studienzeitraum in der neurologischen Klinik der UMG vorstellten, wurden zu ihrer Bereitschaft befragt, an der Studie teilzunehmen. Sie wurden ausführlich über die Abläufe

informiert und mussten im Falle der Einwilligung eine Einverständniserklärung unterschreiben. Nach Anwendung der o. g. Kriterien blieben 165 Patienten übrig, die letztendlich an der Studie teilnahmen.

## 2.2 Retrospektive Datenbankanalyse

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine gemischt prospektive-retrospektive Studie: Einerseits wurde retrospektiv eine Datenbankanalyse durchgeführt, andererseits wurden prospektiv die krankheitsspezifische Lebensqualität und die Beeinträchtigung im Alltag von Myasthenia-gravis-Patienten untersucht. In diesem Kapitel sollen die verwendeten Methoden der Datenbankanalyse näher erläutert werden.

Für die Datenbankanalyse lagen Behandlungsakten von 165 Patienten aus 2370 Besuchen vor. In diesen Akten befanden sich Entlassungsbriefe, Ergebnisse serologischer Untersuchungen, Resultate Myasthenia-gravis-spezifischer Tests (z. B. QMG-Score/Tensilonetest), Auswertungen elektrophysiologischer Untersuchungen, radiologische Befunde sowie Einteilungen nach der MGFA-Klassifikation. Ältere Akten existierten lediglich in Papierform, die neueren hingegen digital. Es wurden alle vorliegenden Dokumente seit der Erstdiagnose bis zum Ende dieser Studie (30.11.2019) für die Datenbankanalyse berücksichtigt. Der Beobachtungszeitraum betrug pro Patient bis zu 47 Jahre. Die verwendeten Daten wurden zum Großteil schon vor dem Beginn der Studie durch Ärzte und andere Mitarbeiter der UMG erhoben, teilweise wurden sie allerdings auch erst nach Studienbeginn gesammelt. Vor dem Start der Datenbankanalyse wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien festgelegt, die aus den Behandlungsakten ermittelt werden sollten.

**Tabelle 2:** Initiale Kriterien Datenbankanalyse

Hauptgruppe	Untergruppe
Datum der Vorstellung	-
Geschlecht	-
Geburtsjahr	-
Jahr der Erstmanifestation/-diagnose	-
MGFA-Klassifikation	-
Ergebnis QMG-Score	-
Ergebnis Tensilonstest	-
Antikörperstatus	-
Ergebnis elektrophysiologische Stimulation	-
Tumorstatus	Art der Bildgebung Radiologischer Befund Jahr der Thymektomie Klassifikation des Verlaufs
Auftreten einer myasthenen Krise	Anzahl der Tage des Krankenhausaufenthalts Auftreten einer Pneumonie
Krankheitsspezifische Therapie	Pyridostigmin und Dosis Steroide und Dosis Immunsuppressiva und Dosis IVIg und Dosis Plasmapherese Sonstige
Begleiterkrankungen	Fatigue Depression Internistische Erkrankungen Andere Autoimmunerkrankungen
Operationen/Interventionelle Eingriffe	-
Schwangerschaft	-
Anzahl an Kindern	-

Nach der Analyse von 30 Behandlungsakten erfolgte eine Betrachtung und Gliederung des bis dato bestehenden Datensatzes. Die zuvor festgelegten Kriterien konnten so auf ihre Sinnhaftigkeit überprüft und – falls notwendig – verändert oder ergänzt werden. Die Begleiterkrankungen wurden in diesem Schritt zur besseren Übersichtlichkeit in Gruppen einsortiert (vgl. Kapitel 2.2.2). Anschließend wurde der komplette Datensatz nach den in Tabelle 3 beschriebenen Kriterien untersucht (Veränderungen zur ersten Version sind kursiv hervorgehoben).

**Tabelle 3:** Endgültige Kriterien der Datenbankanalyse

Hauptgruppe	Untergruppe
Datum der Vorstellung	-
Geschlecht	-
Geburtsdatum	-
Monat und Jahr der Erstmanifestation/-diagnose	-
MGFA-Klassifikation	-
Ergebnis QMG-Score	-
Ergebnis Tensilonstest	-
Antikörperstatus und -titert	-
Ergebnis elektrophysiologische Stimulation	-
Tumorstatus	Radiologischer Befund Thymektomie und Jahr der Thymektomie Histologischer Befund Thymektomie-Komplikation
Auftreten einer myasthenen Krise	Anzahl der Tage des Krankenhausaufenthalts Beatmung während einer myasthenen Krise Auftreten einer Pneumonie/eines Harnwegsinfekts
Krankheitsspezifische Therapie	Symptomatische Therapie (Pyridostigmin und Pyridostigmin retard) und Dosis Steroide und Dosis Immunsuppressiva <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Azathioprin und Dosis</li> <li>b. Mycophenolat-Mofetil und Dosis</li> <li>c. Methotrexat und Dosis</li> <li>d. Tacrolimus und Dosis</li> <li>e. Ciclosporin und Dosis</li> <li>f. Cyclophosphamid und Dosis</li> </ul> Antikörper <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Rituximab und Dosis</li> <li>b. Eculizumab und Dosis</li> </ul> IVIG und Dosis Plasmapherese
Begleiterkrankungen	Fatigue Depression Internistische Erkrankungen Andere Autoimmunerkrankungen Schilddrüsenerkrankungen Psychiatrische Erkrankungen (außer Fatigue und Depression) Tumorerkrankungen Respiratorische Erkrankungen Neurologische Erkrankungen Kardiovaskuläre Erkrankungen Sonstige Erkrankungen
Operationen/Interventionelle Eingriffe	-
Rauchverhalten (Zigaretten)	Nichtraucher Raucher Ehemalige Raucher
BMI	-

Zeitlich vor der Erstdiagnose liegende Begleiterkrankungen, Operationen, interventionelle Eingriffe und Medikamenteneinnahmen wurden nicht in die Datenauswertung miteinbezogen, da hierzu in den Akten häufig nur unvollständige Angaben zu finden waren. Traten diese nach der Erstdiagnose, aber zwischen zwei Besuchen in der UMG auf bzw. wurden sie erst danach durchgeführt, so wurden sie stets bei der darauffolgenden Vorstellung berücksichtigt.

### 2.2.1 Anfertigen der Datentabelle

Um die Ergebnisse der Datenbankanalyse statistisch auswerten zu können, wurden die aus den Akten ermittelten Daten in eine Tabelle einsortiert. Hierfür wurden zunächst die in Kapitel 2.2 aufgeführten Kriterien, nach denen die Behandlungsakten durchsucht worden waren, in der ersten Zeile der Tabelle angeordnet (Tabelle 4). Außerdem wurde jedem Patienten eine Zahl zwischen 1 und 165 zugeordnet, unter der dieser anonymisiert in der Tabelle geführt wurde (vgl. Kapitel 2.4). Für jede Vorstellung wurde eine eigene Zeile angelegt und die hierzu vorhandenen Daten eingetragen (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Exemplarischer Ausschnitt der Datentabelle

Patient	Monat und Jahr Vorstellung	Geschlecht	Alter	Monat und Jahr Erstmanifestation
1	09/2008	männlich	30	09/2005
1	10/2008	männlich	30	09/2005
1	01/2009	männlich	30	09/2005
1	06/2009	männlich	30	09/2005
1	01/2010	männlich	31	09/2005

Bei einigen Kriterien handelte es sich um Merkmale mit nur zwei möglichen Ausprägungen. Ein Beispiel hierfür war das Auftreten einer myasthenen Krise, bei der es nur die Alternativen „ja“ oder „nein“ gab. Für diese binären Merkmale wurden die Codierungen ja = 1 und nein = 0 festgelegt, sodass in die entsprechende Zelle nur diese Zahlencodes eingetragen wurden. Darüber hinaus gab es auch Kriterien, die mehr als zwei mögliche Ausprägungen aufwiesen (polytome Merkmale) wie z. B. die verschiedenen Arten der Immunsuppressiva. Den möglichen Merkmalsausprägungen wurden auch in diesem Fall Zahlencodierungen zugeteilt. Azathioprin erhielt so beispielsweise die Codierung 1, Mycophenolat-Mofetil die Codierung 2, Methotrexat die Codierung 3 usw. So wurde bei einem Patienten, der zum Zeitpunkt einer bestimmten Vorstellung das Immunsuppressivum Azathioprin einnahm, in die entsprechende Zelle eine 1 eingetragen.

Fand hingegen eine Behandlung mit Mycophenolat-Mofetil statt, so wurde dies in der zugehörigen Zelle mit einer 2 vermerkt. Tabelle 5 zeigt die Codierung in der Datentabelle am Beispiel der Immunsuppressiva.

**Tabelle 5:** Codierung der Immunsuppressiva

Patient	Monat und Jahr Vorstellung	Immunsuppressiva (nein = 0, Azathioprin = 1, Mycophenolat-Mofetil = 2, (...))	Dosis (mg)
1	09/2008	0	0
1	10/2008	0	0
1	01/2009	1	75
1	06/2009	1	200
1	01/2010	2	1500

### 2.2.2 Gruppierung der Begleiterkrankungen

Wie in Kapitel 2.2 bereits erwähnt, wurde aufgrund der Datenmenge die Entscheidung getroffen, die Begleiterkrankungen in größere übergeordnete Gruppen zusammenzufassen. Hierbei ergaben sich die in Tabelle 3 aufgeführten Kategorien. Einzelne Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ I ließen sich mehreren Gruppen zuordnen. In diesen Fällen wurden die Erkrankungen in jeder passenden Gruppe aufgeführt, d. h. im Falle des Diabetes mellitus Typ I sowohl in der Kategorie „Internistische Erkrankungen“ als auch in der Kategorie „Andere Autoimmunerkrankungen“. Begleiterkrankungen, die in den Entlassungsbriefen nur als Verdachtsdiagnosen bezeichnet und auch in den nachfolgenden Dokumenten nicht als gesichert galten, wurden nicht in die Datenbankanalyse mitaufgenommen.

### 2.2.3 Ermittlung des Schweregrads

Der QMG-Score (Original: Besinger et al. 1983; modifiziert durch: Tindall et al. 1987; Tindall et al. 1993; Barohn et al. 1998) ist ein klinischer Test zur Untersuchung der Kraft und der muskulären Ausdauer bei Patienten mit Myasthenia gravis und wurde zu diesem Zweck im Rahmen der vorliegenden Arbeit genutzt. Mittels zwölf verschiedener Muskelprüfungen kann untersucht werden, wie stark die okuläre, die faziopharyngeale und die Extremitäten- bzw. Rumpfmuskulatur von der Krankheit betroffen sind. Zur Überprüfung der Atemmuskulatur sollte zudem eine Messung der Vitalkapazität durchgeführt werden. Tabelle 6 zeigt die Version des QMG-Scores, der im Rahmen dieser Studie genutzt wurde. Abhängig von der Beeinträchtigung wurde jede einzelne



Muskelprüfung durch den Untersucher auf einer Ordinalskala von 0 („ohne Symptome“) bis 3 („starke Symptome“) bewertet. Für jeden Beeinträchtigungsgrad existierten Richtwerte, die eine einheitliche Zuordnung erlaubten, d. h. ein Patient, der beispielsweise die Arme über 240 Sekunden lang vorhalten konnte, wurde in der entsprechenden Muskelprüfung in die Kategorie „ohne Symptome“ eingeordnet (Tabelle 6). Zur Auswertung des QMG-Scores wurden im Anschluss an die Untersuchung die Punkte der einzelnen Muskelprüfungen zu einem Gesamtwert addiert und dieser durch die Anzahl durchgeführter Tests dividiert. Schlussendlich ergab sich dann ein Punktwert zwischen 0 und 3, wobei ein Wert von 0 einer Symptomfreiheit und ein Wert von 3 einer sehr schweren Symptomatik entsprach.

Da der QMG-Score in den letzten Jahrzehnten mehrfach modifiziert wurde, ergab sich die Schwierigkeit, dass in den Entlassungsbriefen unterschiedliche Varianten des QMG zur Berechnung herangezogen worden waren. Bei einem Großteil der Entlassungsbriefe waren sowohl die Ergebnisse der Einzelkraftprüfungen als auch das Gesamtergebnis des QMG aufgeführt. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Werten zu erreichen, wurde dieser daher falls möglich mithilfe des modifizierten QMG-Scores nach Barohn et al. (1998) (Tabelle 6) berechnet.

**Tabelle 6:** QMG-Score zur Messung der Muskelkraft und -ausdauer (Barohn et al. 1998)

Test Items Weakness	None	Mild	Moderate	Severe
Double vision on lateral gaze <b>right</b> or <b>left</b> (circle one)	61	11 – 60	1 – 10	spontaneous
Ptosis (upward gaze)	61	11 – 60	1 – 10	spontaneous
Facial muscles	normal lid	complete, weak, some resistance	complete, without resistance	incomplete
Swallowing 4 oz. water (½ cup)	normal	minimal coughing or throat clearing	severe coughing/ choking or nasal regurgitation	cannot swallow (test not attempted)
Speech following counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)	none at #50	dysarthria at #30 – 49	dysarthria at #10 – 29	dysarthria at #9
Right arm outstretched (90° sitting)	240	90 – 239	10 – 89	0 – 9
Left arm outstretched (90° sitting)	240	90 – 239	10 – 89	0 – 9
Vital capacity (% predicted)	≥ 80 %	65 – 79 %	50 – 64 %	< 50 %
Right hand grip (kg) male female	≥ 45 ≥ 30	15 – 44 10 – 29	5 – 14 5 – 9	0 – 4 0 – 4
Left hand grip (kg) male female	≥ 35 ≥ 25	15 – 34 10 – 24	5 – 14 5 – 9	0 – 4 0 – 4
Head lifted (45° supine)	120	30 – 119	1 – 29	0
Right leg outstretched (45° supine)	100	31 – 99	1 – 30	0
Left leg outstretched (45° supine)	100	31 – 99	1 – 30	0

#### 2.2.4 MGFA-Klassifikation

Wie bereits in Kapitel 1.1.4 beschrieben, dient die MGFA-Klassifikation der Einteilung von Patienten mit gleichartigen klinischen Charakteristika in gemeinsame Kohorten und wurde hierzu auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Die MGFA-Klassifikation stellt eine Modifikation der ursprünglich im Jahr 1966 entworfenen Klassifikation nach Osserman und Genkins (1966) dar. Bei beiden Klassifikationen gibt es insgesamt fünf Kohorten (I – V), wobei eine höhere Kohortenummer einer stärkeren Krankheitssymptomatik entspricht. Die Kohorte I umfasst bei beiden Klassifikationen Patienten mit einer rein okulären Form der Myasthenia gravis. Zur Kohorte II werden sowohl bei der MGFA-Klassifikation als auch bei der Klassifikation nach Osserman und Genkins Patienten mit einer leichtgradigen generalisierten Form der Myasthenia gravis gezählt. Nach Osserman

und Genkins ist die Kohorte II in die Untergruppen A und B aufgeteilt, wobei zur Untergruppe B Patienten mit einer faziopharyngealen Form der Myasthenia gravis gezählt werden. Bei der Klassifikation nach Osserman und Genkins sind die Patienten der Kohorte III und IV von einer schweren generalisierten Form der Myasthenia gravis betroffen, allerdings unterscheiden sie sich dadurch, dass sich in der Kohorte III Patienten mit einer akuten und in der Kohorte IV Patienten mit einer chronischen Form der Myasthenia gravis befinden. Dies steht im Gegensatz zur MGFA-Klassifikation, bei der sich die Kohorten III und IV durch eine Abstufung im Schweregrad unterscheiden (Kohorte III: mäßiggradige GMG, Kohorte IV: schwere GMG) und keine Einteilung in eine akute und chronische Form stattfindet. In der MGFA-Klassifikation existieren nicht nur für die Kohorte II, sondern auch für die Kohorten III und IV die Untergruppen A und B: Ist hauptsächlich die Extremitäten-/Glieder Muskulatur betroffen, erfolgt die Einteilung in die Untergruppe A. Wenn größtenteils die oropharyngeale bzw. die Atemmuskulatur betroffen ist, erfolgt hingegen die Einteilung in die Untergruppe B. Auch bei der Kohorte V unterscheiden sich die ursprüngliche Klassifikation und die neuere Einteilung der MGFA: Nach Osserman und Genkins umfasst diese Kohorte Patienten mit einer sog. „Defektmyasthenie“, d. h. Patienten, die unter einer schweren chronischen Form der Myasthenia gravis mit Muskelatrophien leiden. Die MGFA ordnet der Gruppe V hingegen intubationsbedürftige Patienten zu. Tabelle 7 zeigt die MGFA-Klassifikation, die in der vorliegenden Arbeit genutzt wurde (Jaretzki et al. 2000).

**Tabelle 7:** Klassifikation der Myasthenia gravis durch die MGFA (Jaretzki et al. 2000), modifiziert nach (Osserman und Genkins 1966)

Klasse	Charakteristika
I	Rein okuläre Symptomatik, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenia gravis mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenia gravis, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenia gravis
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung*
Die Klassen II – IV lassen sich in zwei Subgruppen unterteilen:	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

\* Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit: Klasse IVb

## 2.3 Prospektive Befragung: Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens

Neben der retrospektiven Datenbankanalyse wurde im Rahmen dieser Arbeit eine prospektive Analyse der Lebensqualität und der Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens von Patienten mit Myasthenia gravis durchgeführt. Hierfür wurden der MG-QoL15- und der MG-ADL-Fragebogen verwendet. Diese Fragebögen wurden bei Vorstellungen in der neuromuskulären Ambulanz bzw. bei stationären neurologischen Aufenthalten in der UMG während des Zeitraums der Datenerhebung (01.02.2018 – 30.11.2019) durch die Patienten des unter Kapitel 2.1 genannten Kollektivs ausgefüllt. Außerdem wurden die Fragebögen per Post an die Patienten verschickt und in der Häuslichkeit beantwortet.

### 2.3.1 Untersuchung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

Der im Rahmen dieser Dissertation zur Untersuchung der Lebensqualität verwendete MG-QoL15-Fragebogen (Burns et al. 2008) stellt eine Kurzform des krankheitsspezifischen MG-QoL60-Fragebogens dar (Mullins et al. 2008). Der MG-QoL60 setzt sich aus insgesamt 60 Fragen zusammen und umfasst die Kategorien Mobilität, Symptome, psychisches Wohlbefinden, generelle Zufriedenheit, Denken und Ermüdung, familiäres und soziales Wohlbefinden sowie zusätzliche Belange (Mullins et al. 2008). Hieraus entwickelten Burns et al. (2008) den MG-QoL15-Fragebogen mit dem Ziel, einen

krankheitsspezifischen Fragebogen mit einfacherer und schnellerer Handhabung zu etablieren. Der MG-QoL15 besteht aus 15 Fragen und umfasst die Kategorien Mobilität, Symptome, generelle Zufriedenheit und psychisches Wohlbefinden (Burns et al. 2008). Trotz der geringeren Anzahl an Fragen weist der MG-QoL15 eine hohe Konstruktvalidität sowie Test-Retest-Reliabilität auf (Burns et al. 2011) und ist darüber hinaus sehr sensitiv (Burns et al. 2012). Zudem ist die Beantwortung der Fragen des MG-QoL15-Fragebogens für die Patienten weniger zeitintensiv und die Ergebnisauswertung bzw. -interpretation für die Untersucher weniger aufwendig (Burns et al. 2008; Burns et al. 2012). Diese Eigenschaften des MG-QoL15 führten zu der Entscheidung, den MG-QoL15 anstatt des MG-QoL60 im Rahmen dieser Arbeit zu verwenden.

Bei der Beantwortung der Fragen des MG-QoL15 entschieden die Patienten auf einer Skala zwischen 0 und 4, wie sehr die jeweilige Aussage in den letzten vier Wochen auf sie zutraf. Eine 0 bedeutete in dem Zusammenhang ein Nicht-Zutreffen der Aussage und eine 4 ein vollständiges Zustimmung zu der jeweiligen Aussage. Die Einzelwerte wurden nach dem Ausfüllen des Fragebogens zu einem Gesamtwert addiert, sodass ein Minimum von 0 und ein Maximum von 60 Punkten erreicht werden konnte. Je höher der Gesamtwert ausfiel, desto stärker war die Lebensqualität beeinträchtigt. In dieser Arbeit wurde die deutsche Übersetzung des MG-QoL15-Fragebogens nach Fitzthum (2015) verwendet, die in Tabelle 8 zu sehen ist. Es lag ein schriftliches Einverständnis zur Verwendung dieser Version vor. Insgesamt wurden 101 MG-QoL15 Fragebögen von 64 Patienten ausgewertet.

**Tabelle 8:** MG-QoL15-Fragebogen (Original (Burns et al. 2008), deutsche Übersetzung (Fitzthum 2015))

	<b>Gar nicht</b>	<b>Ein wenig</b>	<b>Etwas</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
1. Ich bin frustriert über meinen Zustand.	0	1	2	3	4
2. Ich habe aufgrund meines Zustandes Probleme beim Sehen.	0	1	2	3	4
3. Ich habe Schwierigkeiten beim Essen.	0	1	2	3	4
4. Ich muss meine sozialen Aktivitäten aufgrund meines Gesundheitszustandes einschränken.	0	1	2	3	4
5. Mein Gesundheitszustand hindert mich daran, Hobbies und Freizeitaktivitäten zu genießen, die für mich wichtig sind.	0	1	2	3	4
6. Aufgrund meines Gesundheitszustandes habe ich Schwierigkeiten, die Bedürfnisse meiner Familie zu erfüllen.	0	1	2	3	4
7. Ich muss mir Gedanken/Pläne bezüglich meines Zustandes machen.	0	1	2	3	4
8. Meine beruflichen Fähigkeiten und/oder meine berufliche Situation werden durch meinen Gesundheitszustand negativ beeinflusst.	0	1	2	3	4
9. Ich habe Schwierigkeiten zu sprechen.	0	1	2	3	4
10. Ich habe Schwierigkeiten Auto zu fahren.	0	1	2	3	4
11. Ich bin aufgrund meines Zustandes deprimiert.	0	1	2	3	4
12. Ich habe Schwierigkeiten zu gehen.	0	1	2	3	4
13. Ich habe Schwierigkeiten, mich an öffentlichen Plätzen aufzuhalten.	0	1	2	3	4
14. Ich fühle mich durch meinen Zustand überwältigt.	0	1	2	3	4
15. Ich habe Schwierigkeiten bei der Durchführung meiner eigenen Körperpflege.	0	1	2	3	4

Anmerkung: Die deutsche Übersetzung stammt aus der Dissertation von Fitzthum (2015) und die Verwendung erfolgte nach schriftlicher Genehmigung der Autoren.

### **2.3.2 Untersuchung der krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens**

Um die Beeinträchtigungen der Patienten in ihrem Alltag zu erfassen, wurde der MG-ADL-Fragebogen verwendet. Dieser Fragebogen kann klinische Veränderungen sensitiver detektieren als der QMG-Score (Wolfe et al. 2008). Hierbei werden acht verschiedene, für die Myasthenia gravis typische Symptome abgefragt (Tabelle 9). Die Patienten entscheiden auf einer Ordinalskala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (starke Beeinträchtigung), wie stark sie von dem jeweiligen Symptom in den letzten vier Wochen beeinträchtigt wurden. Durch Addition der einzelnen Punktwerte ergab sich dann ein Gesamtwert, der theoretisch zwischen 0 und 24 liegen konnte. Umso höher dieser Gesamtwert ausfiel, desto stärker war die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Wolfe et al. 1999). Insgesamt wurden 82 Fragebögen von 55 Patienten ausgefüllt und ausgewertet. Tabelle 9 zeigt die deutsche Version des MG-ADL-Fragebogens, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Vor Nutzung wurde das Einverständnis zur Verwendung dieser Version eingeholt.

**Tabelle 9:** MG-ADL-Fragebogen (Original (Wolfe et al. 1999), deutsche Übersetzung (Fitzthum 2015))

Grad	0	1	2	3
Sprechen	Normal	Teilweise Lallen oder nasales Sprechen	Kontinuierliches Lallen oder nasales Sprechen, spricht aber verständlich	Schwierig zu verstehen
Kauen	Normal	Ermüdung bei festen Speisen	Ermüdung bei weichen Speisen	Magensonde
Schlucken	Normal	Seltene Episoden von Erstickungsanfällen	Regelmäßige Erstickungsanfälle, die eine Umstellung der Nahrung erforderlich machen	Magensonde
Atmen	Normal	Kurzatmigkeit bei Anstrengung	Kurzatmigkeit bei Ruhe	Beatmungspflicht
Beeinträchtigung der Fähigkeit, die Zähne zu putzen oder die Haare zu kämmen	Nein	Besonders anstrengend, aber keine Ruhepausen notwendig	Ruhepausen notwendig	Kann diese Tätigkeiten nicht selbstständig durchführen
Beeinträchtigung der Fähigkeit, von einem Stuhl aufzustehen	Nein	Mild, muss teilweise die Arme benutzen	Moderat, muss immer die Arme benutzen	Schwer, Hilfe ist notwendig
Doppelbilder	Nein	Treten auf, aber nicht täglich	Täglich, aber nicht konstant	Konstant
Ermatten oder Ungleichmäßigkeit der Augenlider	Nein	Treten auf, aber nicht täglich	Täglich, aber nicht konstant	Konstant

Anmerkung: Die deutsche Übersetzung stammt aus der Dissertation von Fitzthum (2015) und die Verwendung erfolgte nach schriftlicher Genehmigung der Autoren.

## 2.4 Datenspeicherung und -sicherung

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 erläutert wurden die Patientendaten anonymisiert, indem jedem Patienten ein Zahlencode von 1 bis 165 zugeordnet wurde. Die Verknüpfung zwischen diesem Zahlencode und dem Patientennamen wurde in einer eigenen Datentabelle gespeichert, die passwortgesichert auf einem UMG-internen Server abgelegt wurde. Für die Datenbankanalyse der Entlassungsbriefe wurde eine zweite - ebenfalls passwortgesicherte - Datentabelle angelegt. Unter dem zugehörigen dreistelligen Zahlencode wurden in dieser Tabelle die Informationen aus der Datenbankanalyse abgespeichert. Die ausgefüllten MG-QoL15- und MG-ADL-Fragebögen wurden mit dem Datum der Erhebung versehen in einem verschlossenen Raum aufbewahrt, sodass kein Unbefugter auf sie zugreifen konnte.



## 2.5 Statistische Datenauswertung

Die statistischen Analysen wurden durch Herrn Dr. Kück und Herrn Anten der Wissenschaftlichen Serviceeinheit „Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ (MBSB) durchgeführt. Hierfür wurde die Statistik-Software R (Version 3.4.0 (R Core Team 2018)) unter Verwendung der R-Pakete lmerTest (Version 3.1.1 (Kuznetsova et al. 2017)) und lme4 (Version 1.1.21 (Bates et al. 2015)) für die linearen gemischten Modelle sowie survival (Version 3.2.7 (Therneau 2015)) für die Cox-Regressionsmodelle verwendet. Die Box-Plots und Scatter-Plots wurden ebenfalls durch die Mitarbeiter der Medizinischen Statistik erstellt. Alle anderen Graphiken wurden durch die Doktorandin mittels Word und Excel entworfen. Für alle statistischen Analysen wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 5\%$  ( $p < 0,05$ ) festgelegt. Es erfolgte – wenn nicht anders angegeben – keine Korrektur für multiples Testen, da es sich bei der vorliegenden Studie um eine explorative Studie handelte.

Zu Beginn wurde eine deskriptive Datenauswertung durchgeführt, um die Charakteristika der Patientenkohorte herauszuarbeiten. Hierfür wurden die erhobenen Daten nach dem Geschlecht und nach dem Auftreten bzw. Nicht-Auftreten einer myasthenen Krise getrennt betrachtet. Um einen überproportional starken Einfluss von Patienten mit vielen Vorstellungen gegenüber Patienten mit nur wenigen Vorstellungen zu verhindern, wurden die Daten pro Patient über die Anzahl an Vorstellungen gemittelt. Für metrische Daten wurden dann der Mittelwert, die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum berechnet. Die jeweiligen P-Werte wurden hierbei mit dem Wilcoxon-Whitney-U-Test berechnet. Ordinale und nominale Daten wurden mit der Anzahl und dem relativen Anteil an allen Vorstellungen zusammengefasst, bei ordinalen Daten wurden zusätzlich Minimum und Maximum angegeben. Zur Berechnung der jeweiligen P-Werte wurde bei kategorialen Variablen der exakte Test nach Fisher angewandt. Bei der deskriptiven Analyse wurden nur Daten eingeschlossen, bei denen sich in beiden Gruppen jeweils Daten aus mindestens 20 Vorstellungen von mindestens vier Patienten befanden.

In einem weiteren Schritt wurden lineare Zusammenhänge mithilfe von Korrelationsanalysen geprüft. Um Messwiederholungen pro Patient in die Auswertung miteinzubeziehen, wurden hierfür univariate und multivariate lineare gemischte Modelle erstellt. Im Ergebnisteil sind zu den linearen gemischten Modellen neben dem P-Wert stets der Regressionskoeffizient der unabhängigen Variablen (kurz: Koeffizient), der Standardfehler und der konstante Term angegeben. Der Koeffizient gibt hierbei die geschätzte Steigung der Geraden an und der konstante Term bezeichnet den y-

Achsenabschnitt. Die abhängige Variable MG-ADL wurde für die Korrelationsanalysen logarithmiert, damit sowohl die Residuen als auch die zufälligen konstanten Terme näherungsweise normalverteilt und die Voraussetzungen der linearen gemischten Regressionsmodelle somit erfüllt waren. Um die repetitive Stimulation bei Reizung des Nervus accessorius und des Nervus facialis miteinander zu vergleichen, wurden gemischte logistische Regressionsmodelle durchgeführt. Hierdurch wurde berücksichtigt, dass teilweise mehrfach Daten von demselben Patienten erhoben wurden. Anhand der Odds Ratio (OR) lässt sich in diesen Analysen die Stärke des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Merkmalen ablesen. Eine  $OR > 1$  deutet dabei auf eine Assoziation zwischen den Merkmalen hin, dass das Auftreten des einen Merkmals die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des anderen Merkmals erhöht. Eine  $OR < 1$  spricht ebenfalls für eine Assoziation, allerdings senkt das Auftreten des einen Merkmals in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des anderen Merkmals. Bei einer  $OR = 0$  existiert keine Assoziation. Das angegebene Konfidenzintervall ist der Bereich, in dem die OR mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.

In einem letzten Schritt wurden Cox-Regressionsmodelle durchgeführt, um Risikofaktoren für das Auftreten einer myasthenen Krise zu identifizieren. Hierbei wurden sowohl zeitabhängige Einflussfaktoren wie z. B. das Vorhandensein von Begleiterkrankungen als auch zeitunabhängige Einflussfaktoren wie z. B. das Geschlecht untersucht. Die Hazard Ratio (HR) gibt bei den Cox-Regressionsanalysen analog zur OR die Stärke des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Parametern an. Das angegebene Konfidenzintervall der HR zeigt an, dass die HR mit 95-prozentiger Sicherheit in diesem Bereich liegt (Ziegler et al. 2007).

## 3 Ergebnisse

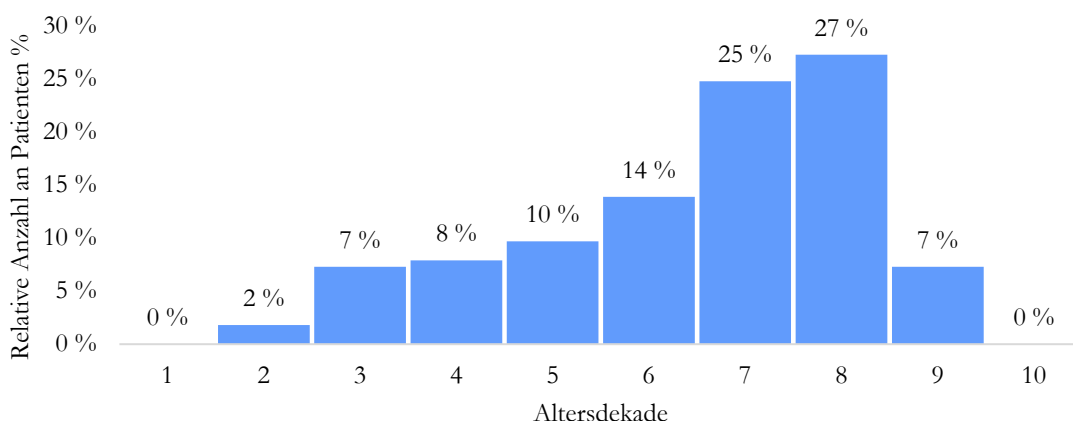
### 3.1 Deskriptive Statistik und univariate Korrelationsanalysen

#### 3.1.1 Überblick über das Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 165 Personen im Alter zwischen 18,9 und 89,7 Jahren. Es wurden 2370 Einzelvorstellungen in die Datenbankanalyse miteinbezogen. Im Durchschnitt stellten sich die Patienten während des Untersuchungszeitraums 14-mal in der UMG vor, das Minimum lag bei einer und das Maximum bei 65 Vorstellungen. Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, lag das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs bei 59,8 Jahren. Beim Auftreten der ersten Symptome waren die Patienten durchschnittlich 54,4 Jahre alt und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag das durchschnittliche Alter bei 55,4 Jahren (Tabelle 10). Über die Hälfte der Patienten befand sich bei Diagnosestellung bereits innerhalb oder jenseits der siebten Altersdekade (Abbildung 2).

**Tabelle 10:** Patientenalter (Jahre) bei Erstmanifestation/-diagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum

	n (Patienten)	M (SD)	[Min;Max]
Alter bei Erstmanifestation	162	54,4 (19,3)	[12,0;89,0]
Alter bei Erstdiagnose	164	55,4 (18,9)	[12,0;89,0]
Alter Beobachtungszeitraum	165	59,8 (17,1)	[18,9;89,7]



**Abbildung 2:** Aufteilung der Kohorte auf die Altersdekaden 1 – 10 bei Erstdiagnose  
Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten, von denen Angaben zum Alter bei Erstdiagnose vorhanden waren (n = 164)

Bei nur 10,9 % der Patienten blieb die myasthene Symptomatik auf eine rein okuläre Symptomatik begrenzt (MGFA-Klasse I). Der Großteil der Patienten (42,4 %) litt unter einer leicht- bis mäßiggradigen generalisierten Erkrankungsform (MGFA-Klasse II). Bei einigen Patienten erfolgte für die Klassen II, III und IV keine genauere Einteilung in die Untergruppen A und B. 11,5 % der Patienten wiesen eine intubationsbedürftige Myasthenia gravis auf (MGFA-Klasse V). Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die Anzahl an Patienten, die sich in den jeweiligen MGFA-Klassen befanden. In Klammern sind jeweils die relativen Häufigkeiten in Bezug auf alle untersuchten Patienten angegeben (n = 165).

**Tabelle 11:** Häufigkeit der MGFA-Klassen

MGFA-Klassifikation	n (Patienten)
I	18 (10,9 %)
II	70 (42,4 %), hiervon nicht genauer klassifiziert: 22
- IIA	34
- IIB	14
III	31 (18,8 %), hiervon nicht genauer klassifiziert: 4
- IIIA	17
- IIIB	10
IV	27 (16,4 %), hiervon nicht genauer klassifiziert: 1
- IVA	2
- IVB	24
V	19 (11,5 %)
Gesamt	165 (100 %)

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse zum Schweregrad, zu der krankheitsspezifischen Lebensqualität und zu den krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens erfolgte anhand des erreichten Punktwerts eine Aufteilung in Gruppen<sup>2</sup>. Zum Zeitpunkt der

<sup>2</sup> QMG: 0 Punkte: keine Symptomatik (Gruppe 1), 0,1 – 1 Punkte: leichte Symptomatik (Gruppe 2), 1,1 – 2 Punkte: mittelgradige Symptomatik (Gruppe 3), 2,1 – 2,9 Punkte: schwere Symptomatik (Gruppe 4), 3 Punkte: Tod (Gruppe 5).

MG-QoL15: 0 Punkte: keine Beeinträchtigung (Gruppe 1), 1 – 15 Punkte: leichte Beeinträchtigung (Gruppe 2), 16 – 30 Punkte: mittelgradige Beeinträchtigung (Gruppe 3), 31 – 45 Punkte: schwere Beeinträchtigung (Gruppe 4), 46 – 60 Punkte: sehr schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität (Gruppe 5).

MG-ADL: 0 Punkte: keine Beeinträchtigung (Gruppe 1), 1 – 6 Punkte: leichte Beeinträchtigung (Gruppe 2), 7 – 12 Punkte: mittelgradige Beeinträchtigung (Gruppe 3), 13 – 18 Punkte: schwere Beeinträchtigung (Gruppe 4), 19 – 24 Punkte: sehr schwere Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Gruppe 5).

Erstdiagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum litten die Patienten durchschnittlich unter einer leichten myasthenen Symptomatik. Die Befragung zur krankheitsspezifischen Lebensqualität ergab durchschnittlich eine mittelgradige Beeinträchtigung und die Aktivitäten des täglichen Lebens waren im Durchschnitt leicht beeinträchtigt (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Ergebnisse des QMG, MG-QoL15 und MG-ADL bei Erstdiagnose bzw. im gesamten Beobachtungszeitraum

	n (Patienten)	M (SD)	[Min;Max]
QMG Erstdiagnose	111	0,70 (0,50)	[0;2,40]
QMG gesamt	165	0,49 (0,36)	[0;1,69]
MG-QoL15 gesamt	64	16,66 (13,04)	[0;55,00]
MG-ADL gesamt	55	3,99 (3,51)	[0;16,80]

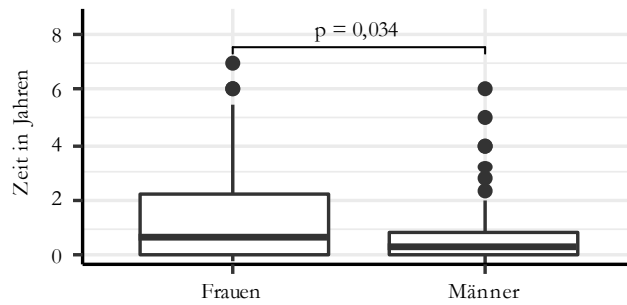
Abkürzungen: MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*, MG-QoL15 = *15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale*, QMG = *Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score*

### 3.1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf

Im gesamten Kollektiv befanden sich 80 Frauen (48,5 %) und 85 Männer (51,5 %). Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation, der Erstdiagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant jünger als die Männer (Tabelle 13). Beim weiblichen Geschlecht dauerte außerdem die Zeit von der Erstmanifestation bis zur Erstdiagnose signifikant länger (Abbildung 3).

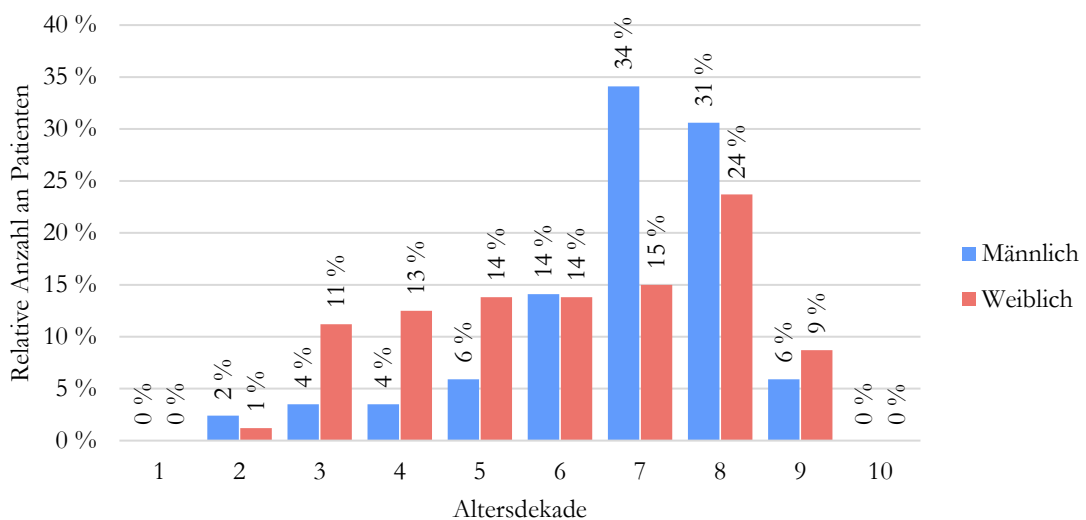
**Tabelle 13:** Patientenalter (in Jahren) im Vergleich zwischen Frauen und Männern

	Frauen	Männer	p
Alter bei Erstmanifestation M (SD)	50,1 (20,8)	58,4 (17,0)	0,010
[Min;Max]	[14,00;89,00]	[12,00;82,00]	
n (Patienten)	79	83	
Alter bei Erstdiagnose M (SD)	51,9 (20,2)	58,7 (17,1)	0,040
[Min;Max]	[14,00;89,00]	[12,00;83,00]	
n (Patienten)	79	85	
Alter gesamt M (SD)	56,5 (18,7)	62,9 (15,0)	0,031
[Min;Max]	[18,89;89,67]	[19,54;84,00]	
n (Patienten)	80	85	



**Abbildung 3: Boxplot Zeitspanne Erstmanifestation – Erstdiagnose im Geschlechtervergleich**  
Anmerkung: Frauen n = 80; M 2,15; SD 4,40; [Min;Max] [-0,21;28,42]. Männer n = 83; M 0,87; SD 1,84; [Min;Max] [-0,41;10,96] (Graphik erstellt durch die MBSB).

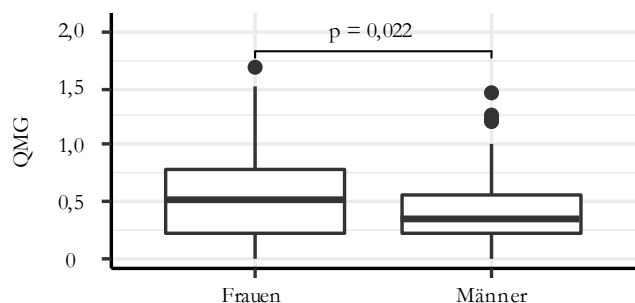
Der Großteil der männlichen Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der siebten bis achten Altersdekade. Während 39 % der Frauen die Diagnose einer Myasthenia gravis bereits vor dem 50. Geburtstag erhielten, waren nur 16 % der Männer bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre alt (Abbildung 4).



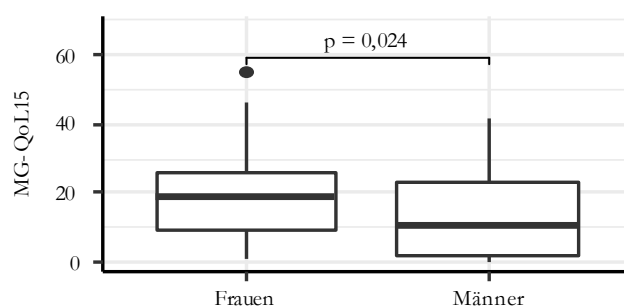
**Abbildung 4: Geschlechtsspezifische Aufteilung auf die Altersdekaden 1 – 10 bei Erstdiagnose**  
Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf alle Frauen (n = 79) bzw. Männer (n = 85) der Kohorte, von denen eine Angabe zum Alter bei Erstdiagnose vorlag.

Ein weiterer signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ergab sich hinsichtlich des Schweregrads. Dieser fiel in der untersuchten Kohorte bei den Frauen signifikant höher aus als bei den Männern (Abbildung 5). Auch der durchschnittliche MG-QoL15-Wert unterschied sich signifikant zwischen den Geschlechtern. Frauen waren durchschnittlich in ihrer Lebensqualität mittelgradig beeinträchtigt (Gruppe 3, vgl. S. 35), wohingegen die Männer nur leicht beeinträchtigt waren (Gruppe 2, vgl. S. 35). Der durchschnittliche MG-QoL15 der Frauen lag knapp 6,7 Punkte über dem Wert der Männer (Abbildung 6). Hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens gaben beide Geschlechter

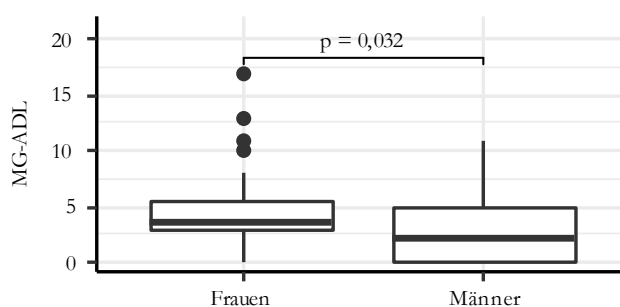
durchschnittlich eine leichte Beeinträchtigung an (Gruppe 1, vgl. S. 35), allerdings lag auch hier der durchschnittliche MG-ADL der Frauen signifikant über dem Wert der Männer (Abbildung 7).



**Abbildung 5: Boxplot zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im QMG** Anmerkung: Frauen n = 80; M 0,56; SD 0,40; [Min;Max] [0;1,69]. Männer n = 85; M 0,42; SD 0,30; [Min;Max] [0;1,47] (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score



**Abbildung 6: Boxplot zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im MG-QoL15** Anmerkung: Frauen n = 35; M 19,68; SD 12,43; [Min;Max] [1,00;55,00]. Männer n = 29; M 13,00; SD 13,00; [Min;Max] [0;42,00] (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale



**Abbildung 7: Boxplot zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im MG-ADL** Anmerkung: Frauen n = 30; M 4,8; SD 3,8; [Min;Max] [0;16,8]. Männer n = 25; M 3,01; SD 2,99; [Min;Max] [0;11,00] (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale

Hinsichtlich der Thymuspathologien ließen sich ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede finden. Während bei Frauen häufiger Thymushyperplasien vorkamen, konnten bei Männern häufiger Thymome nachgewiesen werden. Wie aus Tabelle 14 abzulesen ist, fielen diese Unterschiede allerdings nicht statistisch signifikant aus. Die Anzahl durchgeführter Thymektomien unterschied sich hingegen signifikant zwischen den Geschlechtern. Während bei 40,0 % der Frauen eine Thymektomie durchgeführt wurde, waren es nur 23,5 % der Männer, die thymektomiert wurden ( $p = 0,03$ ). Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Anzahl durchgeführter Thymektomien im Geschlechtervergleich sowie über die Häufigkeit von Thymomen, Thymushyperplasien und Normalbefunden nach Thymektomie. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich dabei immer auf die Gesamtanzahl der untersuchten Patienten der jeweiligen Gruppe.

**Tabelle 14:** Anzahl an Patienten mit Thymektomie und Thymusveränderungen im Geschlechtervergleich

	Frauen	Männer	Gesamt	p
Thymektomie	32 (40,0 %)	20 (23,5 %)	52 (31,5 %)	0,03
n (Patienten)	80	85	165	
Thymom	8 (32,0 %)	9 (45,0 %)	17 (37,8 %)	0,54
n (Patienten)	25	20	45	
Thymushyperplasie	8 (32,0 %)	4 (20,0 %)	12 (26,7 %)	0,50
n (Patienten)	25	20	45	
Normalbefund	9 (36,0 %)	7 (35,0 %)	16 (35,6 %)	1,00
n (Patienten)	25	20	45	

Anmerkung: Die Prozentwerte beziehen sich auf die Gesamtanzahl untersuchter Patienten der jeweiligen Gruppe.

Insgesamt war der relative Anteil an seropositiven Männern für den AChR-, MuSK- und Titin-AK höher als der Anteil an Frauen, wobei diese Unterschiede nicht signifikant ausfielen (Tabelle 15). Der Mittelwert und das Maximum des AChR- und des MuSK-AK-Titers der Frauen lagen über dem Wert der Männer, wogegen es sich bei dem Titin-AK-Titer genau andersherum verhielt. Auch diese Unterschiede fielen nicht signifikant aus (Tabelle 16).



**Tabelle 15:** Häufigkeit der Seropositivität (Anzahl an Patienten) im Geschlechtervergleich

	Frauen	Männer	Gesamt	p
AChR-AK (+)	63 (79,7 %)	74 (87,1 %)	137 (83,5 %)	0,29
n (Patienten)	79	85	164	
MuSK-AK (+)	2 (4,3 %)	3 (6,8 %)	5 (5,6 %)	0,67
n (Patienten)	46	44	90	
Titin-AK (+)	15 (27,8 %)	21 (43,8 %)	36 (35,3 %)	0,10
n (Patienten)	54	48	102	
LRP4-AK (+)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
n (Patienten)	2	2	4	

Anmerkung: Die Prozentwerte beziehen sich auf die Gesamtanzahl untersuchter Patienten der jeweiligen Gruppe. Abkürzungen: AChR-AK = Acetylcholinrezeptor-Antikörper, LRP4-AK = Lipoprotein-Rezeptor-assoziiertes-Protein-4-Antikörper, MuSK-AK = Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper, Titin-AK = Titin-Antikörper

**Tabelle 16:** Antikörpertiter im Geschlechtervergleich

	Frauen	Männer	Gesamt	p
AChR-AK-Titer (nmol/l) M (SD)	28,27 (80,71)	11,34 (14,89)	19,03 (55,90)	0,999
[Min;Max]	[0;496,00]	[0;92,67]	[0;496,00]	
n (Patienten)	69	83	152	
MuSK-AK-Titer (nmol/l) M (SD)	1,05 (4,30)	0,21 (1,01)	0,65 (3,19)	0,373
[Min;Max]	[0;22,78]	[0;5,23]	[0;22,78]	
n (Patienten)	30	27	57	
Titin-AK-Titer (nmol/l) M (SD)	3,95 (6,92)	39,99 (95,01)	23,86 (72,32)	0,120
[Min;Max]	[0;20,00]	[0;320,00]	[0;320,00]	
n (Patienten)	17	21	38	
LRP4-AK-Titer M (SD)	-	-	-	-
[Min;Max]	-	-	-	
n (Patienten)	2	2	4	

Abkürzungen: AChR-AK = Acetylcholinrezeptor-Antikörper, LRP4-AK = Lipoprotein-Rezeptor-assoziiertes-Protein-4-Antikörper, MuSK-AK = Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper, Titin-AK = Titin-Antikörper

### 3.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Therapie

Bis auf einen Patienten nahmen alle Patienten der Kohorte (n = 164, 99,4 %) mindestens einmal im Beobachtungszeitraum Pyridostigmin ein. Während Frauen seltener mit

Glukokortikoiden behandelt wurden als Männer (80,0 % vs. 92,9 %,  $p = 0,02$ ), erhielten sie signifikant häufiger IVIG (35,0 % vs. 18,8 %,  $p = 0,02$ ) (Tabelle 17). Die durchschnittlich eingenommene Dosis der krankheitsspezifischen Medikamente unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (Tabelle 18). Ciclosporin und Cyclophosphamid (per os) wurden nur von männlichen Patienten eingenommen, wohingegen nur weibliche Patienten mit Tacrolimus und Eculizumab behandelt wurden.

**Tabelle 17:** Anzahl an Patienten mit Einnahme krankheitsspezifischer Medikation im Geschlechtervergleich

Medikament	Frauen	Männer	Gesamt	p
Pyridostigmin	79 (98,8 %)	85 (100 %)	164 (99,4 %)	0,48
Pyridostigmin retard	69 (86,3 %)	70 (82,4 %)	139 (84,2 %)	0,53
Glukokortikoide	64 (80,0 %)	79 (92,9 %)	143 (86,7 %)	0,02
Azathioprin	54 (67,5 %)	66 (77,6 %)	120 (72,7 %)	0,16
Mycophenolat-Mofetil	24 (30,0 %)	23 (27,1 %)	47 (28,5 %)	0,73
Methotrexat	5 (6,2 %)	6 (7,1 %)	11 (6,7 %)	1,00
Ciclosporin	0 (0 %)	2 (2,4 %)	2 (1,2 %)	0,50
Tacrolimus	1 (1,2 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0,48
Cyclophosphamid	0 (0 %)	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)	1,00
Rituximab	1 (1,2 %)	2 (2,4 %)	3 (1,8 %)	1,00
Eculizumab	3 (3,8 %)	0 (0 %)	3 (1,8 %)	0,11
IVIG	28 (35,0 %)	16 (18,8 %)	44 (26,7 %)	0,02
Plasmapherese	5 (6,2 %)	6 (7,1 %)	11 (6,7 %)	1,00

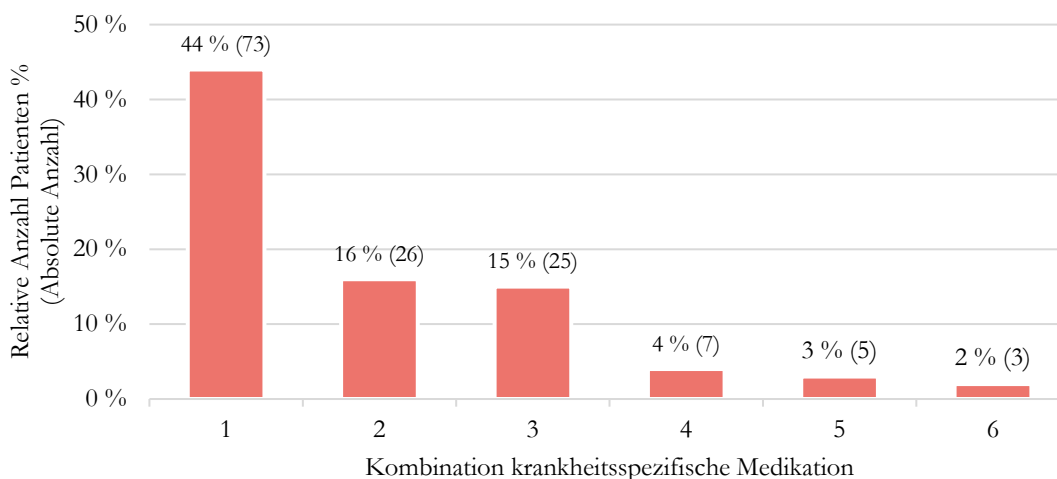
Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die gesamte Kohorte ( $n = 165$ ) bzw. auf alle Frauen ( $n = 80$ ) oder Männer ( $n = 85$ ) der Kohorte. Abkürzungen: IVIG = intravenöse Immunglobuline

**Tabelle 18:** Dosis (mg) der krankheitsspezifischen Medikation im Geschlechtervergleich

Medikament	Frauen	Männer	Gesamt	p
Pyridostigmin M (SD)	187,82 (63,41)	188,02 (71,78)	187,93 (67,67)	0,734
[Min;Max]	[60,00;380,00]	[26,67;459,00]	[26,67;459,00]	
n (Patienten)	79	85	164	
Pyridostigmin retard M (SD)	203,97 (97,25)	196,91 (102,26)	200,42 (99,51)	0,644
[Min;Max]	[86,25;505,38]	[90,00;495,00]	[86,25;505,38]	
n (Patienten)	69	70	139	
Glukokortikoid M (SD)	23,62 (17,87)	21,24 (13,11)	22,32 (15,44)	0,717
[Min;Max]	[2,50;100,00]	[4,38;80,00]	[2,50;100,00]	
n (Patienten)	64	77	141	
Azathioprin M (SD)	114,67 (47,39)	113,89 (56,86)	114,25 (52,52)	0,685
[Min;Max]	[12,50;241,67]	[25,00;366,67]	[12,50;366,67]	
n (Patienten)	54	64	118	
Mycophenolat-Mofetil M (SD)	1726,03 (714,36)	1659,71 (664,29)	1693,58 (683,61)	0,624
[Min;Max]	[250,00;2833,33]	[500,00;3100,00]	[250,00;3100,00]	
n (Patienten)	24	23	47	
Methotrexat M (SD)	11,04 (2,61)	10,99 (4,10)	11,01 (3,34)	0,927
[Min;Max]	[8,08;15,00]	[5,00;15,83]	[5,00;15,83]	
n (Patienten)	5	6	11	
Ciclosporin M (SD)	-	161,07 (40,91)	161,07 (40,91)	-
[Min;Max]	-	[132,14;190,00]	[132,14;190,00]	
n (Patienten)	0	2	2	
Tacrolimus M (SD)	5,25 (0)	-	5,25 (0)	-
[Min;Max]	[5,25;5,25]	-	[5,25;5,25]	
n (Patienten)	1	0	1	
Cyclophosphamid M (SD)	-	50 (0)	50 (0)	-
[Min;Max]	-	[50,00;50,00]	[50,00;50,00]	
n (Patienten)	0	1	0	
Rituximab M (SD)	1000 (0)	1000 (0)	1000 (0)	1,000
[Min;Max]	[1000,00;1000,00]	[1000,00;1000,00]	[1000,00;1000,00]	
n (Patienten)	1	2	3	
Ecilizumab M (SD)	1066,67 (152,75)	-	1066,67 (152,75)	-
[Min;Max]	[900,00;1200,00]	-	[900,00;1200,00]	
n (Patienten)	3	0	3	

**Anmerkung:** Bei der Dosis von Pyridostigmin, Pyridostigmin retard, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus und Cyclophosphamid handelt es sich um die täglich eingenommene orale Dosis. Methotrexat wird 1x/Woche verabreicht, es handelt sich also um die wöchentliche Dosis (p.o./i.v./i.m.). Rituximab wird nach einer Erstgabe von 1000 mg i.v. nach 14 Tagen erneut in einer Dosierung von 1000 mg i.v. verabreicht, im Anschluss erfolgt eine erneute Gabe nach 6 – 9 Monaten (DGN 2014). Ecilizumab wird zunächst wöchentlich in einer Dosis von 900 mg i.v. verabreicht, ab der 5. Woche 2-wöchentlich in einer Dosis von 1200 mg i.v. (Meisel et al. 2017).

Die häufigste eingenommene Kombination der krankheitsspezifischen Medikation bestand aus Pyridostigmin bzw. Pyridostigmin retard gemeinsam mit Glukokortikoiden und einem Immunsuppressivum. 44 % der Patienten nahmen diese Kombination ein. 16 % der Patienten wurden zusätzlich mit IVIG behandelt (Abbildung 8).

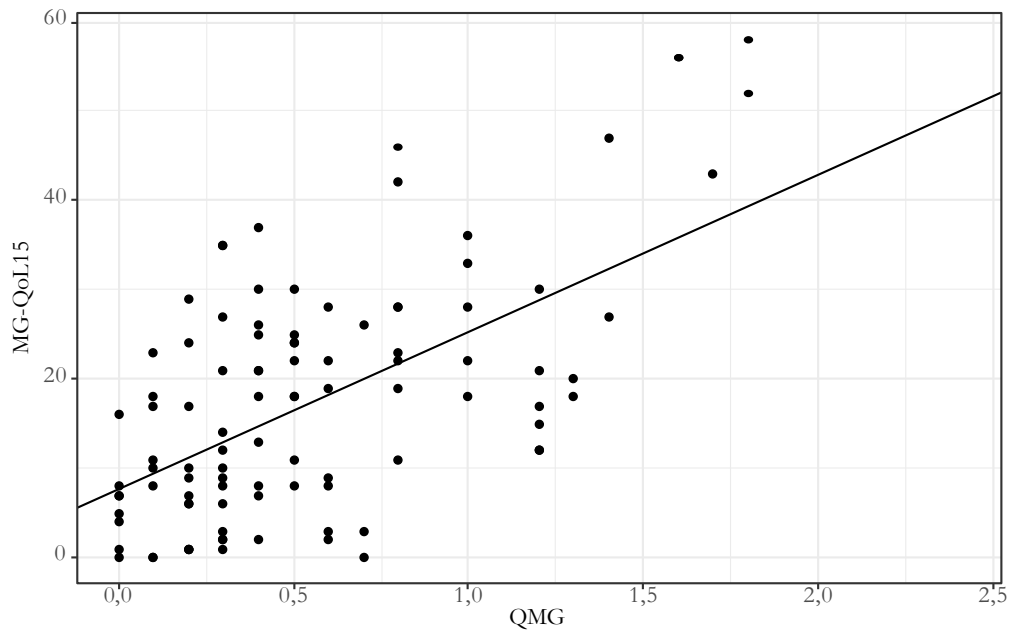


**Abbildung 8: Häufige Kombinationen der krankheitsspezifischen Medikation** (n = 165)

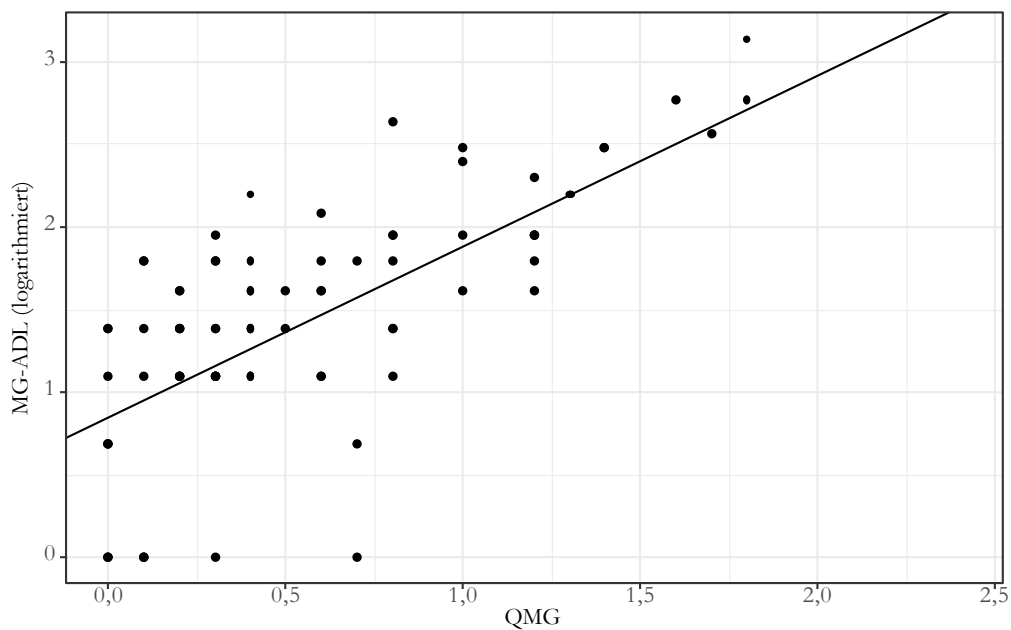
Legende: 1) Symptomatische Therapie, Glukokortikoide und Immunsuppressiva. 2) Symptomatische Therapie, Glukokortikoide, Immunsuppressiva und intravenöse Immunglobuline. 3) Symptomatische Therapie und Glukokortikoide. 4) Symptomatische Therapie und Immunsuppressiva. 5) Symptomatische Therapie, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, intravenöse Immunglobuline und Plasmapherese. 6) Symptomatische Therapie, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, intravenöse Immunglobuline und monoklonale Antikörper

### 3.1.4 Korrelation zwischen QMG, MG-QoL15 und MG-ADL

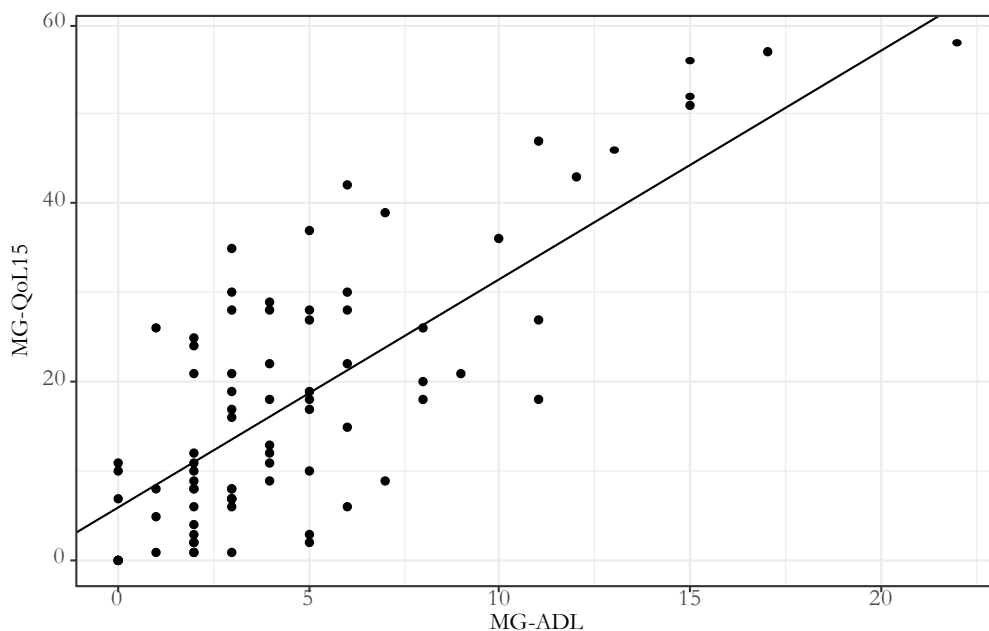
Mittels linearer gemischter Modelle wurde die Korrelation zwischen dem Schweregrad, der Lebensqualität und den Aktivitäten des täglichen Lebens untersucht. Hierbei fand sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem QMG und dem MG-QoL15: Je höher die Krankheitsschwere ausfiel, desto stärker war die krankheitsspezifische Lebensqualität beeinträchtigt. Eine Zunahme des QMG um einen Punkt führte dabei im Mittel zu einem Zuwachs im MG-QoL15 um 17,6 Punkte (Abbildung 9). Außerdem korrelierten das Ausmaß der Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens und die Einschränkungen in der krankheitsspezifischen Lebensqualität signifikant positiv miteinander (Abbildung 11). Zwischen dem QMG und dem MG-ADL konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang detektiert werden: Je höher die Krankheitsschwere ausfiel, desto stärker waren auch die MG-spezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten beeinträchtigt. Eine Zunahme des Schweregrads um einen Punkt führte hierbei im Mittel zu einer Zunahme des MG-ADL um den Faktor 2,7 (Abbildung 10).



**Abbildung 9: Scatter-Plot Korrelation QMG – MG-QoL15** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 99; Anzahl Patienten: 63. Konstanter Term: Koeffizient 7,75; SE 1,90;  $p < 0,001$ . QMG: Koeffizient 17,60; SE 2,80;  $p < 0,001$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score



**Abbildung 10: Scatter-Plot Korrelation QMG – MG-ADL** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 81; Anzahl Patienten: 54. Konstanter Term: Koeffizient 0,853; SE 0,102;  $p < 0,001$ . QMG: Koeffizient 1,028; SE 0,145;  $p < 0,001$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score



**Abbildung 11: Scatter-Plot Korrelation MG-ADL – MG-QoL15** *Anmerkung:* Anzahl Vorstellungen: 81; Anzahl Patienten: 54. Konstanter Term: Koeffizient 5,950; SE 1,762;  $p < 0,001$ . MG-ADL: Koeffizient 2,554; SE 0,301;  $p < 0,001$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*, MG-QoL15 = *15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale*

### 3.1.5 Einfluss myasthener Krisen auf MG-QoL15 und MG-ADL

Patienten ohne durchlebte myasthene Krise gaben – verglichen mit denen mit durchlebter myasthener Krise – eine signifikant bessere krankheitsspezifische Lebensqualität und eine signifikant geringere Beeinträchtigung der MG-spezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens an. Nach einer myasthenen Krise erreichten die Patienten einen Mittelwert von 23,8 Punkten im MG-QoL15, was einer mittelgradigen Beeinträchtigung entspricht (vgl. Einteilung S. 35). Dagegen lag der Mittelwert des MG-QoL15 der Patienten ohne jemals durchlebte myasthene Krise bei 14,5 Punkten, d. h. sie schätzten ihre Lebensqualität als leicht beeinträchtigt ein (Tabelle 19). Wie in Tabelle 19 zu sehen ist, war auch der Mittelwert des MG-ADL bei den Patienten mit durchlebter myasthener Krise signifikant über dem Mittelwert der Patienten ohne myasthene Krise.

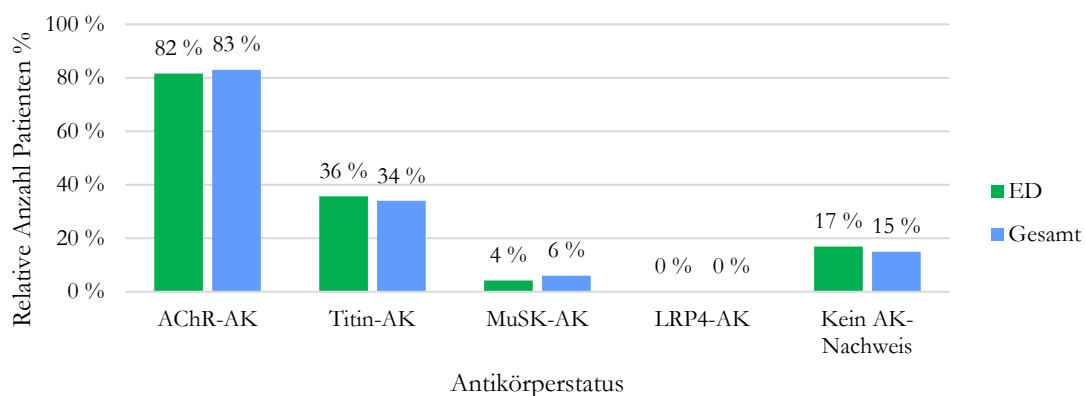
**Tabelle 19:** Vergleich MG-QoL15/MG-ADL von Patienten mit und ohne myasthene Krise

		Myasthene Krise	Keine myasthene Krise	Gesamt	p
MG-QoL15	M (SD)	23,8 (14,8)	14,5 (11,8)	16,7 (13,0)	0,02
	[Min;Max]	[0;55,0]	[0;46,0]	[0;55,0]	
	n (Patienten)	15	49	64	
MG-ADL	M (SD)	6,0 (4,0)	3,4 (3,1)	4,0 (4,0)	0,01
	[Min;Max]	[0;16,8]	[0;13,0]	[0;16,8]	
	n (Patienten)	12	43	55	

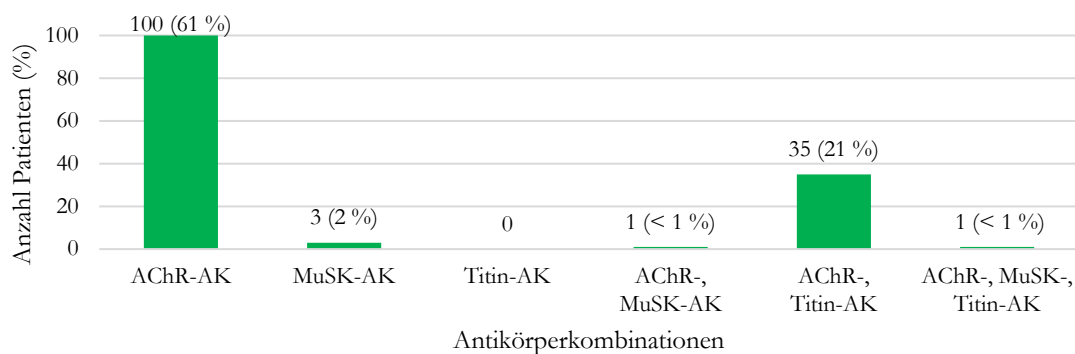
Abkürzungen: MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*, MG-QoL15 = *15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale*

### 3.1.6 Antikörpertiter und repetitive Stimulation

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren bei 82 % der Patienten erhöhte AChR-AK-Titer im Serum nachweisbar. Titin- und MuSK-AK ließen sich deutlich seltener nachweisen und keiner der Patienten war LRP-4-AK positiv. Die relative Anzahl an Patienten, die positiv auf einen Antikörper getestet wurde, veränderte sich im Verlauf kaum (Abbildung 12). Die häufigste Antikörperkombination bestand aus AChR- und Titin-AK und war bei 21 % der Patienten nachweisbar. Titin-AK traten immer nur in Kombination mit AChR- bzw. MuSK-AK auf. Bei einem Patienten konnten sogar alle drei Antikörper (AChR-, MuSK- und Titin-AK) im Serum nachgewiesen werden (Abbildung 13).

**Abbildung 12: Seropositivität bei Erstdiagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum**

Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl an Patienten, bei denen Angaben zur Seropositivität bei ED bzw. im gesamten Zeitraum vorlagen, d. h. für AChR-AK n = 147 bzw. n = 164; Titin-AK n = 70 bzw. n = 102; MuSK-AK n = 71 bzw. n = 90; LRP4-AK n = 4; n = 165 für Patienten ohne AK-Nachweis. Abkürzungen: AChR-AK = Acetylcholinrezeptor-Antikörper, ED = Erstdiagnose, LRP4-AK = Lipoprotein-Rezeptor-assoziiertes-Protein-4-Antikörper, MuSK-AK = Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper, Titin-AK = Titin-Antikörper

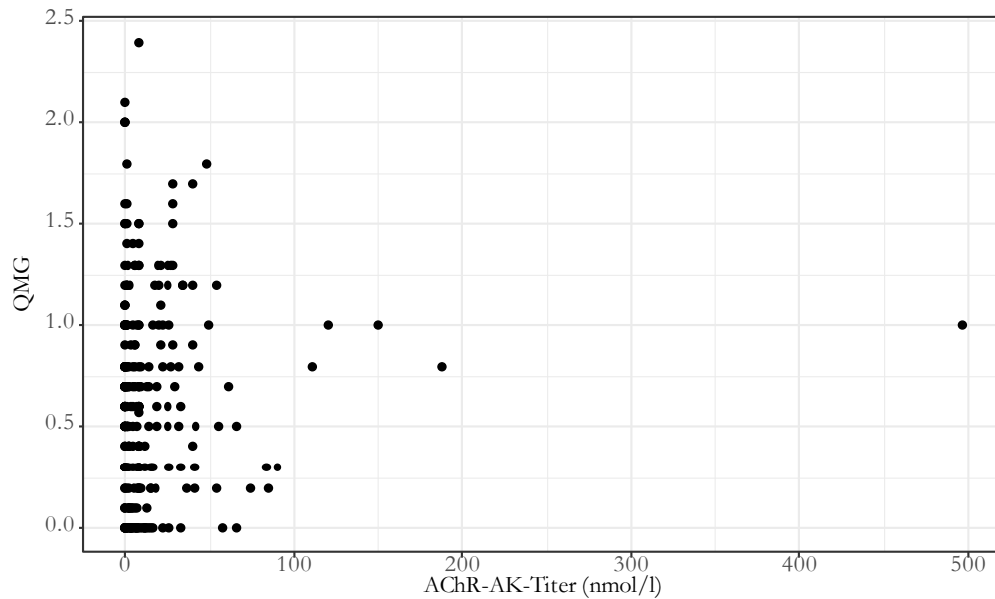


**Abbildung 13: Häufigkeit von Antikörperkombinationen im gesamten Beobachtungszeitraum**

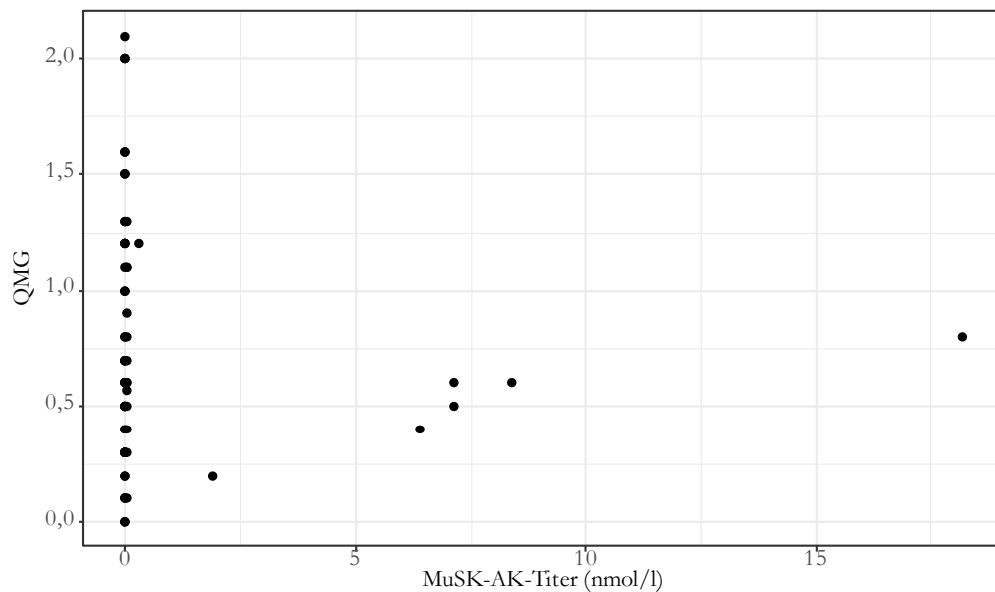
Anmerkung: In Klammern ist jeweils die relative Anzahl an Patienten bezogen auf alle untersuchten Patienten ( $n = 165$ ) angegeben. Abkürzungen: AChR-AK = Acetylcholinrezeptor-Antikörper, MuSK-AK = Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper, Titin-AK = Titin-Antikörper

In den univariaten linearen gemischten Modellen ergab sich für keinen der drei Antikörpertiter eine signifikante positive oder negative Korrelation mit dem Grad der Krankheitsschwere (Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16). Der Einfluss des AChR-AK-Titers auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wurde mithilfe eines linearen Regressionsmodells berechnet, da nur von einem Patienten mehr als ein MG-ADL-Wert und gleichzeitig eine Angabe zur Höhe des AChR-AK-Titers vorlagen. Es ergab sich hier keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern (Abbildung 17). Außerdem fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des AChR-AK-Titers und dem Grad der Beeinträchtigung der Lebensqualität (Abbildung 18). Für die Berechnungen wurde davon ausgegangen, dass der Antikörpertiter über einen Zeitraum von 31 Tagen stabil blieb, soweit zwischenzeitlich keine erneute Titerkontrolle erfolgte. Aufgrund einer zu geringen Datenanzahl konnte der Einfluss des MuSK- bzw. Titin-AK-Titers auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und auf die krankheitsspezifische Lebensqualität nicht untersucht werden.

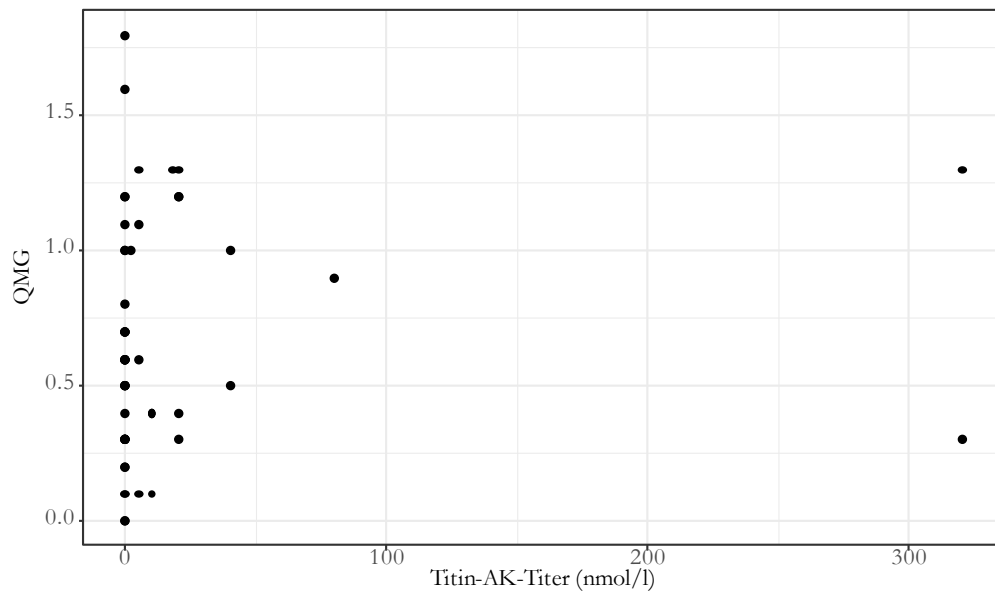




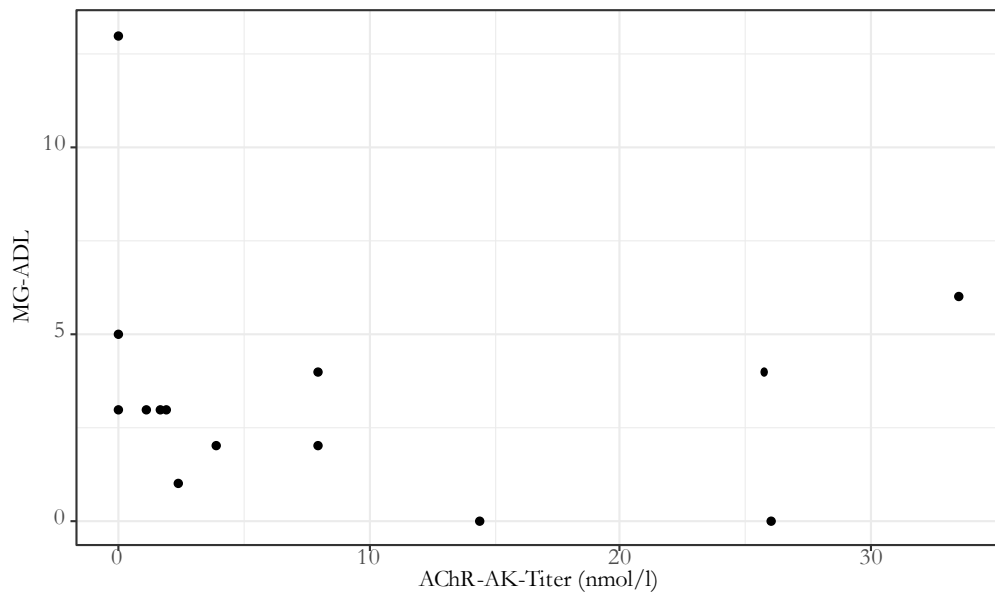
**Abbildung 14: Scatter-Plot Korrelation AChR-AK-Titer – QMG** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 282; Anzahl Patienten: 131. Konstanter Term: Koeffizient 0,619; SE 0,040;  $p < 0,001$ . AChR-AK-Titer: Koeffizient 0,001; SE 0,001;  $p = 0,056$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: AChR-AK-Titer = Acetylcholinrezeptor-Antikörper-Titer, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score



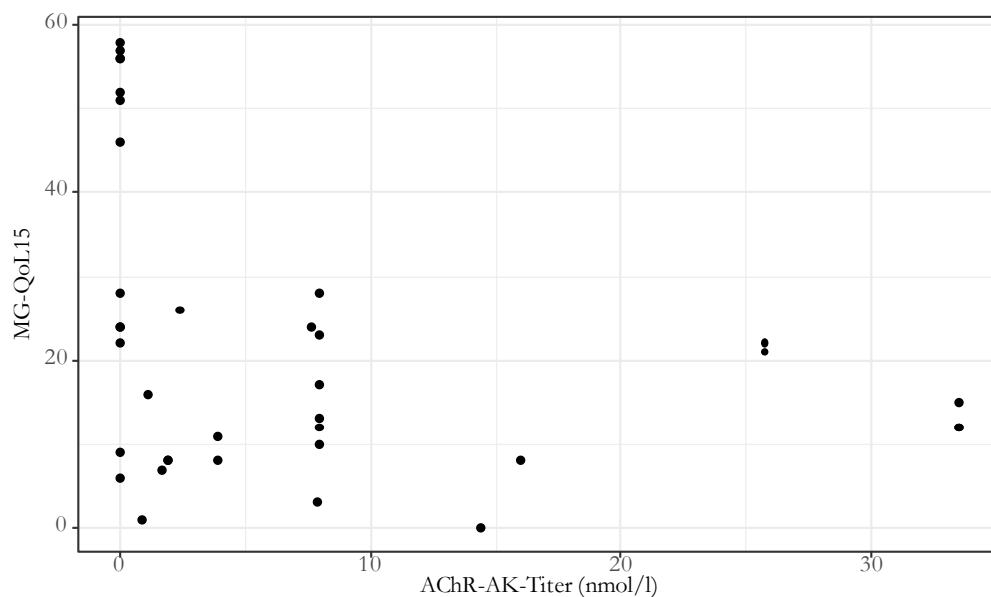
**Abbildung 15: Scatter-Plot Korrelation MuSK-AK-Titer – QMG** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 76; Anzahl Patienten: 51. Konstanter Term: Koeffizient 0,721; SE 0,067;  $p < 0,001$ . MuSK-AK-Titer: Koeffizient  $< 0,001$ ; SE 0,017;  $p = 0,989$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: MuSK-AK-Titer = Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper-Titer, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score



**Abbildung 16: Scatter-Plot Korrelation Titin-AK-Titer – QMG** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 53; Anzahl Patienten: 35. Konstanter Term: Koeffizient 0,665; SE 0,074;  $p < 0,001$ . Titin-AK-Titer: Koeffizient 0,001; SE 0,001;  $p = 0,549$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score, Titin-AK-Titer = Titin-Antikörper-Titer



**Abbildung 17: Scatter-Plot Korrelation AChR-AK-Titer – MG-ADL** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 14; Anzahl Patienten: 13. Konstanter Term: Koeffizient 1,408; SE 0,275;  $p < 0,001$ . AChR-AK-Titer: Koeffizient -0,013; SE 0,019;  $p = 0,490$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: AChR-AK-Titer = Acetylcholinrezeptor-Antikörper-Titer, MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*



**Abbildung 18: Scatter-Plot Korrelation AChR-AK-Titer – MG-QoL15** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 36; Anzahl Patienten: 20. Konstanter Term: Koeffizient 20,600; SE 5,079;  $p < 0,001$ . AChR-AK-Titer: Koeffizient -0,403; SE 0,490;  $p = 0,427$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: AChR-AK-Titer = Acetylcholinrezeptor-Antikörper-Titer, MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale

Bei 127 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine repetitive Stimulation durchgeführt. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (66,1 %) wurde dabei ein Dekrement detektiert, wobei es in der Häufigkeit des Dekrements keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied gab (Tabelle 20). Bei 32 Patienten erfolgte nicht direkt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine repetitive Stimulation und bei sechs Patienten fehlte eine Angabe diesbezüglich.

**Tabelle 20:** Ergebnisse der repetitiven Stimulation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

	Frauen	Männer	Gesamt	p
Dekrement	39 (63,9 %)	45 (68,2 %)	84 (66,1 %)	0,710
n (Anzahl Patienten mit repetitiver Stimulation bei ED)	61	66	127	

Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten der jeweiligen Gruppe, bei denen eine repetitive Stimulation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführt wurde. Abkürzung: ED = Erstdiagnose

Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 296 repetitive Stimulationen durchgeführt. In 90 % der Fälle (266-mal) wurden der Nervus facialis und der Nervus accessorius gereizt. Von den 266 Reizungen wurde 100-mal isoliert der Nervus facialis, 144-mal isoliert der Nervus accessorius und 22-mal beide Nerven nacheinander gereizt. Der Nervus axillaris, der Nervus medianus und der Nervus ulnaris wurden in weniger als 10 % der Fälle gereizt

und bei einigen Untersuchungen war kein Stimulationsort angegeben. Die Sensitivität bei Reizung des Nervus accessorius lag mit 63,9 % über der Sensitivität des Nervus facialis (59,0 %) (Tabelle 21). Die OR von 0,78 im gemischten logistischen Regressionsmodell zeigt zudem, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Dekrements bei Reizung des Nervus facialis niedriger war als bei Reizung des Nervus accessorius. Bei einem P-Wert = 0,420 war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant (Tabelle 22).

**Tabelle 21:** Dekrementhäufigkeit bei Reizung des Nervus facialis vs. des Nervus accessorius

	Nervus facialis	Nervus accessorius
Anzahl Reizungen	100	144
Anzahl Patienten	75	87
Häufigkeit Dekrement	59 (59,0 %)	92 (63,9 %)

Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl an Reizungen der jeweiligen Gruppe.

**Tabelle 22:** Gemischtes logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit eines Dekrements bei Reizung des Nervus facialis gegenüber Reizung des Nervus accessorius

	OR	KI OR	p
Konstanter Term	1,99	[1,29;3,08]	0,002
Häufigeres Dekrement Reizung Nervus facialis	0,78	[0,43;1,42]	0,420

Anmerkung: Anzahl Beobachtungen: 244, Anzahl Patienten: 142. Abkürzungen: KI OR = Konfidenzintervall für Odds Ratio, OR = Odds Ratio

Tabelle 24 zeigt dagegen, dass es bei Patienten der MGFA-Klasse I, d. h. bei Patienten mit rein okulärer Symptomatik, bei Reizung des Nervus facialis signifikant seltener zu einem Dekrement kam. Anhand der Odds Ratio lässt sich erkennen, dass die Reizung des Nervus facialis lediglich eine 0,04-fach so große Chance auf ein Dekrement hatte gegenüber der Reizung des Nervus accessorius. Bei Patienten anderer MGFA-Klassen gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dekrementhäufigkeit abhängig vom Stimulationsort. Die Sensitivität des Nervus accessorius bei Patienten der MGFA-Klasse I lag mit 90,9 % deutlich über der des Nervus facialis (33,3 %) (Tabelle 23).

**Tabelle 23:** Häufigkeit eines Dekrements bei Patienten der MGFA-Klasse I

Stimulationsort	Nervus facialis	Nervus accessorius
Anzahl Reizungen	9	11
Anzahl Patienten	8	6
Anzahl Dekrement	3 (33,3 %)	10 (90,9 %)

Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl an Reizungen des jeweiligen Nervs.

**Tabelle 24:** Gemischtes logistisches Regressionsmodell Einfluss des Reizortes auf Auftreten eines Dekrements

	<b>OR</b>	<b>KI OR</b>	<b>p</b>
Konstanter Term	1,79	[1,15;2,78]	0,010
MGFA I	6,97	[0,76;63,89]	0,086
MGFA II-V: Reizung Nervus facialis	0,99	[0,53;1,84]	0,967
MGFA I: Reizung Nervus facialis	0,04	[0;0,55]	0,017

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 244, Anzahl Patienten: 142; Abkürzungen: KI OR = Konfidenzintervall für Odds Ratio, OR = Odds Ratio

### 3.1.7 Auswirkungen BMI und Zigarettenrauchen auf Krankheitsverlauf

#### 3.1.7.1 Signifikante Korrelation: BMI – MG-QoL15 und MG-ADL

Der durchschnittliche BMI der Kohorte lag bei 28,40 kg/m<sup>2</sup>. Während es zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied im BMI gab, lag der BMI der Männer über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet signifikant über dem Wert der Frauen (Tabelle 25).

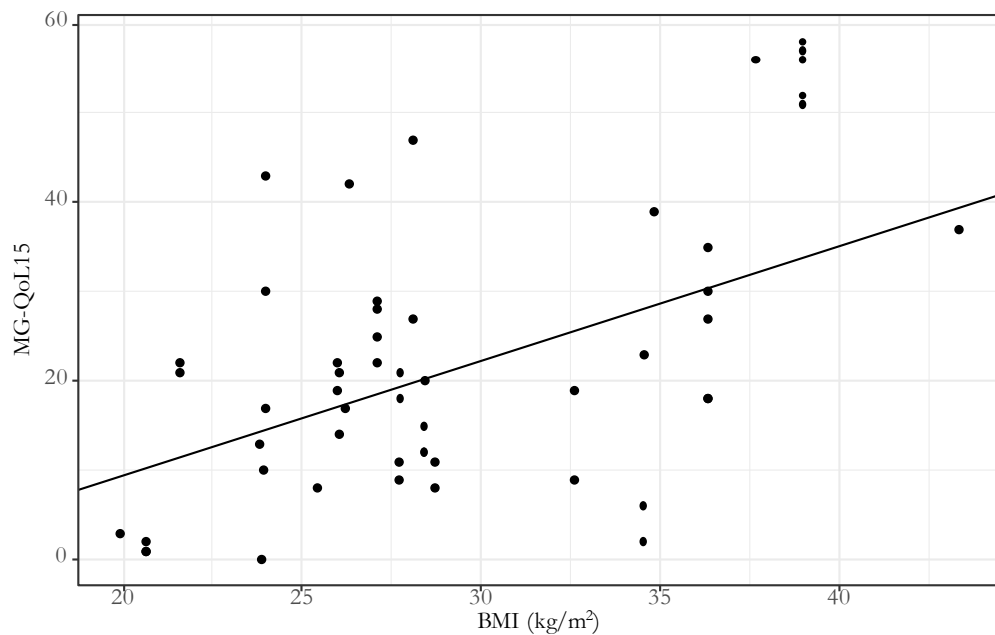
**Tabelle 25:** BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei Erstdiagnose und im gesamten Beobachtungszeitraum

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p</b>
BMI Erstdiagnose M (SD)	27,30 (5,30)	29,40 (5,40)	28,40 (5,40)	0,100
[Min;Max]	[17,50;38,60]	[17,60;41,70]	[17,50;41,70]	
n (Patienten)	44	47	91	
BMI gesamt M (SD)	27,01 (5,79)	29,05 (5,03)	28,02 (5,50)	0,018
[Min;Max]	[17,40;41,80]	[17,61;41,67]	[17,40;41,80]	
n (Patienten)	63	61	124	

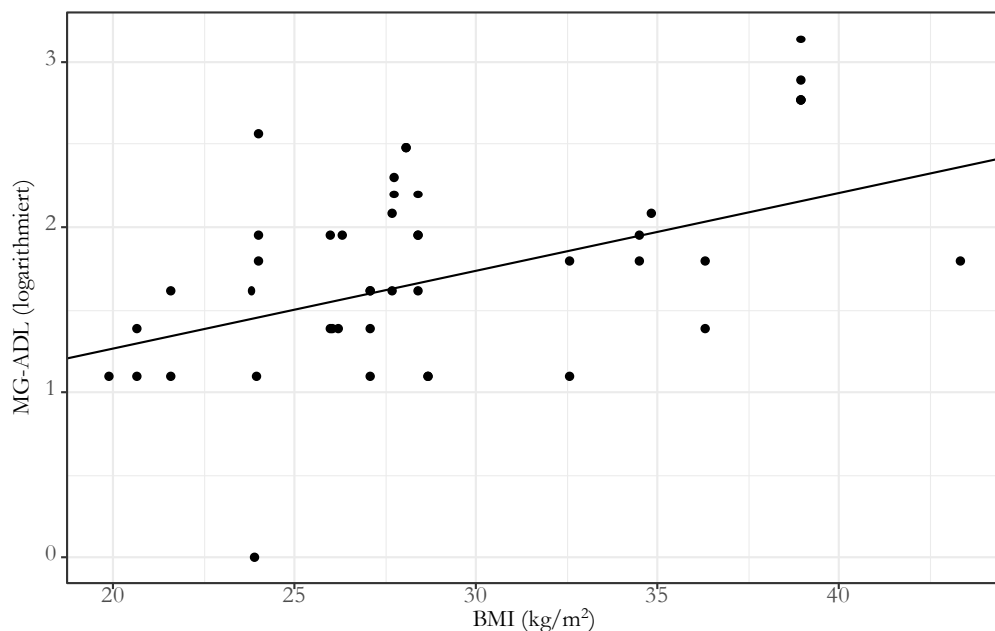
Abkürzung: BMI = Body-Mass-Index

Wie in Abbildung 19 und Abbildung 20 zu erkennen ist, korrelierte die Höhe des BMI signifikant positiv mit dem Grad der Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und der MG-spezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens. Eine Zunahme des BMI um einen Punkt bedeutete eine Verschlechterung der Lebensqualität um 1,29 Punkte bzw. der Aktivitäten des täglichen Lebens um 5 %. Dagegen ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen BMI und QMG finden (Abbildung 21). Wenn über einen Zeitraum von maximal zwölf Monaten trotz erneuter Vorstellung des Patienten keine

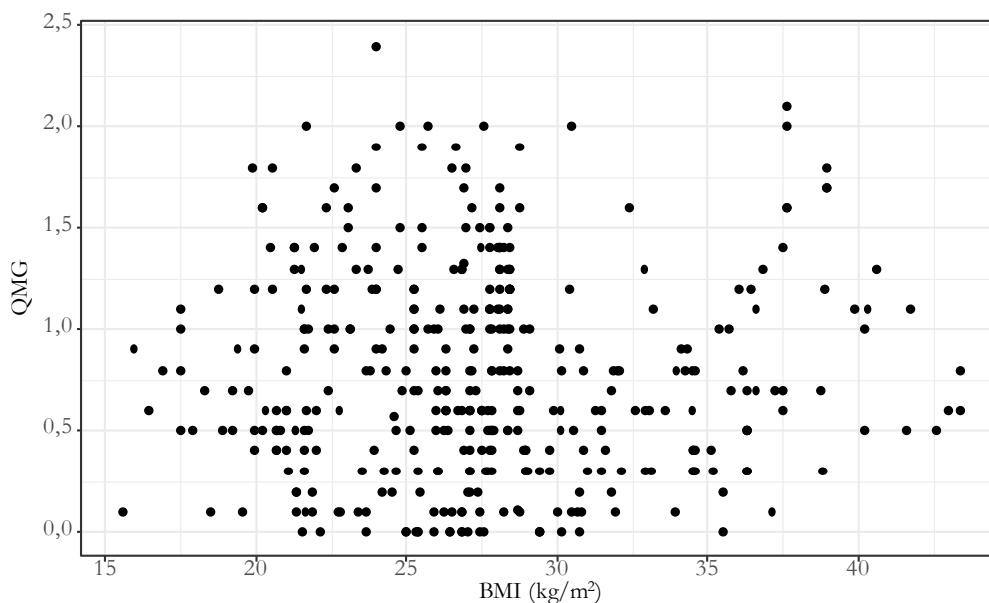
neuen Angaben zum BMI vorlagen, wurde für die Korrelationsanalysen angenommen, dass der BMI innerhalb dieses Zeitraums stabil geblieben war.



**Abbildung 19: Scatter-Plot Korrelation BMI – MG-QoL15** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 53; Anzahl Patienten: 27. Konstanter Term: Koeffizient -16,28; SE 12,01;  $p = 0,187$ . BMI: Koeffizient 1,29; SE 0,42;  $p = 0,005$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale



**Abbildung 20: Scatter-Plot Korrelation BMI – MG-ADL** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 45; Anzahl Patienten: 25. Konstanter Term: Koeffizient 0,336; SE 0,527;  $p = 0,530$ . BMI: Koeffizient 0,05; SE 0,02;  $p = 0,017$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale

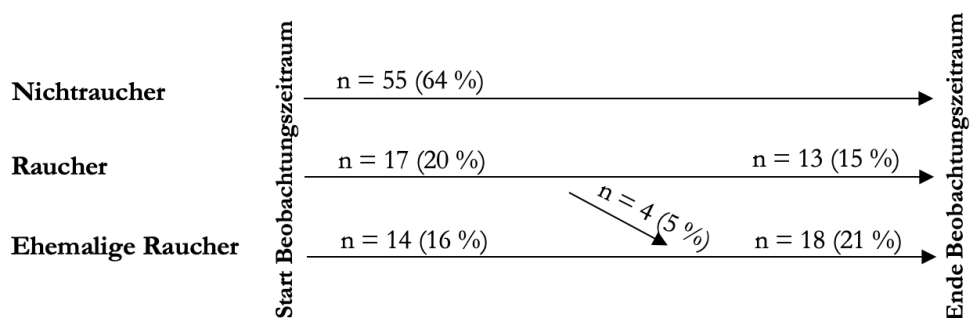


**Abbildung 21: Scatter-Plot Korrelation BMI – QMG** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 866; Anzahl Patienten: 121. Konstanter Term: Koeffizient 0,726; SE 0,146;  $p < 0,001$ . BMI: Koeffizient -0,004; SE 0,005;  $p = 0,414$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

### 3.1.7.2 Zigarettenrauchen beeinflusst den Krankheitsverlauf nicht signifikant

Es lagen von insgesamt 86 Patienten Daten zum Rauchverhalten vor. In den folgenden Kapiteln der Arbeit wird einfachhalber von „Rauchen“ bzw. „Rauchern“ gesprochen, hiermit ist stets das Rauchen von Zigaretten gemeint. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt<sup>3</sup>. Über den kompletten Beobachtungszeitraum betrachtet waren 17 Patienten (20 %) Raucher, wovon allerdings vier (5 %) aufhörten zu rauchen. 55 Patienten (64 %) gaben an, Nichtraucher zu sein. 18 Patienten (21 %) waren ehemalige Raucher, wobei 14 von ihnen (16 %) über den kompletten Beobachtungszeitraum dieser Gruppe angehörten und vier Patienten (5 %) erst im Verlauf einen Rauchstopp einlegten (Abbildung 22).

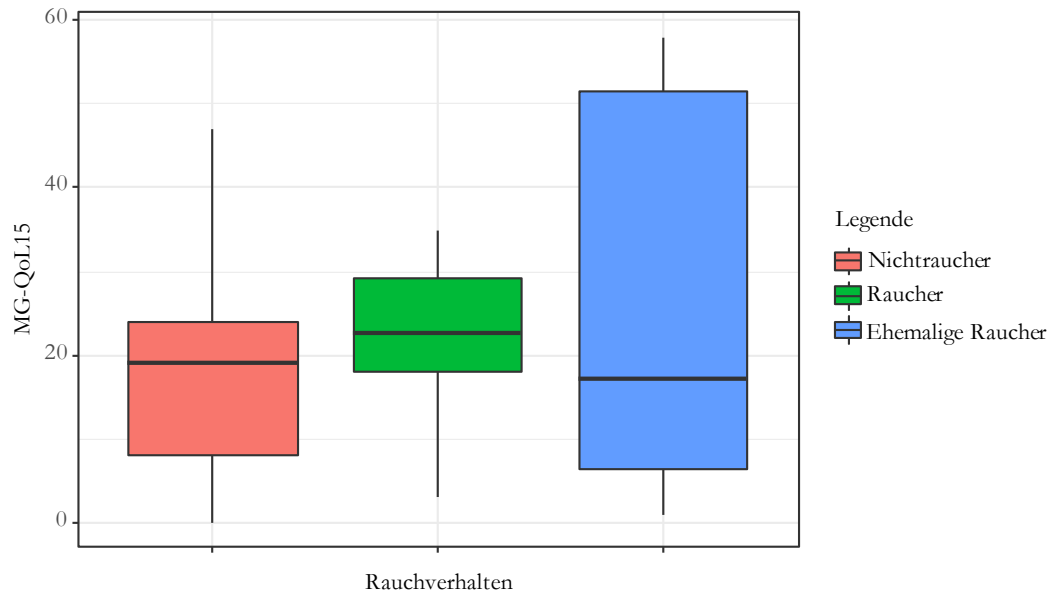
<sup>3</sup> Gruppe 1 = Raucher, Gruppe 2 = Nichtraucher, Gruppe 3 = ehemalige Raucher



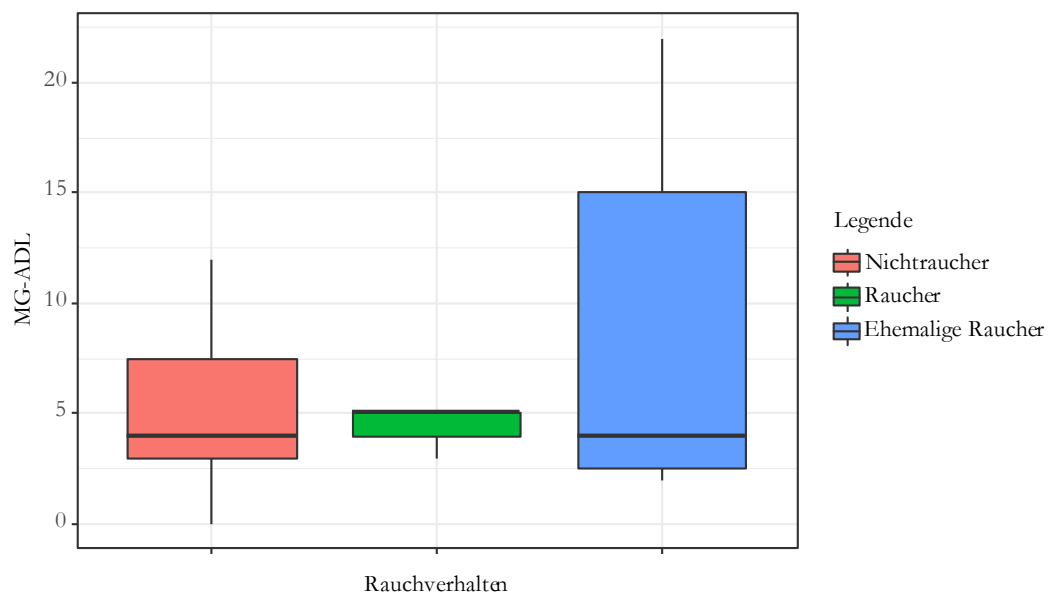
**Abbildung 22: Entwicklung des Rauchverhaltens im Beobachtungszeitraum** Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl aller untersuchter Patienten (n = 86)

Analog zum BMI wurde beim Rauchverhalten davon ausgegangen, dass dieses über einen Zeitraum von maximal zwölf Monaten unverändert zur Voruntersuchung war, wenn zwischenzeitlich keine neuen Informationen vorlagen. Die schlechteste krankheitsspezifische Lebensqualität – gemessen anhand des Mittelwerts des MG-QoL15 – wiesen ehemalige Raucher auf, gefolgt von Rauchern. Nichtraucher genossen hingegen die beste krankheitsspezifische Lebensqualität (Abbildung 23). Im linearen gemischten Modell ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen dem MG-QoL15 der Nichtraucher und Raucher (Koeffizient -3,745; SE 10,560;  $p = 0,726$ ) bzw. zwischen dem MG-QoL15 der Nichtraucher und der ehemaligen Raucher (Koeffizient 0,292; SE 5,654;  $p = 0,959$ ). Auch beim MG-ADL war der Mittelwert der ehemaligen Raucher am höchsten, d. h. sie wiesen die stärkste Beeinträchtigung auf. Der Mittelwert des MG-ADL der Raucher war dahingegen am niedrigsten (Abbildung 24). Analog zur Lebensqualität ergab sich im linearen gemischten Modell allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Nichtraucher-Raucher (Koeffizient 0,166; SE 0,532;  $p = 0,758$ ) und Nichtraucher-ehemalige Raucher (Koeffizient 0,058; SE 0,298;  $p = 0,846$ ). Abschließend wurde der QMG der Nichtraucher mit dem QMG der Raucher bzw. ehemaligen Raucher verglichen. Die durchschnittlich höchste Krankheitsschwere ergab sich hier bei den Rauchern und die niedrigste bei den ehemaligen Rauchern. Im linearen gemischten Modell ergab sich allerdings auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Nichtraucher-Raucher (Koeffizient -0,046; SE 0,097;  $p = 0,632$ ) und Nichtraucher-ehemalige Raucher (Koeffizient -0,112; SE 0,093;  $p = 0,233$ ) (Abbildung 25). Bei den folgenden Boxplots ist innerhalb der Boxen der Median eingezeichnet, die Begrenzung der Box lässt das obere und untere Quartil erkennen und die Whisker das Minimum und das Maximum.

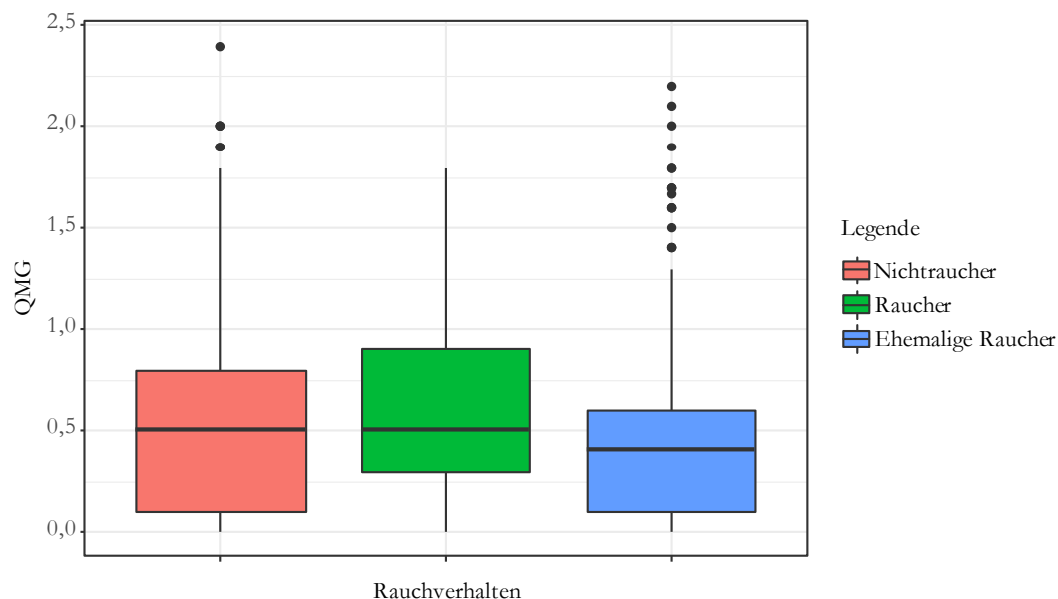




**Abbildung 23: Boxplot MG-QoL15 gruppiert nach dem Rauchverhalten** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 57; Anzahl Patienten: 30. Nichtraucher: M 19; SD 12; Median 19; [Min;Max] [0;47]. Raucher: M 22; SD 11; Median 22; [Min;Max] [3;35]. Ehemalige Raucher: M 26; SD 23; Median 17; [Min;Max] [1;58] (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale



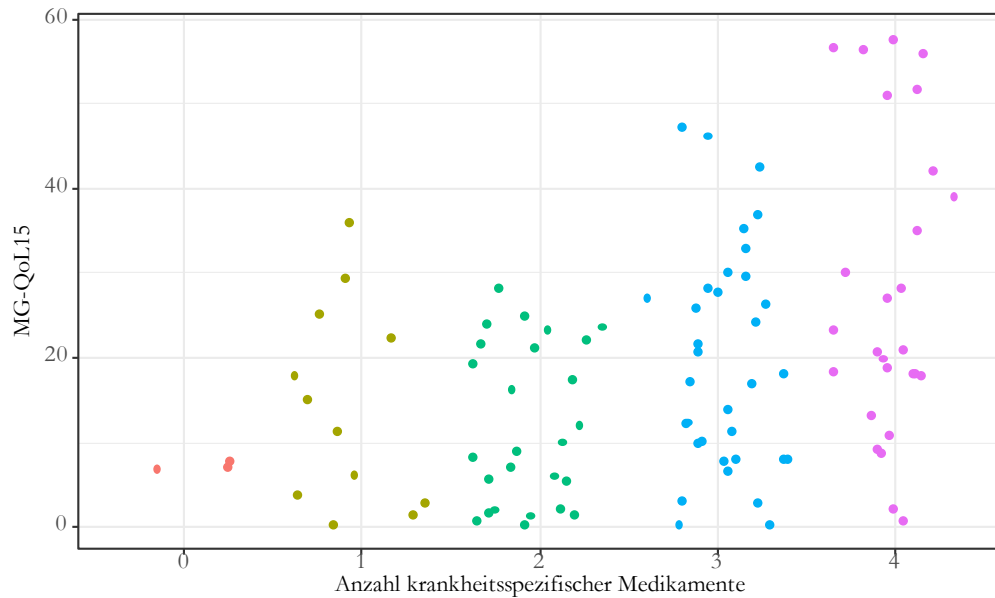
**Abbildung 24: Boxplot MG-ADL gruppiert nach dem Rauchverhalten** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 44; Anzahl Patienten: 26. Nichtraucher: M 5,0; SD 3,5; Median 4,0; [Min;Max] [0;12,0]. Raucher: M 4,3; SD 1,2; Median 5,0; [Min;Max] [3,0;5,0]. Ehemalige Raucher: M 7,9; SD 6,9; Median 4,0; [Min;Max] [2,0;22,0] (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale



**Abbildung 25: Boxplot QMG gruppiert nach dem Rauchverhalten** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 1039; Anzahl Patienten: 83. Nichtraucher: M 0,54; SD 0,48; Median 0,50; [Min;Max] [0;2,40]. Raucher: M 0,59; SD 0,42; Median 0,50; [Min;Max] [0;1,80]. Ehemalige Raucher: M 0,49; SD 0,48; Median 0,40; [Min;Max] [0;2,20] (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

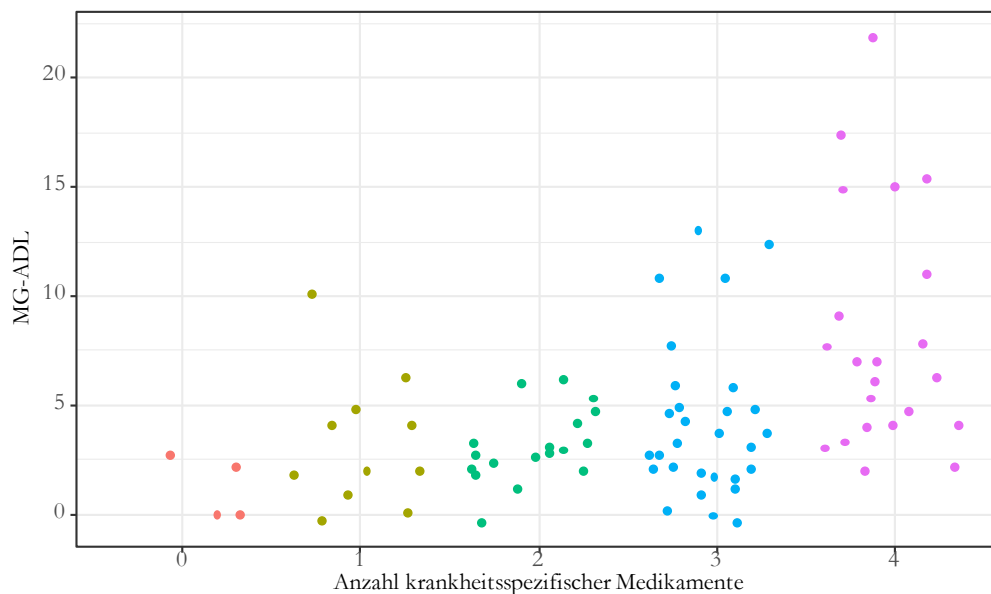
### 3.1.8 Korrelationsanalysen: Einfluss Medikamentenanzahl und -dosis

In einem nächsten Schritt wurde der Einfluss der Anzahl und der Dosis der eingenommenen krankheitsspezifischen Medikamente auf die Lebensqualität und die Aktivitäten des täglichen Lebens untersucht. Im univariaten linearen gemischten Modell fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente und der Höhe des MG-QoL15. Die Einnahme eines zusätzlichen Medikamentes führte hierbei im Durchschnitt zu einer Verschlechterung der Lebensqualität um 3,453 Punkte. Abbildung 26 visualisiert diesen Zusammenhang durch einen Jitter-Plot. Die Gruppen mit der Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten waren zu klein, um diese in die statistische Analyse mitaufzunehmen und sind in der Abbildung daher nicht zu finden.



**Abbildung 26: Jitter-Plot Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente – MG-QoL15** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 102; Anzahl Patienten: 64. Konstanter Term: Koeffizient 8,064; SE 3,479;  $p = 0,023$ . Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente: Koeffizient 3,453; SE 1,231;  $p = 0,006$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale

Analog zum MG-QoL15 fand sich ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente und dem MG-ADL. Je mehr Medikamente gleichzeitig eingenommen wurden, desto stärker war die Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Abbildung 27). Wie bei der Untersuchung des MG-QoL15 waren auch hier die Gruppen mit der Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten zu klein, um diese statistisch auszuwerten.



**Abbildung 27: Jitter-Plot Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente – MG-ADL** Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 84; Anzahl Patienten: 55. Konstanter Term: Koeffizient 0,887, SE 0,183;  $p < 0,001$ . Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente: Koeffizient 0,192, SE 0,063;  $p = 0,003$  (Graphik erstellt durch die MBSB). Abkürzung: MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*

Die eingenommene Dosis von Pyridostigmin retard korrelierte im univariaten linearen gemischten Modell signifikant mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Aktivitäten des täglichen Lebens. Je höher die Dosis war, desto schlechter fielen die krankheitsspezifische Lebensqualität und die MG-spezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens aus (Tabelle 26, Tabelle 27). Darüber hinaus fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Mycophenolat-Mofetil-Dosis und dem Wert im MG-ADL-Fragebogen (Tabelle 27). Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass unter den Immunsuppressiva nur der Einfluss der Azathioprin- und Mycophenolat-Mofetil-Dosis untersucht werden konnte, da zu den übrigen Immunsuppressiva zu wenige Daten vorlagen. Auch die Korrelation zwischen dem MG-QoL15 bzw. MG-ADL und den monoklonalen Antikörpern konnte aus diesem Grund nicht untersucht werden.

**Tabelle 26:** Univariates lineares gemischtes Modell zur Korrelation MG-QoL15 – Medikamentendosis

	Vorstellungen, Patienten	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	85, 56	11,910	4,489	0,010
Pyridostigmindosis	85, 56	0,026	0,022	0,231
Konstanter Term	75, 48	10,680	3,328	0,002
Pyridostigmindosis retard	75, 48	0,038	0,013	0,004
Konstanter Term	74, 44	17,040	2,510	< 0,001
Glukokortikoiddosis	74, 44	0,178	0,154	0,251
Konstanter Term	32, 21	14,770	6,573	0,035
Azathiopridosis	32, 21	0,026	0,046	0,586
Konstanter Term	23, 12	7,084	10,360	0,505
Mycophenolat-Mofetildosis	23, 12	0,006	0,005	0,261

Abkürzungen: MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale

**Tabelle 27:** Univariates lineares gemischtes Modell zur Korrelation MG-ADL – Medikamentendosis

	Vorstellungen, Patienten	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	71, 48	1,315	0,238	< 0,001
Pyridostigmindosis	71, 48	< 0,001	0,001	0,677
Konstanter Term	57, 39	1,225	0,169	< 0,001
Pyridostigmindosis retard	57, 39	< 0,001	0,001	0,025
Konstanter Term	59, 38	1,433	0,141	< 0,001
Glukokortikoiddosis	59, 38	0,006	0,008	0,464
Konstanter Term	20, 15	1,506	0,406	< 0,001
Azathiopridosis	20, 15	-0,002	0,003	0,458
Konstanter Term	20, 11	-0,452	0,777	0,575
Mycophenolat-Mofetildosis	20, 11	0,001	< 0,001	0,030

Abkürzung: MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale

Tabelle 28 zeigt, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des QMG und der Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente bestand. Auf eine statistische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem QMG und der Dosis der krankheitsspezifischen Medikation wurde an dieser Stelle verzichtet, da der Zusammenhang offensichtlich erscheint und so ein multiples Testen verhindert werden sollte.

**Tabelle 28:** Univariates lineares gemischtes Modell zur Korrelation Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente – QMG

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	1,822	0,065	< 0,001
QMG	0,632	0,051	< 0,001

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 1874, Anzahl Patienten: 165. Abkürzung: QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

### 3.1.9 Ergebnisse der Behandlung mit Eculizumab

Der monoklonale Antikörper Eculizumab wurde im Beobachtungszeitraum drei Patienten verabreicht (Tabelle 17). Alle drei Patienten waren weiblich und das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag bei 39 Jahren. Eine myasthene Krise trat unter der Therapie nicht mehr auf, allerdings waren die Beobachtungszeiträume mit einer Dauer von minimal vier und maximal acht Monaten nach Behandlungsbeginn kurz. Alle drei Patienten wurden zusätzlich zu Eculizumab mit Pyridostigmin (-retard) und Prednisolon behandelt. Zwei Patienten nahmen außerdem Mycophenolat-Mofetil und einer Azathioprin ein (Tabelle 29).

**Tabelle 29:** Demografische und klinische Charakteristika der mit Eculizumab behandelten Patienten

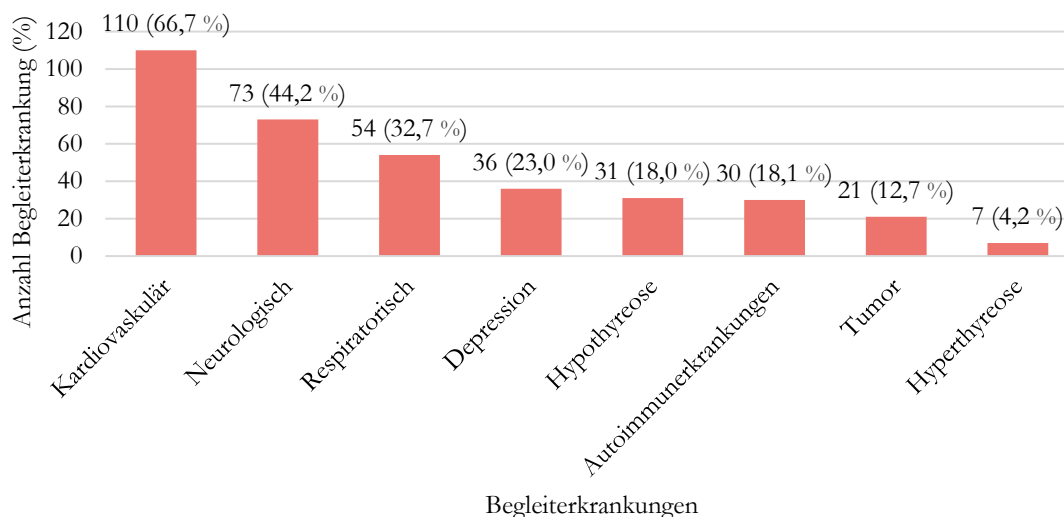
Patient	Geschlecht	ED bis Beginn Eculizumab	MGFA-Klasse	Thymektomie	Alter Therapiebeginn	Begleitmedikation
1	w	11 Monate	4B	Ja	50 Jahre	Pyridostigmin (retard), Prednisolon, Mycophenolat-Mofetil
2	w	19 Monate	5	Ja	37 Jahre	Pyridostigmin (retard), Prednisolon, Azathioprin
3	w	22 Monate	2A	Ja	29 Jahre	Pyridostigmin (retard), Prednisolon, Mycophenolat-Mofetil

Abkürzungen: ED = Erstdiagnose, MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation Of America*, w = weiblich

### 3.1.10 Auftreten von Begleiterkrankungen in der Kohorte

Ein Drittel der Patienten litt neben der Myasthenia gravis unter einer kardiovaskulären Begleiterkrankung wie z. B. einem arteriellen Hypertonus. Nach den kardiovaskulären Erkrankungen kamen in der Kohorte besonders häufig neurologische Begleiterkrankungen oder Erkrankungen des Respirationstraktes vor (Abbildung 28). Die weiblichen Patienten

erkrankten signifikant häufiger an Depressionen, Autoimmunerkrankungen, einer Hypo-/Hyperthyreose und neurologischen Erkrankungen als die männlichen Patienten. Dagegen waren Männer signifikant häufiger von kardiovaskulären Begleiterkrankungen betroffen (Tabelle 30).



**Abbildung 28: Häufigkeit von Begleiterkrankungen** Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl untersuchter Patienten (n = 165)

**Tabelle 30: Häufigkeit von Begleiterkrankungen im Geschlechtervergleich**

	Frauen	Männer	Gesamt	p
Andere Autoimmunerkrankungen	22 (27,5 %)	8 (9,4 %)	30 (18,2 %)	< 0,01
Depression	23 (28,7 %)	13 (15,3 %)	36 (21,8 %)	0,04
Hyperthyreose	4 (5,0 %)	2 (2,4 %)	6 (3,6 %)	< 0,01
Hypothyreose	23 (28,7 %)	8 (9,4 %)	31 (18,8 %)	< 0,01
Kardiovaskuläre Erkrankungen	45 (56,2 %)	65 (76,5 %)	110 (66,7 %)	< 0,01
Neurologische Erkrankungen	44 (55,0 %)	29 (34,1 %)	73 (44,2 %)	< 0,01
Respiratorische Erkrankungen	26 (32,5 %)	28 (32,9 %)	54 (32,7 %)	1,00
Tumorerkrankung	10 (12,5 %)	11 (12,9 %)	21 (12,7 %)	1,00
Gesamt	80 (100 %)	85 (100 %)	165 (100 %)	

Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf alle untersuchten Frauen (n = 80) bzw. Männer (n = 85) bzw. auf die Gesamtanzahl aller untersuchten Patienten (n = 165)

Das generelle Vorhandensein von Begleiterkrankungen hatte keine signifikant negativen oder positiven Auswirkungen auf den Schweregrad, die Lebensqualität oder die Aktivitäten des täglichen Lebens. Auch das zeitgleiche Vorliegen von kardiovaskulären Begleiterkrankungen hatte hierauf keinen signifikanten Einfluss (Tabelle 31).

**Tabelle 31:** Univariate lineare gemischte Modelle zur Korrelation (kardiovaskuläre) Vorerkrankungen – QMG, MG-QoL15, MG-ADL

	Vorstellungen, Patienten	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	1875, 165	0,341	0,023	< 0,001
Vorerkrankung – QMG	1875, 165	0,018	0,018	0,302
Konstanter Term	1875, 165	0,362	0,020	< 0,001
Kardiovaskuläre Erkrankung – QMG	1875, 165	0,009	0,017	0,590
Konstanter Term	100, 64	13,010	5,713	0,025
Vorerkrankung – MG-QoL15	100, 64	3,997	5,781	0,491
Konstanter Term	102, 64	12,800	2,580	< 0,001
Kardiovaskuläre Erkrankung – MG-QoL15	102, 64	6,518	3,292	0,052
Konstanter Term	82, 55	1,426	0,245	< 0,001
Vorerkrankung – MG-ADL	82, 55	-0,063	0,237	0,792
Konstanter Term	84, 55	1,129	0,156	< 0,001
Kardiovaskuläre Erkrankung – MG-ADL	84, 55	0,382	0,200	0,060

*Abkürzungen:* MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*, MG-QoL15 = *15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale*, QMG = *Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score*

## 3.2 Multivariate Korrelationsanalysen

In Kapitel 3.1 wurden bereits die Ergebnisse der univariaten linearen gemischten Modelle erläutert, mittels derer Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen untersucht worden sind. In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse der multivariaten linearen gemischten Modelle vorgestellt werden, die Aufschluss über die Beziehungen zwischen mehr als zwei Merkmalen geben.

### 3.2.1 Einflussfaktoren auf krankheitsspezifische Lebensqualität

In den multivariaten linearen gemischten Modellen ließ sich der Trend erkennen, dass das weibliche Geschlecht einen negativen Einflussfaktor auf die krankheitsspezifische Lebensqualität darstellt (Tabelle 33). Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.1.2, in dem eine signifikant schlechtere krankheitsspezifische Lebensqualität der Frauen beschrieben wurde. In der Analyse aus Tabelle 32 fiel der Einfluss des Geschlechts auf die krankheitsspezifische Lebensqualität nicht signifikant aus. Dies lässt sich durch den Einfluss des BMI auf die Lebensqualität erklären. Wie in Kapitel 3.1.7.1 beschrieben, lag



der BMI der Frauen unter dem Wert der Männer. Diese Differenzen im BMI könnten daher den Einfluss des Geschlechts auf die krankheitsspezifische Lebensqualität in dieser Analyse aufgehoben haben. Bereits im univariaten Modell konnte ein hoher BMI als negativer Einflussfaktor auf die krankheitsspezifische Lebensqualität identifiziert werden (Kapitel 3.1.7.1). Das multivariate Modell bestätigte dies: Eine Erhöhung des BMI um einen Punkt führte dabei im Mittel zu einer Erhöhung des MG-QoL15 um 1,335 Punkte (Tabelle 32). Außerdem konnte die starke positive Korrelation zwischen dem MG-ADL und dem MG-QoL15 bestätigt werden (Koeffizient 1,723; SE 0,433;  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 32:** Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-QoL15

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	-16,620	14,100	0,250
BMI	1,335	0,439	0,006
Patientenalter	0,008	0,156	0,962
Geschlecht (weiblich)	3,417	5,071	0,507

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 53, Anzahl Patienten: 27. Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale

**Tabelle 33:** Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-QoL15

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	0,770	5,497	0,889
Durchlebte myasthene Krise	0,534	3,242	0,870
Patientenalter	0,054	0,079	0,499
Geschlecht (weiblich)	6,914	2,636	0,011
QMG	16,920	2,949	< 0,001

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 99, Anzahl Patienten: 63. Abkürzungen: MG-QoL15 = 15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

Analog zu den Ergebnissen des univariaten linearen gemischten Modells (Kapitel 3.1.4) korrelierte die Krankheitsschwere in den multivariaten Modellen signifikant positiv mit der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Eine Erhöhung des QMG um einen Punkt führte dabei im Mittel zu einer Zunahme im MG-QoL15 um 16,920 Punkte (Tabelle 33). Gegenüber dem Ergebnis aus Kapitel 3.1.5 wirkte sich das Durchleben einer myasthenen Krise in der multivariaten Analyse nicht signifikant auf den Wert des MG-QoL15 aus (Tabelle 33). Der detektierte Zusammenhang zwischen myasthener Krise und einer schlechten Lebensqualität aus Kapitel 3.1.5 ist folglich am ehesten durch den höheren

Schweregrad nach einer myasthenen Krise und durch den höheren Frauenanteil an Patienten mit myasthener Krise erklärbar.

Im Gegensatz zur univariaten Analyse (Kapitel 3.1.8) ergab sich in der multivariaten Analyse keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl bzw. der Dosis der eingenommenen krankheitsspezifischen Medikamente und dem MG-QoL15. Der in der univariaten Analyse detektierte Zusammenhang war daher am ehesten dadurch bedingt, dass einerseits Patienten mit hohem QMG eine hohe Anzahl bzw. hohe Dosis an Medikamenten einnahmen und ein hoher QMG andererseits gleichzeitig mit einem hohen MG-QoL15 korrelierte. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl bzw. Dosis der Medikamente und dem MG-QoL15 scheint aber nicht vorzuliegen. Auch das Alter der Studienteilnehmer, der Zigarettenkonsum und das Vorhandensein von Vorerkrankungen, insbesondere auch von kardiovaskulären, beeinflussten den MG-QoL15 in den multivariaten Analysen nicht signifikant.

### **3.2.2 Einflussfaktoren auf krankheitsspezifische Aktivitäten des täglichen Lebens**

Analog zu den Ergebnissen des univariaten linearen gemischten Modells (vgl. Kapitel 3.1.7.1) konnte im multivariaten Modell eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe des BMI und der Stärke der Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens detektiert werden. Insgesamt lagen für diese Untersuchung Daten von 25 Patienten aus 45 Vorstellungen vor (Tabelle 34). Des Weiteren korrelierten die Krankheitsschwere und die MG-ADL-Punktzahl signifikant positiv miteinander. Hierbei führte die Erhöhung des QMG um einen Punkt zu einer Zunahme des MG-ADL-Wertes um den Faktor 2,7 (Tabelle 35). Aus Tabelle 35 lässt sich außerdem der Trend erkennen, dass Frauen stärker in den Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt waren als Männer. Dies bestätigt die Ergebnisse der univariaten Analysen aus Kapitel 3.1.2. Analog zum MG-QoL15 lässt sich vermuten, dass der Einfluss des Geschlechts in Tabelle 34 durch den BMI aufgehoben wurde. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus Kapitel 3.1.5 führte das Durchleben einer myasthenen Krise im multivariaten linearen gemischten Modell nicht zu einem signifikant höheren MG-ADL-Wert (Tabelle 35). Wie bei der Lebensqualität (vgl. Kapitel 3.2.1) scheint der höhere MG-ADL-Wert der Patienten mit durchlebter myasthener Krise daher am ehesten durch die höhere Krankheitsschwere und durch den höheren Frauenanteil bei Patienten mit myasthener Krise bedingt zu sein. Im Gegensatz zur univariaten Analyse aus Kapitel 3.1.8 hatten zudem die Dosis von Pyridostigmin retard und die Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens. Es handelt sich hierbei also

um keine unabhängigen Einflussfaktoren. Analog zur Lebensqualität lässt sich hier auch eher vermuten, dass eine hohe Krankheitsschwere zu einer hohen eingenommenen Medikamentendosis bzw. zu einer hohen Anzahl eingenommener Medikamente führte und der QMG wiederum mit dem MG-ADL korrelierte. Der Einfluss der Mycophenolat-Mofetil-Dosis konnte im multivariaten Modell nicht untersucht werden, da hierzu zu wenige Daten vorhanden waren. Keinen signifikanten Einfluss auf die krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens hatten im multivariaten gemischten Modell das Rauchverhalten, das Vorhandensein von Vorerkrankungen – insbesondere auch von kardiovaskulären Vorerkrankungen – sowie das Patientenalter.

**Tabelle 34:** Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-ADL

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	0,166	0,647	0,800
BMI	0,047	0,019	0,024
Patientenalter	0,004	0,007	0,600
Geschlecht (weiblich)	0,164	0,221	0,467

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 45, Anzahl Patienten: 25. Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*

**Tabelle 35:** Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den MG-ADL

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	0,125	0,280	0,657
Durchlebte myasthene Krise	-0,055	0,174	0,754
Patientenalter	0,008	0,004	0,053
Geschlecht (weiblich)	0,472	0,137	0,001
QMG	0,998	0,145	< 0,001

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 81, Anzahl Patienten: 54. Abkürzungen: MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale*, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

### 3.2.3 Einflussfaktoren auf Krankheitsschwere

Analog zu den Ergebnissen der univariaten Untersuchungen (Kapitel 3.1.7.1) konnte auch im multivariaten linearen gemischten Modell kein signifikanter Einfluss des BMI auf die Krankheitsschwere festgestellt werden (Tabelle 37). Das Rauchverhalten, das Vorhandensein von Vorerkrankungen, das Geschlecht und das Patientenalter hatten in diesen Analysen ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad (Tabelle 37, Tabelle 38). Die Anzahl eingenommener Medikamente hing signifikant vom Patientenalter und von der Höhe des QMG ab. Je älter die Patienten waren bzw. je höher der

Schweregrad ausfiel, desto größer war die Anzahl eingenommener Medikamente (Tabelle 36). Das Geschlecht hatte hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl eingenommener Medikamente (Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf die Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	0,288	0,190	0,131
QMG	0,637	0,050	< 0,001
Patientenalter	0,024	0,003	< 0,001
Geschlecht (weiblich)	0,156	0,134	0,248

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 1874, Anzahl Patienten: 165. Abkürzung: QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

**Tabelle 37:** Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den QMG

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	0,680	0,170	< 0,001
BMI	-0,003	0,005	0,576
Alter	0,001	0,002	0,476
Geschlecht (weiblich)	0,138	0,073	0,062

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 866, Anzahl Patienten: 121. Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

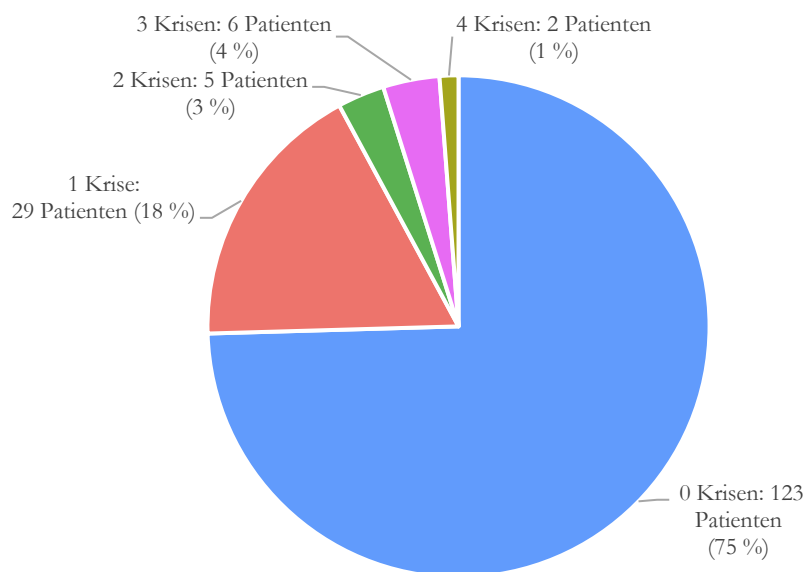
**Tabelle 38:** Multivariates lineares gemischtes Modell zu Einflussfaktoren auf den QMG

	Koeffizient	SE	p
Konstanter Term	0,415	0,081	< 0,001
Kardiovaskuläre Erkrankungen	-0,046	0,027	0,095
Patientenalter	< -0,001	0,001	0,794
Geschlecht (weiblich)	0,075	0,054	0,170
Aktueller Zigarettenkonsum	-0,029	0,061	0,633
Früherer Zigarettenkonsum	-0,034	0,058	0,561

Anmerkung: Anzahl Vorstellungen: 1038, Anzahl Patienten: 83. Abkürzung: QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

### 3.3 Risikofaktoren für das Auftreten myasthener Krisen

Es entwickelten insgesamt 42 Patienten im Beobachtungszeitraum eine myasthene Krise, wovon 13 Patienten (31 %) sogar mehr als eine Krise durchlebten (Abbildung 29). Im Durchschnitt waren die Patienten, die im Verlauf eine myasthene Krise erlitten, signifikant älter (65,2 Jahre vs. 57,9 Jahre,  $p < 0,01$ ) und litten unter einem signifikant höheren Schweregrad (0,7 Punkte vs. 0,4 Punkte,  $p < 0,01$ ) als die Patienten ohne myasthene Krise. Beim Auftreten der myasthenen Krise waren die Patienten durchschnittlich 64,2 Jahre alt, wobei der jüngste Patient 22 Jahre alt und der älteste 87 Jahre alt war.



**Abbildung 29: Kreisdiagramm zur Häufigkeit myasthener Krisen in der Kohorte**  
Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl aller untersuchten Patienten ( $n = 165$ )

16 Patienten (38 %) mussten während einer myasthenen Krise beatmet werden. Zur Berechnung der Dauer des stationären Aufenthalts bei Auftreten einer myasthenen Krise wurden zwei unterschiedliche Berechnungsmethoden gewählt: Einerseits wurde die Liegedauer jedes einzelnen Patienten für alle erlittenen myasthenen Krise summiert, daraus ein Mittelwert pro Patient gebildet und anschließend hieraus ein Mittelwert für alle Patienten berechnet. Dabei wurde berücksichtigt, dass einige Patienten mehr als eine Krise erlitten und somit mehrmals im Krankenhaus lagen (Zeile 4, Tabelle 39). Nach dieser Berechnung verbrachten die Patienten aufgrund einer myasthenen Krise durchschnittlich 26,8 Tage (SD 24,6) im Krankenhaus. Das Minimum lag bei drei Tagen und das Maximum bei 117 Tagen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei der zweiten Berechnungsmethode wurde der Mittelwert der Dauer aller Krankenhausaufenthalte gebildet, ohne vorher einen Mittelwert pro Patient zu berechnen.

Hier wurde also nicht berücksichtigt, ob jemand mehrmals aufgrund einer myasthenen Krise im Krankenhaus lag (Zeile 5, Tabelle 39). Hinsichtlich der Anzahl an myasthenen Krisen, der Liegedauer und der Häufigkeit der Notwendigkeit einer Beatmung ergab sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied (Tabelle 39).

**Tabelle 39:** Häufigkeit myasthener Krisen, Beatmungen und Dauer des Krankenhausaufenthalts

	Frauen	Männer	Gesamt	p
Anzahl Pat. mit myasthener Krise	25 (60 %)	17 (40 %)	42 (100 %)	0,21
- mit künstlicher Beatmung	6 (38 %)	10 (63 %)	16 (100 %)	0,70
- Tage stationär M (SD) [Min;Max]	23,4 (25,9) [3;117]	31,6 (22,5) [4;84]	26,8 (24,6) [3;117]	0,10
- Tage stationär M (SD) [Min;Max]	16,6 (22,7) [3;117]	24,5 (21,5) [4;84]	19,8 (22,2) [3;117]	0,08

Anmerkung: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl an Patienten mit myasthener Krise (n = 42) bzw. an Patienten mit künstlicher Beatmung (n = 16).

### 3.3.1 Univariate Cox-Regressionsanalysen

Um Einflussfaktoren für das Auftreten myasthener Krisen zu identifizieren, wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In diesem Kapitel sollen zunächst die Ergebnisse der univariaten Analysen vorgestellt werden. Bei allen untersuchten Variablen mit Ausnahme des Geschlechts handelte es sich um zeitabhängige unabhängige Variablen. Ein hohes Patientenalter und ein hoher Schweregrad konnten als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer myasthenen Krise identifiziert werden (Tabelle 40).

**Tabelle 40:** Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Alter, Geschlecht, QMG auf myasthene Krisen

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
Patientenalter	42	1,040	[1,019;1,062]	< 0,001
Geschlecht (weiblich)	41	1,580	[0,854;2,931]	0,145
QMG	19	5,450	[2,091;14,195]	< 0,001

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

Wie in Tabelle 39 zu sehen ist, durchlebten insgesamt mehr Frauen als Männer eine myasthene Krise. Allerdings war das Risiko der Frauen in der univariaten Cox-Regressionsanalyse gegenüber den Männern nicht signifikant erhöht (Tabelle 40). Das Auftreten von Tumorerkrankungen, Harnwegsinfekten und kardiovaskulären Vorerkrankungen führte hingegen zu einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten

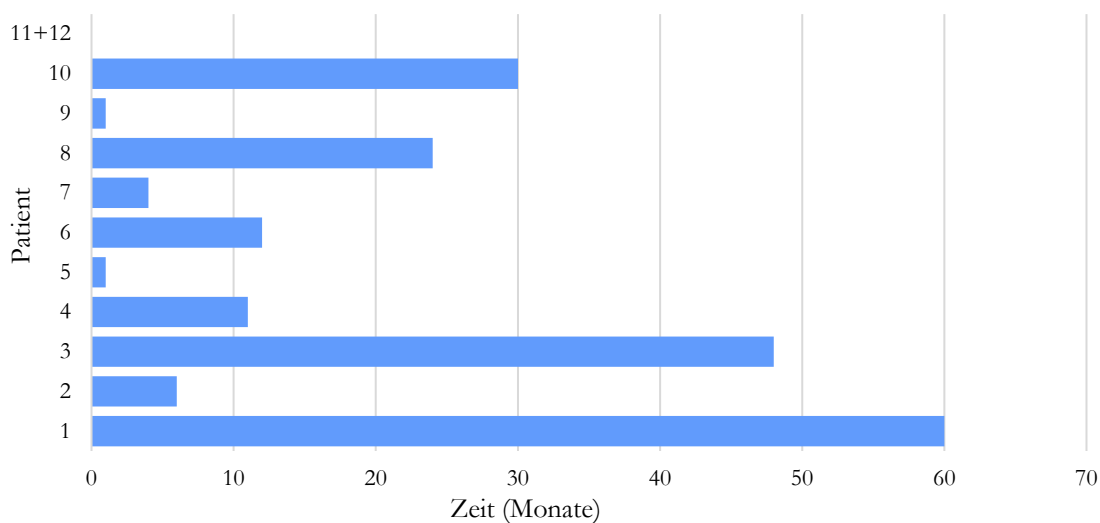
myasthener Krisen (Tabelle 41). Der Effekt von Thymomen konnte nicht untersucht werden, da hierfür zu wenige Daten vorlagen ( $n = 7$ ).

**Tabelle 41:** Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Vorerkrankungen auf myasthene Krisen

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
Internistische Erkrankungen	35	1,560	[0,797;3,040]	0,195
Autoimmunerkrankungen	33	1,940	[0,870;4,330]	0,105
Depression	34	1,210	[0,456;3,210]	0,702
Fatigue	34	2,180	[0,293;16,217]	0,447
Hyperthyreose	34	1,240	[0,296;5,204]	0,768
Hypothyreose	34	1,370	[0,567;3,321]	0,482
Kardiovaskuläre Erkrankungen	34	2,450	[1,143;5,272]	0,021
Neurologische Erkrankungen	33	1,470	[0,698;3,113]	0,310
Respiratorische Erkrankungen	34	1,470	[0,635;3,396]	0,369
Tumorerkrankung	34	4,070	[1,526;10,849]	0,005
Psychiatrische Erkrankungen	34	0	[0;Inf]*	0,997
Pneumonie	34	0	[0;Inf]*	0,998
Harnwegsinfekt	34	11,580	[1,318;101,740]	0,027
Thymom	7	-	-	-

Anmerkung: \*Inf steht für Infinity und bedeutet, dass die Unsicherheit der Schätzung der Hazard Ratio sehr gering war, da nur wenige Patienten unter der jeweiligen Erkrankung litten. Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio

Im Anschluss an eine Thymektomie erlitten insgesamt zwölf Patienten eine myasthene Krise, wobei hiervon drei Patienten (25 %) sogar mehr als eine myasthene Krise durchlebten. In Abbildung 30 ist pro Patient die Dauer vom Zeitpunkt der Thymektomie bis zum Auftreten der ersten myasthenen Krise dargestellt. In den univariaten Cox-Regressionsanalysen stellte sich die Thymektomie allerdings nicht als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten myasthener Krisen dar (Tabelle 42). Dahingegen war in den ersten 90 Tagen nach einer Operation bzw. einem interventionellen Eingriff das Risiko für das Auftreten einer myasthenen Krise gegenüber Patienten ohne Operation bzw. ohne interventionellen Eingriff signifikant erhöht, nämlich 3,27-mal so hoch (Tabelle 42).



**Abbildung 30: Zeitspanne Thymektomie – Auftreten erste myasthene Krise**

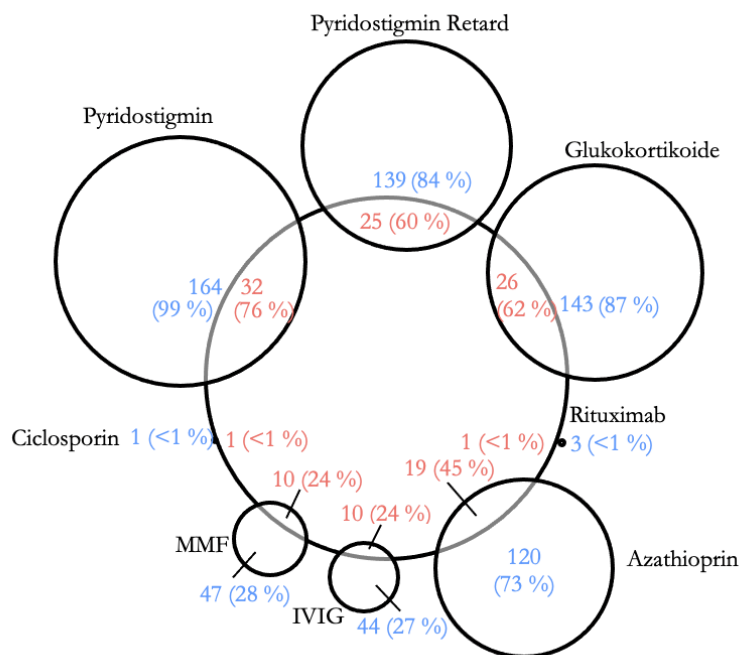
**Tabelle 42: Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Thymektomie/OP auf myasthene Krisen**

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
Thymektomie	34	2,800	[0,667;11,716]	0,160
OP/Interventioneller Eingriff	33	3,270	[1,111;9,630]	0,032

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio, OP = Operation

In Abbildung 31 wird die Anzahl an Patienten, die vor einer myasthenen Krise das jeweilige krankheitsspezifische Medikament einnahm, mit der Anzahl an Patienten, die im kompletten Beobachtungszeitraum mit dem Medikament behandelt wurde, verglichen. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten mit myasthener Krise ( $n = 42$ ) bzw. auf alle Patienten des untersuchten Kollektivs ( $n = 165$ ). Unter anderem war die relative Anzahl an Patienten, die Pyridostigmin (retard), Glukokortikoide und Azathioprin vor einer myasthenen Krise einnahm, geringer als die relative Anzahl an Patienten des Gesamtkollektivs. Kein Patient erhielt vor einer myasthenen Krise eine Plasmapherese oder wurde mit Methotrexat behandelt. In den univariaten Cox-Regressionsanalysen waren eine hohe Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente und die Gabe von IVIG mit dem Auftreten myasthener Krisen assoziiert (Tabelle 43). Für die Berechnung wurde davon ausgegangen, dass die Patienten ihre Medikation zwischen zwei Vorstellungen konstant einnahmen.





**Abbildung 31: Venn-Diagramm Einnahme krankheitsspezifischer Medikation vor myasthener Krise**

Anmerkung: Die Abbildung zeigt eine Übersicht über die Anzahl an Patienten mit Einnahme des jeweiligen Medikaments vor einer myasthenen Krise (rot; n = 42) bzw. im gesamten Beobachtungszeitraum (blau; n = 165). Abkürzungen: IVIG = Intravenöse Immunglobuline, MMF = Mycophenolat-Mofetil

**Tabelle 43: Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss krankheitsspezifischer Medikation auf myasthene Krisen**

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
Anzahl krankheitsspezifischer Medikamente	33	1,420	[1,034;1,954]	0,030
Pyridostigmin (retard)	33	1,090	[0,378;3,155]	0,871
Glukokortikoide	33	1,720	[0,851;3,478]	0,131
Immunsuppressiva	33	1,720	[0,817;3,628]	0,153
Monoklonale Antikörper	33	0	[0;Inf]*	0,997
IVIG	33	5,200	[1,766;15,295]	0,003
Plasmapherese	33	0	[0;Inf]*	0,997

Anmerkung: \*Inf steht für Infinity und bedeutet, dass die Unsicherheit der Schätzung der Hazard Ratio sehr gering war, da nur wenige Patienten das jeweilige Medikament einnahmen. Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, IVIG = Intravenöse Immunglobuline, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio

Eine Seropositivität für AChR-AK, MuSK-AK oder Titin-AK erhöhte das Risiko für eine myasthene Krise nicht signifikant. Auch die Höhe des AChR-AK-Titers hatte hierauf keinen signifikanten Einfluss (Tabelle 44). Für den MuSK- und Titin-AK-Titer lagen zu wenige Daten vor, um in die Analyse mitaufgenommen zu werden. Der durchschnittliche BMI der Patienten vor Auftreten einer myasthenen Krise lag bei 28kg/m<sup>2</sup> mit einem

Minimum von 19kg/m<sup>2</sup> und einem Maximum von 36kg/m<sup>2</sup>. Allerdings beeinflusste die Höhe des BMI das Risiko für eine myasthene Krise nicht signifikant. Es lagen von 74 % der Patienten (n = 31) Daten zum Zigarettenkonsum beim Auftreten einer myasthenen Krise vor. Während 6 % (n = 2) zu diesem Zeitpunkt Raucher waren, gaben 55 % der Patienten (n = 17) an, Nichtraucher zu sein, und 16 % der Patienten (n = 5) waren ehemalige Raucher. Die univariate Cox-Regressionsanalyse ergab kein höheres Risiko bei Rauchern bzw. ehemaligen Rauchern für das Auftreten einer myasthenen Krise verglichen mit den Nichtrauchern (Tabelle 44).

**Tabelle 44:** Univariate Cox-Regressionsmodelle – Einfluss Antikörperstatus, Rauchverhalten und BMI auf myasthene Krisen

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
AChR-AK	34	2,290	[0,879;5,949]	0,090
-AChR-AK-Titer	14	1,010	[0,998;1,013]	0,139
MuSK-AK	13	0	[0;Inf]*	0,998
Titin-AK	17	2,480	[0,940;6,522]	0,067
BMI	25	1,020	[0,946;1,094]	0,652
Raucher	24	0,430	[0,099;1,858]	0,258
Ehemalige Raucher	24	1,110	[0,407;3,042]	0,835

Anmerkung: Für die Cox-Regressionen zu den Antikörpern, dem BMI bzw. dem Rauchverhalten wurden fehlende Daten gemäß des “Last-Value-Carried-Forward”-Prinzips importiert. Hierfür wurde angenommen, dass der Parameter, der für eine Vorstellung angegeben war, bis zur nächsten Vorstellung des Patienten bestehen blieb. \*Inf steht für Infinity und bedeutet, dass die Unsicherheit der Schätzung der Hazard Ratio sehr gering ist, da nur wenige Patienten MuSK-AK positiv waren. Abkürzungen: AChR-AK = Acetylcholinrezeptor-Antikörper, MuSK-AK = Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper, Titin-AK = Titin-Antikörper, BMI = Body-Mass-Index, HR = Hazard Ratio, KI HR = 95%-Konfidenzintervall der Hazard Ratio

### 3.3.2 Multivariate Cox-Regressionsanalysen

In den multivariaten Cox-Regressionsanalysen zeigte sich das Patientenalter als signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten myasthener Krisen. Mit steigendem Patientenalter nahm das Risiko für myasthene Krisen signifikant zu (Tabelle 45, Tabelle 46, Tabelle 47, Tabelle 48). Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse aus Kapitel 3.3.1. Ob sich das Risiko für das Auftreten einer myasthenen Krise geschlechtsspezifisch unterscheidet, ließ sich aus den Daten nicht eindeutig schließen. In den Regressionsanalysen aus Tabelle 45 und Tabelle 48 ergab sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts. In der Analyse aus Tabelle 47 zeigte sich ebenfalls knapp keine Signifikanz. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse aus Tabelle 46 wies hingegen

ein 2-fach höheres Risiko für das Auftreten myasthener Krisen für Frauen gegenüber Männern nach ( $p = 0,04$ ). Des Weiteren konnte ein hoher Schweregrad eindeutig als signifikanter Risikofaktor für den Übergang in eine myasthene Krise identifiziert werden (Tabelle 45). Auch die Notwendigkeit einer Behandlung mit IVIG war analog zur univariaten Regressionsanalyse signifikant mit dem Übergang in eine myasthene Krise assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit war um das 4,71-fache gegenüber Patienten ohne IVIG-Behandlung erhöht (Tabelle 45). Das Auftreten von Tumorerkrankungen, Harnwegsinfekten und kardiovaskulären Erkrankungen beeinflusste – im Gegensatz zur univariaten Regressionsanalyse – das Risiko für eine myasthene Krise nicht signifikant. Im Gegensatz zur univariaten Analyse war allerdings in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse das Risiko für eine myasthene Krise nach einer Thymektomie signifikant erhöht. Thymektomierte Patienten hatten ein 14,33-fach höheres Risiko für das Auftreten einer myasthenen Krise gegenüber Patienten ohne Thymektomie (Tabelle 46). Das Rauchverhalten hatte dahingegen analog zum univariaten Cox-Regressionsmodell keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten myasthener Krisen (Tabelle 48).

**Tabelle 45:** Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss IVIG, QMG, Alter und Geschlecht auf myasthene Krisen

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
Therapie mit IVIG	19	4,710	[1,271;17,438]	0,020
QMG	19	3,300	[1,171;9,325]	0,024
Patientenalter	19	1,040	[1,004;1,072]	0,030
Geschlecht (weiblich)	19	2,020	[0,759;5,381]	0,159

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio, IVIG = intravenöse Immunglobuline, QMG = Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

**Tabelle 46:** Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss Thymektomie, Alter und Geschlecht auf myasthene Krisen

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
Thymektomie	35	14,330	[2,721;75,423]	0,002
Patientenalter	35	1,060	[1,032;1,084]	< 0,001
Geschlecht (weiblich)	35	2,070	[1,036;4,143]	0,040

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio

**Tabelle 47:** Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss OP, Alter, Geschlecht auf myasthene Krisen

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
OP/Interventioneller Eingriff	33	9,940	[0,906;109,069]	0,060
Patientenalter	33	1,040	[1,020;1,067]	< 0,001
Geschlecht (weiblich)	33	2,020	[0,997;4,081]	0,051
tt (OP oder Intervention)	33	0,970	[0,905;1,036]	0,354

Anmerkung: Die Interaktion von „Operation oder interventioneller Eingriff“ mit der Zeit wurde in dieses Modell aufgenommen, da die Proportional-Hazard-Annahme ansonsten nicht erfüllt zu sein schien.  
Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio, OP = Operation

**Tabelle 48:** Multivariates Cox-Regressionsmodell – Einfluss Rauchen, Alter und Geschlecht auf myasthene Krisen

	n (Patienten)	HR	KI HR	p
Raucher	24	0,500	[0,114;2,219]	0,364
Nichtraucher	24	1,090	[0,394;3,028]	0,866
Patientenalter	24	1,040	[1,009;1,062]	0,008
Geschlecht (weiblich)	24	1,620	[0,709;3,709]	0,253

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, KI HR = 95 %-Konfidenzintervall der Hazard Ratio

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Eins der Ziele der vorliegenden Arbeit war die Identifikation geschlechtsspezifischer Unterschiede im Krankheitsverlauf von Myasthenia-gravis-Patienten. Daneben sollten Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Lebensqualität, auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und auf die Krankheitsschwere detektiert werden. Zudem wurde nach möglichen Parametern gesucht, die das Auftreten myasthener Krisen beeinflussen können.

Analog zu vorausgegangenen Arbeiten (Lee et al. 2018a; Thomsen et al. 2021) waren die Frauen der untersuchten Kohorte gegenüber den Männern in ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität und in ihren krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant stärker beeinträchtigt. Außerdem fiel die Krankheitsschwere der Frauen höher aus als die der Männer. Zusätzlich zeigte sich, dass die Zeit zwischen der Erstmanifestation und der Erstdiagnose bei den Frauen signifikant länger dauerte als bei den Männern. Auch hinsichtlich der Therapie ergaben sich geschlechtsspezifische Unterschiede: Die weiblichen Patienten wurden signifikant häufiger mit IVIG behandelt, wohingegen die männlichen Patienten signifikant häufiger Glukokortikoide einnahmen. Außerdem wurden ausschließlich Frauen mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab behandelt. Unter der Therapie mit diesem Medikament kam es im Beobachtungszeitraum zu keinem Auftreten einer myasthenen Krise.

Als signifikanter Einflussfaktor auf die krankheitsspezifische Lebensqualität erwies sich neben dem Geschlecht die Höhe des BMI. Diese positive Korrelation wurde nach aktuellem Kenntnisstand in der vorliegenden Arbeit erstmalig beschrieben. In der Literatur lassen sich bisher nur Studien finden, die den Einfluss des BMI auf die nicht-krankheitsspezifische Lebensqualität untersucht haben (Winter et al. 2010). Darüber hinaus konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen der Krankheitsschwere und der krankheitsspezifischen Lebensqualität detektiert werden. Außerdem korrelierte eine hohe Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant mit einer schlechten Lebensqualität. Analog zur Lebensqualität wurden die Aktivitäten des täglichen Lebens zudem durch das Geschlecht und den BMI signifikant beeinflusst. Die Dosis und die Anzahl der eingenommenen krankheitsspezifischen Medikamente hatten in den multivariaten linearen gemischten Modellen hingegen keinen signifikanten Einfluss auf den

Grad der Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und der Aktivitäten des täglichen Lebens. Auch das Vorhandensein verschiedener Vorerkrankungen, das Rauchverhalten und die Durchführung operativer Eingriffe beeinflussten die krankheitsspezifische Lebensqualität, die Krankheitsschwere und die krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens nicht signifikant.

Als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten myasthener Krisen konnten ein hohes Patientenalter, eine hohe Krankheitsschwere und eine vorausgegangene Thymektomie identifiziert werden. Das Auftreten bestimmter Vorerkrankungen schien ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für myasthene Krisen zusammenzuhängen, wenngleich es sich hierbei nicht um einen unabhängigen Einflussfaktor handelte. Das Geschlecht beeinflusste das Risiko für eine krisenhafte Verschlechterung der Erkrankung hingegen nicht eindeutig.

Hauptergebnisse:

- Stärkere Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens bei den Frauen der Kohorte
- Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose bei Frauen signifikant länger
- Frauen seltener mit Glukokortikoiden, aber häufiger mit IVIG und Eculizumab behandelt
- Unter Behandlung mit Eculizumab kein Auftreten einer myasthenen Krise
- Ein hoher BMI korreliert mit einem hohen MG-QoL15- und MG-ADL-Wert
- Signifikante Risikofaktoren für myasthene Krisen: hohes Patientenalter, hohe Krankheitsschwere und vorausgegangene Thymektomie

**Abbildung 32: Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit**

## 4.2 Diskussion der Methoden

### 4.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 165 Patienten, von denen 80 weiblich und 85 männlich waren. Es wurden 2370 Einzelvorstellungen analysiert, die sich pro Patient über einen Zeitraum von bis zu 47 Jahren erstreckten. Durch den langen Beobachtungszeitraum mit der hohen Anzahl an Einzelvorstellungen konnte eine lange Zeitspanne des Krankheitsverlaufs analysiert werden. Bei anderen Arbeiten, in denen der klinische Verlauf von Patienten mit Myasthenia gravis untersucht wurde, war der Beobachtungszeitraum meistens deutlich kürzer (Fitzthum 2015; Hoffmann et al. 2016; Lee et al. 2018a). Es muss allerdings angemerkt werden, dass die Beobachtungszeiträume und die Anzahl an

Vorstellungen pro Patient in der vorliegenden Studie unterschiedlich lang bzw. unterschiedlich häufig waren. Dies hätte dazu führen können, dass Patienten mit vielen Vorstellungen einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Auswertung gehabt hätten als Patienten mit weniger Vorstellungen. Insbesondere im Hinblick darauf, dass eine hohe Anzahl an Vorstellungen meistens mit einer höheren Krankheitsschwere einherging, hätte dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Zur Lösung dieses Problems wurden in der statistischen Auswertung die Daten pro Patient stets über die Anzahl an Vorstellungen gemittelt. Eine Besonderheit der untersuchten Kohorte war des Weiteren die relativ ausgewogene Geschlechterverteilung mit einem Frauenanteil von 48,5 % und einem Männeranteil von 51,5 %. In anderen Studien überwiegte hingegen meistens die Anzahl an Frauen (Padua et al. 2001; Lee et al. 2018a; Dong et al. 2020). Im Gegensatz zu vorausgegangen Studien erfolgte sowohl der Einschluss von ambulanten Patienten mit tendenziell eher milder Symptomatik als auch von stationären Patienten mit tendenziell stärker ausgeprägter Symptomatik. Dies hatte einerseits ein relativ heterogenes Patientenkollektiv zur Folge, was der Empfehlung der *Task Force* der MGFA für klinische Studien entspricht, um die Studienergebnisse bestmöglich auf die Gesamtpopulation übertragen zu können (Benatar et al. 2012). Andererseits wurde hierdurch der Umstand berücksichtigt, dass Patienten bei einem Aufenthalt im Krankenhaus ihre Lebensqualität und die Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens möglicherweise anders einschätzten als bei einer Befragung in ihrem gewohnten häuslichen Umfeld.

Die vorliegende Studie wies einen unizentrischen Charakter auf. Ein Grund hierfür war, dass sich das Myasthenia-gravis-Register (sog. „MyaReg“) der Deutschen Myasthenie Gesellschaft an der UMG während des Studieneinschlusses noch im Aufbau befand. Perspektivisch wird durch die Etablierung des Myasthenia-gravis-Registers eine noch bessere Grundlage für longitudinale Studien mit zentrumsübergreifenden Datenerhebungen geschaffen. Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich zudem größtenteils um eine retrospektive Studie. Nur die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und der krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens erfolgte prospektiv. Durch den retrospektiven Studienaufbau ließen sich bei einigen Patienten zu bestimmten Charakteristika wie z. B. zum Antikörperstatus oder zu den Begleiterkrankungen keine Daten in den Patientenakten finden. Es muss außerdem beachtet werden, dass nur Patienten an der Studie teilnehmen konnten, die ausdrücklich zustimmten. Es ist denkbar, dass nur Patienten mit bestimmten Eigenschaften teilnehmen wollten und die Daten durch eine Selektionsbias beeinflusst worden sind.

### 4.2.2 Quantitativer-Myasthenia-Gravis-Score

Zur Messung der Krankheitsschwere wurde in der vorliegenden Arbeit der QMG-Score in der von der *Task Force* der MGFA empfohlenen Version nach Barohn et al. (1998) verwendet (Jaretzki et al. 2000). Vorteile dieses Tests waren die hohe Responsivität und longitudinale Validität, wodurch Änderungen des Schweregrads mit sehr hoher Sensitivität wahrgenommen werden konnten (Bedlack et al. 2005). Positiv hervorzuheben ist zudem die hohe Intertester-Reliabilität (Barohn et al. 1998), die für die vorliegende Studie bedeutsam war, da der QMG-Score von vielen unterschiedlichen Untersuchern erhoben wurde. Problematisch war, dass teilweise nicht alle zwölf Muskelprüfungen und die Messung der Vitalkapazität durch die Untersucher durchgeführt worden sind. Daher wurde in dieser Arbeit stets der erreichte Punktwert durch die Anzahl an durchgeführten Muskelprüfungen dividiert, um innerhalb der Studie vergleichbare Werte zu erhalten. Hierdurch war jedoch die Vergleichbarkeit mit Werten anderer Studien, in denen eine andere Vorgehensweise gewählt worden war, nicht gegeben. Ein Nachteil des QMG ist die Beeinflussbarkeit durch Medikamenteneinnahmen. In der vorliegenden Studie konnte aufgrund des retrospektiven Charakters nicht überprüft werden, ob ein Mindestabstand zwischen Medikamenteneinnahme und Erhebung des QMG eingehalten worden war. Es ist daher denkbar, dass Patienten, die beispielsweise kurz vorher kurzwirksame Acetylcholinesterase-Inhibitoren eingenommen hatten, einen falsch niedrigen Punktwert aufwiesen, oder dass die Vergleichbarkeit zwischen den QMG-Werten durch unterschiedliche Zeitabstände zur Medikamenteneinnahme eingeschränkt war. Für zukünftige Studien wäre es daher sinnvoll, einen einheitlichen Abstand zwischen Einnahme und Testung einzuhalten oder den Zeitabstand zu dokumentieren, um diesen in der statistischen Datenauswertung berücksichtigen zu können. Eine weitere Schwäche des QMG ist, dass er keine tageszeitlichen Schwankungen erfassen kann, da die Muskelschwäche nur punktuell erfasst wird.

### 4.2.3 MGFA-Klassifikation

Mithilfe der MGFA-Klassifikation erfolgt die Einstufung der Patienten nach dem maximalen Schweregrad der Erkrankung. Daher ist im Gegensatz zur QMG-Klassifikation keine Verbesserung in eine niedrigere Klasse möglich (Jaretzki et al. 2000). Patienten, die beispielsweise eine myasthene Krise durchlebt haben, bleiben somit stets in der Klasse V, auch wenn sie zu einem späteren Zeitpunkt nur noch eine rein okuläre Symptomatik aufweisen. Mit der MGFA-Klassifikation kann also im Gegensatz zum QMG keine Dynamik der Krankheitsschwere dargestellt werden. Daher wurde diese Klassifikation nur



zur allgemeinen Kohortencharakterisierung (Kapitel 3.1.1) und zur Untersuchung der Ergebnisse der repetitiven Stimulation (Kapitel 3.1.6) genutzt und nicht zur Untersuchung des Schweregrads der Patienten. Hierfür wurde stattdessen der QMG verwendet, der den aktuellen Schweregrad abbildet und somit auch Verbesserungen oder Verschlechterungen der Symptomatik darstellen kann.

#### 4.2.4 Fragebogen zur Lebensqualität (MG-QoL15)

Zur Analyse der Lebensqualität wurde in der vorliegenden Arbeit der MG-QoL15-Fragebogen verwendet (Burns et al. 2008). Im Gegensatz zum SF-36-Fragebogen (Ware und Sherbourne 1992), der in vielen anderen Studien zur Untersuchung der Lebensqualität von Myasthenia-gravis-Patienten genutzt wurde, ist der MG-QoL15-Fragebogen krankheitsspezifisch. Hierdurch entfällt allerdings die Möglichkeit, die Lebensqualität von Myasthenia-gravis-Patienten mit der Lebensqualität der Normalbevölkerung bzw. mit der Lebensqualität von Patienten mit anderen Erkrankungen zu vergleichen. Vorteilhaft ist hingegen, dass durch krankheitsspezifische Fragebögen Veränderungen der Erkrankung besser detektiert werden können, da diese stärker mit dem QMG- und MG-ADL-Score korrelieren als der SF-36-Fragebogen (Mullins et al. 2008). In dieser Arbeit wurde sich gezielt für die Kurzversion des MG-QoL (MG-QoL15) und gegen die Langversion (MG-QoL60) entschieden. Der Grund hierfür war, dass die Kurzversion ebenfalls signifikant mit dem SF-36-Fragebogen und dem QMG korreliert, aber gleichzeitig das Ausfüllen des MG-QoL15-Fragebogens deutlich weniger Zeit in Anspruch nimmt (Burns et al. 2008). Dies kann zu einem gewissenhafteren Ausfüllen führen und die Interpretation für den Untersucher vereinfachen.

Die prospektive Untersuchung der Lebensqualität begann im Jahr 2018, wohingegen die retrospektive Datenbankanalyse auch lange zurückliegende Daten bis in die 1970er Jahre berücksichtigte. In der Folge konnten für die statistischen Berechnungen teilweise nicht alle vorhandenen Daten aus der Datenbankanalyse genutzt werden, weil sich hierfür keine zeitlich übereinstimmenden Daten zur Lebensqualität fanden. Als Beispiel ist hier die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BMI und MG-QoL15 zu nennen: Bei 53 Vorstellungen standen Informationen zum BMI und zur krankheitsspezifischen Lebensqualität zur Verfügung. Zusätzlich lagen bei 447 Vorstellungen Angaben zum BMI vor, allerdings ohne zeitlich korrelierende Daten zur krankheitsspezifischen Lebensqualität.

### **4.2.5 Fragebogen zu den Aktivitäten des täglichen Lebens (MG-ADL)**

Zur Untersuchung der Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens wurde in der vorliegenden Studie der MG-ADL-Fragebogen genutzt. Er beinhaltet Fragen zur aktuellen Symptomatik der Patienten (z. B. Kauen, Schlucken, Doppelbilder) und zur Beeinträchtigung bestimmter Fähigkeiten wie z. B. Zähne putzen oder Haare kämmen (Wolfe et al. 1999). Im Gegensatz zum QMG-Score wird der MG-ADL-Fragebogen von den Patienten ausgefüllt und dient somit der Selbstbeurteilung. Genauso wie der MG-QoL15 und der QMG-Score handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen, sodass ebenfalls kein Vergleich mit der Normalbevölkerung oder mit Patienten, die unter anderen Erkrankungen leiden, möglich ist. Der MG-ADL korreliert stark mit dem QMG-Score und dem MG-QoL-Fragebogen und kann mit hoher Sensitivität Veränderungen der Symptomatik detektieren (Wolfe et al. 1999; Muppidi et al. 2011; Muppidi 2012). Allerdings konnten De Meel et al. (2019) nachweisen, dass Schwächen beim Aufzeigen einer generalisierten Muskelschwäche bestehen und Muppidi (2012) konstatierte, dass eine axiale Muskelschwäche ebenfalls nicht erfasst werden könne. Das Hinzufügen zusätzlicher Fragen zu generalisierten und axialen Symptomen wäre daher zukünftig sinnvoll. Vorteile des MG-ADL-Fragebogens gegenüber dem QMG-Score sind die schnellere Durchführung, das Wegfallen der Notwendigkeit von zusätzlichem Equipment, sowie das sensitivere Erfassen von Krankheitsveränderungen (Wolfe et al. 2008). In dieser Studie wurde der QMG-Score allerdings nicht durch den MG-ADL-Score ersetzt, sondern zusätzlich verwendet. Grund hierfür war, dass die Nutzung des MG-ADL-Fragebogens in dieser Studie analog zu dem MG-QoL15-Fragebogen erst 2018 begonnen hat, wohingegen der Schweregrad bereits seit den 70er Jahren mithilfe des QMG bzw. dessen Vorversionen ermittelt wurde.

## **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.3.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf**

#### **4.3.1.1 Krankheitsspezifische Lebensqualität der Frauen stärker beeinträchtigt**

Die Frauen der untersuchten Kohorte waren in ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität durchschnittlich signifikant stärker beeinträchtigt als die Männer. Dieser Trend ließ sich auch in den multivariaten Korrelationsanalysen erkennen. Lee et al. (2018a) untersuchten analog zu der vorliegenden Arbeit mithilfe des MG-QoL15 die krankheitsspezifische Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis,

dass Frauen in diesem Bereich eine signifikant stärkere Beeinträchtigung aufweisen. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lebensqualität lassen sich nicht nur bei Patienten mit Myasthenia gravis finden, sondern auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung. Eine Befragung mittels des SF-36-V2-Fragebogens ergab, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Männern im Allgemeinen über der von Frauen liegt (Ellert und Kurth 2013). Ein möglicher Grund für die in der vorliegenden Arbeit detektierten geschlechtsspezifischen Differenzen im MG-QoL15 könnten Unterschiede im Krankheitsverlauf sein. In der untersuchten Kohorte fiel die Zeit zwischen der Erstmanifestation der Erkrankung und der Diagnosestellung bei den Frauen signifikant länger aus als bei den Männern. Eine spätere Diagnosestellung und somit ein verzögerter Therapiebeginn stellen eine starke physische und psychische Belastung für die Betroffenen dar und können dazu führen, dass okuläre Verlaufsformen häufiger in generalisierte Formen übergehen (Lee et al. 2018a). Dies könnte die Lebensqualität der Frauen negativ beeinflusst haben. Auch in anderen Studien, die einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied in der krankheitsspezifischen Lebensqualität detektierten, fand die Diagnosestellung bei den Frauen gegenüber den Männern signifikant später statt (Fitzthum 2015; Lee et al. 2018a). Des Weiteren waren die weiblichen Patienten der untersuchten Kohorte zu den Zeitpunkten der Erstmanifestation und der Erstdiagnose durchschnittlich signifikant jünger als die männlichen Patienten. Die Myasthenia gravis geht heutzutage nur noch mit einer geringen Mortalität einher (Alshekhlee et al. 2009) und die Lebenserwartung ist verglichen mit der Normalbevölkerung nahezu nicht vermindert (Juel und Massey 2007). Je früher das Erkrankungsalter liegt, desto länger müssen die Patienten mit der Erkrankung und ihren Folgen leben. Zusätzlich sind junge Patienten gegenüber älteren stärker in ihrem Alltag eingeschränkt, da sie vergleichsweise häufiger im Berufsleben stehen, mehr familiäre Verpflichtungen haben und ein aktiveres soziales Umfeld besitzen. Es ist daher anzunehmen, dass das junge Alter bei Erstmanifestation und bei Erstdiagnose die Lebensqualität der Frauen negativ beeinflusst hat. Eine weitere mögliche Erklärung für die geschlechtsspezifischen Differenzen in der krankheitsspezifischen Lebensqualität könnten Unterschiede in der Eigenwahrnehmung zwischen Männern und Frauen sein. Wie bereits im Methodenteil erwähnt, handelt es sich beim MG-QoL15 um einen Fragebogen, der eigenständig durch die Patienten ausgefüllt wird. Möglicherweise hatte daher die subjektive Einschätzung der Männer bzw. der Frauen einen Einfluss auf das Ergebnis. Die signifikant höhere Beeinträchtigung in den MG-spezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens und der signifikant höhere Schweregrad bei Frauen können darüber hinaus die krankheitsspezifische Lebensqualität der Frauen negativ beeinflusst haben. Sowohl in der

vorliegenden Studie als auch in der Literatur lässt sich eine signifikante Korrelation zwischen den drei Parametern finden (Thomsen et al. 2021).

Die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der krankheitsspezifischen Lebensqualität und im Krankheitsverlauf unterstreichen die Wichtigkeit einer geschlechtsspezifischen Betrachtung von medizinischen Fragestellungen, um eine individuelle und somit bestmögliche Behandlung der Patienten zu ermöglichen. Die signifikant spätere Diagnosestellung bei Frauen kann die Krankheitschwere und die Lebensqualität negativ beeinflussen. Um hieraus resultierende negative Konsequenzen zu verhindern, sollten nachfolgende Studien nach möglichen Gründen forschen.

#### 4.3.1.2 MG-ADL und QMG der Frauen signifikant höher

Neben der höheren Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität waren die Frauen der untersuchten Kohorte signifikant stärker in den krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien (Dong et al. 2020; Petersson et al. 2021; Ruiter et al. 2021; Thomsen et al. 2021). Auch in den multivariaten Korrelationsanalysen konnte das Geschlecht als Einflussfaktor auf den Punktwert im MG-ADL identifiziert werden. Im Gegensatz dazu wurde das Geschlecht in den multivariaten Korrelationsanalysen nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf den QMG identifiziert, wenngleich der QMG-Score der Frauen signifikant über dem Wert der Männer lag.

Ein Grund für den höheren Schweregrad bei Frauen bzw. die stärkere Beeinträchtigung in den MG-ADL könnten hormonelle Einflüsse sein. Im Allgemeinen kommen Autoimmunerkrankungen bei Frauen häufiger vor als bei Männern (Petersson et al. 2021). Frühere Studien beschreiben, dass Sexualhormone die Antikörperproduktion von Patienten mit Myasthenia gravis beeinflussen können. Durch Interaktion mit dem Autoimmun-Regulator des Thymus können Testosteron und Östrogen die Bildung von AChR-AK beeinflussen und somit einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung und den Schweregrad der Myasthenia gravis haben (Gilhus et al. 2019). Unterstützend für die These, dass hormonelle Einflüsse eine zentrale Rolle in der Krankheitspathogenese spielen, ist die Tatsache, dass Frauen postpartal ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bzw. für eine Verschlechterung der Myasthenia gravis haben (Boldingh et al. 2016). Außerdem kommt es im Zusammenhang mit der Menstruation bei Frauen gehäuft zu Exazerbationen der Erkrankung (Stickler und Stickler 2007). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pathophysiologie könnten zudem zu einer ungleichen Wirksamkeit der krankheitsspezifischen Medikamente bei Männern und Frauen führen. In der vorliegenden

Studie kam es trotz vergleichbarer eingenommener Dosis der krankheitsspezifischen Medikation zu signifikanten geschlechtsspezifischen Differenzen im QMG und MG-ADL. Wie bereits in Kapitel 2 erläutert, eignen sich beide Fragebögen dazu, die aktuelle Krankheitsschwere zu ermitteln. Ein wichtiger Unterschied ist jedoch, dass der QMG-Score durch den Untersucher erhoben wird, wohingegen der MG-ADL-Score eigenständig durch die Patienten ausgefüllt wird. Da sich aber in beiden Fragebögen geschlechtsspezifische signifikante Differenzen fanden, ist davon auszugehen, dass die detektierten Unterschiede nicht durch eine unterschiedliche subjektive Einschätzung der Männer und Frauen entstanden sind. Da sich das Geschlecht in der multivariaten Korrelationsanalyse allerdings nicht mehr als signifikanter Einflussfaktor auf den QMG darstellte, existieren möglicherweise andere entscheidendere Faktoren, die diesen beeinflussen.

#### 4.3.1.3 Glukokortikoid-Behandlung häufiger bei Männern; IVIG bei Frauen

In der untersuchten Kohorte nahmen die männlichen Patienten signifikant häufiger Glukokortikoide ein, wohingegen die weiblichen Patienten signifikant häufiger mit IVIG behandelt wurden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Lee et al. (2018a). Darüber hinaus erfolgte die Behandlung mit Eculizumab ausschließlich bei Frauen. In vorausgegangenen Studien lag der Frauenanteil hinsichtlich der Einnahme von Eculizumab ebenfalls deutlich über dem Männeranteil (Murai et al. 2019; Datta et al. 2020; Katyal et al. 2021). Eine mögliche Ursache für die seltenere Einnahme von Glukokortikoiden bei den weiblichen Studienteilnehmern könnten häufigere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sein. Eine Studie zur Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede von Prednisolon-Nebenwirkungen bei Myasthenia-gravis-Patienten zeigte, dass Frauen häufiger über Nebenwirkungen berichteten, diese öfter als nicht-tolerabel einstufte und eine Dosiserhöhung im Vergleich zu Männern aus diesen Gründen eher ablehnten (Lee et al. 2018b). Dies könnte in der untersuchten Kohorte bei den weiblichen Patienten zu einem häufigen Wechsel von Glukokortikoiden zu IVIG geführt haben. Außerdem könnte dies zum häufigeren Einsatz von Eculizumab bei den Frauen veranlasst haben: In der Stellungnahme des Ärztlichen Beirats der Deutschen-Myasthenie-Gesellschaft wird die Behandlung mit diesem monoklonalen Antikörper erst empfohlen, wenn unter der Einnahme von mindestens zwei Immunsuppressiva nicht-tolerable Nebenwirkungen aufgetreten sind (Meisel et al. 2017). Die tägliche durchschnittlich eingenommene Glukokortikoiddosis der Frauen lag in der untersuchten Kohorte leicht über der Dosis der Männer. Zeitgleich lag der durchschnittliche BMI der Frauen unter dem Wert der Männer,

sodass Frauen gegenüber den Männern – bezogen auf ihr Körpergewicht – eine deutlich höhere Dosis einnahmen. Da viele Nebenwirkungen der Glukokortikoide dosisabhängig auftreten, ist zu vermuten, dass auch hierdurch bei den Frauen häufiger als bei den Männern Nebenwirkungen auftraten, die zu einem Wechsel zu IVIG oder Eculizumab führten. Bergmann et al. (2012) fanden zudem geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Prednisolon, was eine weitere Erklärung für das geschlechtsspezifische Auftreten von Nebenwirkungen darstellen könnte.

Um teratogene Auswirkungen auf das Ungeborene zu verhindern, können im Rahmen einer Schwangerschaft bei Patienten mit Myasthenia gravis anstelle von Immunsuppressiva IVIG zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden (DGN 2014). Eine mögliche Schwangerschaft kann daher ebenfalls zu einem häufigeren Therapieregimewechsel weg von Glukokortikoiden hinzu IVIG bei den Frauen geführt haben. Zuletzt muss noch der Einfluss des Schweregrads auf die medikamentöse Behandlung diskutiert werden. Sowohl IVIG als auch Eculizumab können bei schweren therapierefraktären Verlaufsformen der Myasthenia gravis eingesetzt werden. IVIG sind zusätzlich auch bei akuten Exazerbationen der Erkrankung indiziert (Gilhus et al. 2019). Da die Krankheitsschwere der Frauen durchschnittlich signifikant höher und die Anzahl myasthener Krisen größer war, kann dies ebenfalls zu der häufigeren Behandlung mit IVIG und Eculizumab bei den Frauen beigetragen haben.

#### **4.3.2 Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität**

Myasthenia gravis begleitet die Patienten als chronische Erkrankung meist über viele Jahre bis hin zu Jahrzehnten. Der negative Einfluss anderer chronischer Erkrankungen wie z. B. der Multiplen Sklerose oder der Amyotrophen Lateralsklerose auf die Lebensqualität sind bekannt (Murphy et al. 1998; Rubin und Peyrot 1999; Nelson et al. 2003; Winter et al. 2010; Lipka et al. 2020). Es war daher ein wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, wie die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Myasthenia-gravis-Patienten ausfällt und welche Faktoren diese beeinflussen können.

Die krankheitsspezifische Lebensqualität der untersuchten Kohorte war durchschnittlich mittelgradig beeinträchtigt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls den MG-QoL15-Fragebogen verwendeten (Burns et al. 2010a; Martínez-Lapiscina et al. 2012; Hoffmann et al. 2016). Auch Studien, die den krankheitsunspezifischen SF-36-Fragebogen nutzten, fanden eine Einschränkung der Lebensqualität bei den untersuchten Myasthenia-gravis-Patienten (Twork et al. 2010;

Winter et al. 2010; Jeong et al. 2018). Martínez-Lapiscina et al. (2012) schlossen für ihre Untersuchungen nur Patienten mit stabiler Klinik und milder Krankheitsschwere ein. Hier fiel die krankheitsspezifische Lebensqualität mit durchschnittlich 10,9 Punkten verglichen mit dem Ergebnis dieser Studie besser aus. Erklärt werden kann dies durch die signifikante positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der krankheitsspezifischen Lebensqualität (Lee et al. 2018a). Die stabilere Klinik und mildere Krankheitssymptomatik der anderen Kohorte bedingte eine bessere Lebensqualität verglichen mit der hier untersuchten Kohorte. In der vorliegenden Studie führte die Erhöhung des QMG zu einer signifikanten Erhöhung des MG-QoL15. Auch Studien, die anstelle des MG-QoL15 den SF-36-Fragebogen (Basta et al. 2012) bzw. anstelle des QMG den Myasthenia-gravis-Composite-Score nutzten, fanden eine signifikante Korrelation zwischen der Lebensqualität und dem Schweregrad (Masuda et al. 2012; Mourão et al. 2016). Einen weiteren Einflussfaktor auf die krankheitsspezifische Lebensqualität stellt der Grad der Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen mit dem MG-ADL, dar. Je höher der MG-ADL in der vorliegenden Kohorte ausfiel, desto stärker war die krankheitsspezifische Lebensqualität eingeschränkt. Diese Resultate stehen ebenfalls im Einklang mit denen anderer Studien (Hoffmann et al. 2016; Cutter et al. 2019; Dong et al. 2020).

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich schließen, dass eine ausgeprägte myasthene Symptomatik – gemessen mit objektiven (z. B. QMG) oder subjektiven (z. B. MG-ADL) Fragebögen – die krankheitsspezifische Lebensqualität negativ beeinflusst. Eine adäquate Therapie erscheint daher nicht nur essentiell, um die körperlichen Einschränkungen durch die Erkrankung möglichst gering zu halten, sondern auch um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Mendoza et al. (2020) fanden heraus, dass ein Wert von  $\leq 8$  Punkten im MG-QoL15 von den Patienten durchschnittlich als akzeptabel eingestuft wird. Da sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Mehrheit der in der Literatur zu findenden Studien der durchschnittliche MG-QoL15 deutlich über diesem Wert liegt, scheinen die bisher vorhandenen Therapieoptionen noch nicht auszureichen, um eine zufriedenstellende Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis zu erreichen.

### 4.3.3 Höhe des BMI beeinflusst MG-QoL15 und MG-ADL

Patienten mit Myasthenia gravis sind gegenüber der Normalbevölkerung häufiger adipös (Braz et al. 2017), was unter anderem durch eine geringe körperliche Aktivität aufgrund der Muskelschwäche und durch Therapie Nebenwirkungen (z. B. durch Glukokortikoide) erklärt werden kann (Hafer-Macko 2015). Auch der durchschnittliche BMI der untersuchten

Kohorte lag über dem durchschnittlichen BMI der deutschen Bevölkerung (Mensink et al. 2013). Übergewicht kann die Krankheitschwere bei Patienten mit Myasthenia gravis erhöhen (Braz et al. 2017) und das Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen nach Thymektomien steigern (Liu et al. 2017). Zusätzlich kann ein hoher BMI die Lebensqualität bei Myasthenia gravis negativ beeinflussen (Winter et al. 2010; Szczudlik et al. 2020). Außerdem besteht eine Assoziation zu einem häufigeren Auftreten von Fatigue-Symptomen (Ruiter et al. 2021). Die negative Auswirkung eines hohen BMI auf die Lebensqualität trifft allerdings nicht nur auf Myasthenia-gravis-Patienten zu. Auch in der Normalbevölkerung besitzen übergewichtige Personen gegenüber Normalgewichtigen durchschnittlich eine schlechtere Lebensqualität (Jia und Lubetkin 2005; Korhonen et al. 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde nach aktuellem Wissensstand erstmals die signifikant negative Auswirkung eines hohen BMI auf die krankheitsspezifische Lebensqualität beschrieben. Eine Zunahme des BMI um einen Punkt führte in der untersuchten Kohorte im Mittel zu einer Erhöhung des MG-QoL15 um 1,34 Punkte. Darüber hinaus wirkt sich ein hoher BMI negativ auf die nicht-krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens aus (Backholer et al. 2012; Drumond Andrade et al. 2013; Connolly et al. 2017). Analog zu der vorliegenden Arbeit fanden Petersson et al. (2021) zudem eine signifikante positive Korrelation zwischen der Höhe des BMI und dem MG-ADL. Interessanterweise konnte in der vorliegenden Studie allerdings keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des BMI und dem QMG detektiert werden, was im Gegensatz zu den Resultaten von Braz et al. (2017) steht. Dies könnte darin begründet sein, dass Braz et al. (2017) konträr zu der vorliegenden Studie den Myasthenia-gravis-Composite-Score zur Messung des Schweregrads und anstelle des BMI das totale Körperfett bzw. die Magermasse des Körpers verwendeten.

Aus den Daten der vorliegenden Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass ein niedriger BMI die krankheitsspezifische Lebensqualität und die Aktivitäten des täglichen Lebens von Patienten mit Myasthenia gravis positiv beeinflussen kann. Ein möglicher negativer Einflussfaktor auf den BMI könnte die Einnahme von Glukokortikoiden sein, da dies zu einer ungewünschten Gewichtszunahme führen kann. Die Behandler sollten dies bei der Auswahl der Therapie und bei der Dosierung der Glukokortikoide beachten. Analog zur Normalbevölkerung ist außerdem anzunehmen, dass eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität zur Vorbeugung von Adipositas beitragen können. In der Literatur lässt sich für Patienten mit Myasthenia gravis und stabiler Krankheits-symptomatik die Empfehlung finden, mindestens 150 Minuten pro Woche ein moderates sportliches Training zu absolvieren (O'Connor et al. 2020). Neben dem positiven Effekt auf das



Gewicht und somit auf die krankheitsspezifische Lebensqualität kann die körperliche Aktivität eine Zunahme der Muskelmasse bewirken (Westerberg et al. 2017). Westerberg et al. (2018) erkannten zudem unabhängig von der Höhe des BMI einen positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität von Myasthenia-gravis-Patienten und Wong et al. (2014) beschrieben einen positiven Effekt auf die Krankheitsschwere. In der Arbeit von Ruiter et al. (2021) konnte außerdem eine enge negative Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten einer Fatigue-Symptomatik detektiert werden. Um kausale Zusammenhänge zwischen dem BMI und dem Krankheitsverlauf aufzudecken, sollten Studien mit prospektiver Datenerhebung folgen. Wünschenswert wäre, dass hierbei neben dem BMI weitere Parameter wie die körperliche Aktivität und die Ernährungsgewohnheiten der Patienten berücksichtigt werden. Es wäre außerdem bedeutsam zu untersuchen, welchen Einfluss Veränderungen des BMI auf die krankheitsspezifische Lebensqualität und auf die Aktivitäten des täglichen Lebens haben können. Um genaue Empfehlungen für Patienten mit Myasthenia gravis auszusprechen, sollte zudem herausgefunden werden, in welchem Bereich der optimale BMI liegt und ob körperliche Aktivität in besonderen Krankheitsphasen wie z. B. in therapierefraktären Verläufen einen negativen Effekt haben kann.

#### **4.3.4 Alter und Vorerkrankungen: kein Einfluss auf MG-QoL15, MG-ADL, QMG**

Das durchschnittliche Patientenalter der Kohorte lag mit 59,76 Jahren leicht über dem durchschnittlichen Alter anderer Myasthenia-gravis-Kohorten: In den Arbeiten von Basta et al. (2012) und Lee et al. (2018a) fiel das Alter mit durchschnittlich 55,8 Jahren bzw. 54,5 Jahren niedriger aus. Diese Unterschiede können durch den vergleichsweise hohen Männeranteil unserer Studie erklärt werden. Das Alter beeinflusste in der vorliegenden Kohorte die Krankheitsschwere nicht signifikant, was sich mit dem Ergebnis von Vemuri et al. (2020) deckt. Darüber hinaus wurden auch die Höhe des MG-QoL15 und des MG-ADL nicht signifikant durch das Patientenalter beeinflusst. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Lee et al. (2018a) und Basta et al. (2012), die eine signifikante Korrelation zwischen einem hohen Patientenalter und einer starken Einschränkung der Lebensqualität – gemessen mittels MG-QoL15 bzw. SF-36 – beschrieben. Szczudlik et al. (2020) identifizierten ebenfalls das Patientenalter als signifikanten Einflussfaktor auf die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis. Zusätzlich fanden sie heraus, dass weitere Faktoren wie der Beschäftigungsstatus, der Bildungsgrad und die familiäre Unterstützung einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Analog zu unseren Ergebnissen lassen sich in der Literatur auch Arbeiten finden, die keine signifikante

Korrelation zwischen dem Patientenalter und der Lebensqualität bzw. den Aktivitäten des täglichen Lebens von Patienten mit Myasthenia gravis fanden (Kulkantrakorn et al. 2010; Fitzthum 2015). Diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien implizieren, dass weitere Variablen in der Beziehung zwischen Patientenalter und Einschränkungen der Lebensqualität bzw. der Aktivitäten des täglichen Lebens interagieren. Beispielsweise könnte der negative Einfluss eines hohen Patientenalters durch eine starke Unterstützung durch das familiäre Umfeld, durch berufliche Teilhabe oder durch regelmäßige körperliche Aktivität ausgeglichen werden (Szcudlik et al. 2020). Diese Begleitumstände wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht und sollten in zukünftigen Arbeiten miteinbezogen werden. Dies wäre auch deshalb von Bedeutung, da es sich bei diesen Faktoren – im Gegensatz zum Patientenalter – um potentiell veränderbare Einflussfaktoren handeln würde.

Die Myasthenia gravis als chronische Erkrankung betrifft und begleitet Patienten bis ins hohe Lebensalter, weshalb Begleiterkrankungen häufig vorkommen. Der älteste Patient der untersuchten Kohorte war 89,67 Jahre alt. Es ist bekannt, dass Begleiterkrankungen wie eine Depression oder ein Fatigue-Syndrom die Lebensqualität und die Aktivitäten des täglichen Lebens von Myasthenia-gravis-Patienten negativ beeinflussen können (Masuda et al. 2012; Hoffmann et al. 2016; Mourão et al. 2016; Ruiter et al. 2021). Nach aktuellem Wissensstand existieren aber keine Untersuchungen zum Einfluss von kardiovaskulären Erkrankungen auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit Myasthenia gravis, obwohl diese Begleiterkrankungen analog zur Normalbevölkerung häufig vorkommen. In der Literatur wird darüber hinaus sogar ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der Myasthenia gravis und dem Auftreten kardialer Erkrankungen diskutiert. Insbesondere bei Patienten mit Thymomen lassen sich gehäuft Antikörper gegen die Skelettmuskulatur nachweisen, die u. a. das Vorkommen von Herzinsuffizienzen, Myokarditien oder EKG-Veränderungen begünstigen können (Hofstad et al. 1984; Shivamurthy und Parker 2014; Suzuki et al. 2014). In der vorliegenden Studie litten 66,7 % der Patienten unter einer kardiovaskulären Erkrankung, wobei keine genauere Aufteilung in einzelne Subgruppen erfolgte. Aus den uni- und multivariaten Korrelationsanalysen ging hervor, dass die krankheitsspezifische Lebensqualität, die Aktivitäten des täglichen Lebens und der Schweregrad nicht signifikant durch das Vorhandensein von Vorerkrankungen, insbesondere auch von kardiovaskulären Vorerkrankungen, beeinflusst wurden. Für kommende Arbeiten wäre es interessant zu untersuchen, welchen Einfluss die Begleitmedikation auf den Krankheitsverlauf hat. Beim Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen werden beispielsweise häufig Betablocker oder Calciumantagonisten

eingegenommen, die allerdings bei der Myasthenia gravis die Krankheitsschwere negativ beeinflussen können (Herishanu 1975; Ozkul 2007).

#### 4.3.5 Lebensqualität nicht durch Glukokortikoiddosis beeinflusst

In den univariaten linearen gemischten Modellen ergab sich jeweils eine signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl eingenommener Medikamente einerseits und dem MG-ADL, MG-QoL15 bzw. QMG andererseits. In den multivariaten Modellen fiel allerdings nur noch die Korrelation zwischen der Anzahl eingenommener Medikamente und dem QMG signifikant aus. Daraus lässt sich schließen, dass die Lebensqualität und die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht direkt durch eine höhere Anzahl eingenommener Medikamente beeinflusst werden. Ein höherer Schweregrad führte dazu, dass die Anzahl eingenommener krankheitsspezifischer Medikamente stieg. Zeitgleich führte der höhere Schweregrad aufgrund der engen Korrelation zwischen dem MG-ADL bzw. MG-QoL15 und dem QMG zu einer stärkeren Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und der Aktivitäten des täglichen Lebens.

Die Dosis der eingenommenen krankheitsspezifischen Medikation konnte in den multivariaten linearen gemischten Modellen nicht als unabhängiger signifikanter Risikofaktor für eine starke Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität oder der Aktivitäten des täglichen Lebens identifiziert werden. Dies galt insbesondere auch für die eingenommene Dosis an Glukokortikoiden, die in der untersuchten Kohorte bei 22,32 mg/Tag lag. Interessanterweise fanden vorausgegangene Studien ab einer täglichen eingenommenen Glukokortikoiddosis von  $> 5$  mg einen signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten mit Myasthenia gravis (Masuda et al. 2012; Utsugisawa et al. 2014). In der Arbeit von Fitzthum (2015) konnte hingegen analog zu der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss der Glukokortikoiddosis auf die Lebensqualität detektiert werden. Utsugisawa et al. (2014) beschrieben, dass die Gesamtjahresdosis an Glukokortikoiden einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität hat als die täglich eingenommene Dosis. Hieraus lässt sich schließen, dass insbesondere die Langzeitwirkungen der Glukokortikoide einen negativen Effekt auf die Lebensqualität haben. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse wäre daher, dass die durchschnittliche Einnahmedauer in den beiden Studien von Utsugisawa et al. (2014) und Masuda et al. (2012) über der durchschnittlichen Dauer der vorliegenden Studie lag.

#### 4.3.6 Zigarettenkonsum: kein Einfluss auf Krankheitsverlauf

Der Konsum von Zigaretten kann sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf den Verlauf von Erkrankungen haben. Während beispielsweise für die Multiple Sklerose, die Rheumatoide Arthritis und den Lupus Erythematoses negative Effekte auf den Krankheitsverlauf beschrieben werden (Sopori 2002), geht man bei der Colitis Ulcerosa von protektiven Effekten aus (Costenbader und Karlson 2006). Für die Myasthenia gravis lässt sich aus den bisher existierenden Studien eher ein negativer Einfluss ableiten (Maniaol et al. 2013; Gratton et al. 2016; Apinyawasisuk et al. 2020). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, in der sich der QMG der Nichtraucher nicht signifikant von dem QMG der Raucher bzw. der ehemaligen Raucher unterschied. Der Raucheranteil lag in der untersuchten Kohorte mit 24,0 % unter dem Wert der deutschen Normalbevölkerung mit 29,7 % (Lampert et al. 2013). Eine Erklärung für die niedrige Prävalenz des Zigarettenkonsums in der untersuchten Kohorte könnte das relativ hohe Durchschnittsalter bei Erstmanifestation sein. In der Studie von Maniaol et al. (2013) war der Anteil an Rauchern in der EOMG-Gruppe verglichen mit der Normalbevölkerung erhöht, dahingegen in der LOMG-Gruppe erniedrigt. In der Studie von Apinyawasisuk et al. (2020), in der Zigarettenkonsum als Risikofaktor für den Übergang in eine generalisierte Myasthenia gravis identifiziert wurde, wurden nur AChR-AK-positive Patienten untersucht. In unserer Studie wurden zusätzlich auch MuSK- und Titin-AK-positive sowie Patienten ohne Nachweis einer der drei Antikörper eingeschlossen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich der Zigarettenkonsum möglicherweise abhängig vom Antikörperstatus auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Neben der Krankheitsschwere wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss des Zigarettenkonsums auf die krankheitsspezifische Lebensqualität untersucht. Während die Lebensqualität von Rauchern in der Normalbevölkerung gegenüber Nichtrauchern vermindert ist (Goldenberg et al. 2014), fand sich in der untersuchten Kohorte kein signifikanter Unterschied in der krankheitsspezifischen Lebensqualität zwischen Nichtrauchern und Rauchern bzw. Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern. Auch die Myasthenia gravis spezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens unterschieden sich in der Kohorte nicht signifikant zwischen den Gruppen. Dies steht im Gegensatz zu der Studie von Gratton et al. (2016), in der Raucher signifikant stärker in den Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt waren als Nichtraucher bzw. als ehemalige Raucher. Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen unserer Studie kein negativer Effekt des Zigarettenkonsums auf den Krankheitsverlauf der Myasthenia gravis feststellen. Aufgrund des allgemeinen gesundheitsschädlichen Einflusses und der nicht eindeutigen

Studienlage ist allerdings auch Myasthenia-gravis-Patienten zu empfehlen, auf das Zigarettenrauchen zu verzichten.

#### 4.3.7 Keine Korrelation zwischen Antikörpertiter und klinischem Verlauf

In den Korrelationsanalysen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des AChR-AK-Titers und der Höhe des QMG bzw. MG-ADL finden. In der Literatur gibt es unterschiedliche Ergebnisse zur Korrelation zwischen dem AChR-AK-Titer und dem klinischen Verlauf der Myasthenia gravis. Einige Studien weisen darauf hin, dass eine intraindividuelle Korrelation existiert und der AChR-AK-Titer daher als Verlaufsparemeter zur Abschätzung der Krankheitsschwere und des Therapieansprechens eines Patienten genutzt werden kann (Oosterhuis et al. 1983; Romi et al. 2000a). Zeitgleich scheint der AChR-AK-Titer aber nicht interindividuell mit dem Krankheitsverlauf zu korrelieren, sodass er nicht als Vergleichswert zwischen verschiedenen Patienten einer Myasthenia-gravis-Population geeignet ist. Als einer der Gründe hierfür wird die variable Epitop-Spezifität der AChR-AK gesehen (Romi et al. 2000a). Eine aktuelle retrospektive Studie an einer chinesischen Myasthenia-gravis-Kohorte fand allerdings auch intraindividuell keine eindeutige signifikante Korrelation zwischen dem Titer der AChR-AK und dem QMG bzw. dem MG-ADL (Wang et al. 2021). Im Gegensatz zur Studie von Oosterhuis et al. (1983) wurden in der Arbeit von Wang et al. (2021) hauptsächlich leicht- bis mittelgradig betroffene Patienten (MGFA-Klasse IIA/IIB) eingeschlossen. Dies unterstützt die These von Besinger et al. (1981), dass ein milder Krankheitsverlauf den Grad der Korrelation zwischen Krankheitsschwere und AChR-AK-Titer abschwächen kann. In der vorliegenden Arbeit fand sich darüber hinaus keine signifikante Korrelation zwischen dem AChR-AK-Titer und dem Grad der Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Padua et al. (2002), die in ihrer Untersuchung allerdings den SF-36-Fragebogen anstelle des MG-QoL15 verwendeten.

Die Untersuchung zur Korrelation zwischen der Höhe des MuSK-AK-Titers und dem QMG zeigte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls keine Signifikanz. Dies deckt sich mit Ergebnissen vorausgegangener Studien. Es scheint beim MuSK-AK-Titer vergleichbar mit dem AChR-AK-Titer zwar eine intraindividuelle signifikante Korrelation zum Krankheitsverlauf zu geben, allerdings existiert keine interindividuelle Korrelation (Bartoccioni et al. 2006; Zhao et al. 2021). Daraus lässt sich schließen, dass der MuSK-AK-Titer als Verlaufsparemeter des Schweregrads eines Patienten genutzt werden kann, jedoch der Vergleich des Titers zwischen mehreren Patienten nicht aussagekräftig ist.

Titin-AK treten bei jungen Patienten meist in Kombination mit einem Thymom auf, bei älteren Patienten ist eine Thymom-Assoziation hingegen seltener (Gilhus et al. 2019). Dieser Antikörper kann daher bei der Suche nach einem Thymom unterstützend zu bildgebenden Verfahren eingesetzt werden (Chen et al. 2004). Darüber hinaus kann der Titin-AK-Titer als Erfolgsparameter nach durchgeführter Thymektomie genutzt werden, da es im Anschluss zu einem Titerabfall kommen sollte (Chen et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Höhe des Titers mit der Höhe des QMG korrelierte, wobei sich hierbei keine Signifikanz ergab. Analog hierzu fand sich bei Romi et al. (2000b) nur intraindividuell eine Korrelation zwischen der Krankheitsschwere und dem Titin-AK-Titer. In dieser Arbeit wurden zur Messung des Schweregrads die Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und die Osseman-Skala genutzt.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine Korrelation des AChR-, MuSK- und Titin-AK-Titers mit dem Krankheitsverlauf. Die aktuelle Datenlage weist allerdings darauf hin, dass alle drei Titer als intraindividuelle Verlaufsparemeter genutzt werden können. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. In den aktuell existierenden Studien zur Korrelation zwischen den Titern und dem Krankheitsverlauf wurden teilweise Skalen genutzt, die heutzutage zur Messung des Schweregrads oder der Beeinträchtigung des täglichen Lebens nicht mehr eingesetzt werden. Zur Verbesserung der Studienlage besteht daher die Notwendigkeit weitere Untersuchungen unter Verwendung moderner Skalen wie dem QMG, dem MG-ADL und dem MG-QoL15 durchzuführen. Das Wissen über die Aussagekraft der Antikörper würde ein besseres Monitoring der Patienten ermöglichen und könnte auch dabei helfen, Therapieerfolge bzw. -misserfolge abzuschätzen. In kommenden Studien sollten dann auch seltenere Antikörper wie LRP4-AK, Agrin-AK oder Kv1.4-AK berücksichtigt werden.

#### **4.3.8 OMG: häufigeres Dekrement bei Reizung des Nervus accessorius**

Laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird zur repetitiven Nervenstimulation entweder die Reizung des Nervus accessorius oder des Nervus facialis empfohlen (DGN 2014). Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war daher das diagnostische Potential dieser beiden Stimulationsorte zu vergleichen. Die Ergebnisse konnten die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bestätigen: Bei Patienten der MGFA-Klassen I – V ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines Dekrements, wenngleich die Sensitivität bei Reizung des Nervus accessorius verglichen mit dem Nervus facialis etwas höher lag. Yildirim et al. (2020) stellten beim Vergleich zwischen der Ableitung am Musculus occipitalis (Nervus facialis)

und der am Musculus trapezius (Nervus accessorius) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Dekrement-Häufigkeit fest. In anderen Untersuchungen wurde meistens einer der beiden Nerven mit weiter distal liegenden Stimulationsorten verglichen und festgestellt, dass die Reizung eines proximal liegenden Nervs die Sensitivität der Untersuchung erhöhen kann (Schumm und Stöhr 1984; Niks et al. 2003; Zinman et al. 2006; Zambelis et al. 2011). Beim Nervus accessorius handelt es sich – im Gegensatz zum Nervus facialis – um einen rein motorischen Nerv, wodurch die Untersuchung für die Patienten weniger schmerzhaft ausfällt (Schumm und Stöhr 1984). Ein weiterer Vorteil der Reizung des Nervus accessorius ist seine oberflächliche Lage und somit gute Zugänglichkeit (Schumm und Stöhr 1984). Auch die Immobilisation während der Stimulation kann bei Testung des Nervus accessorius einfacher sein als in dem vom Nervus facialis innervierten Bereich (Niks et al. 2003). Falls die repetitive Stimulation – beispielsweise aus Zeitgründen – nur an einem Reizort durchgeführt werden soll, kann daher bei ähnlicher Sensitivität und auf Grund o. g. Vorteilen in der Untersuchung eine Reizung des Nervus accessorius gegenüber dem Nervus facialis bevorzugt werden. Es sollte jedoch die deutlich höhere Sensitivität der repetitiven Stimulation bei Reizung mehrerer Nerven gegenüber der Reizung nur eines Nervs beachtet werden (Oh et al. 2019).

In einem zweiten Schritt wurden die Ergebnisse der repetitiven Stimulation der Patienten mit rein okulärer Symptomatik (MGFA-Klasse I) gesondert betrachtet. Aktuell wird bei diesen Patienten zu einer Reizung des Nervus facialis (Oey et al. 1993; Zinman et al. 2006) bzw. zu einer Einzelfaser-Elektromyographie geraten (Costa et al. 2004). Interessanterweise fiel in der untersuchten Kohorte die Sensitivität bei Reizung des Nervus accessorius deutlich höher aus als bei Reizung des Nervus facialis. Dies ist auch deshalb bemerkenswert, da bei der OMG definitionsgemäß nur die okuläre Muskulatur, die vom Nervus facialis innerviert wird, betroffen ist und daher die Erwartung nahe liegt, dass eine Reizung des Nervus facialis häufiger zu einem Dekrement führen würde. Allerdings ist bekannt, dass es bei Patienten der MGFA-Klasse I auch an klinisch nicht betroffener Muskulatur zu einem Dekrement kommen kann und somit auch in dem vom Nervus accessorius innervierten Bereich (Zambelis et al. 2011). Eine Schwäche der vorliegenden Studie war, dass aufgrund des retrospektiven Charakters nicht angegeben war, an welchem Muskel die Ableitungen vorgenommen wurden. Zambelis et al. (2011) zeigten, dass bei Reizung des Nervus facialis die Ableitung am Musculus nasalis weniger sensitiv ist als die Ableitung am Musculus orbicularis oculi. Es ist daher möglich, dass in der vorliegenden Arbeit durch gehäufte Ableitung am Musculus nasalis die Sensitivität sank. Ein Nachteil der vorliegenden Arbeit war außerdem, dass nur zwei Nerven miteinander verglichen wurden,

da zu den anderen Stimulationsorten zu wenige Daten vorlagen. Es muss auch kritisch angemerkt werden, dass die Anzahl an repetitiven Stimulationen bei Patienten mit okulärer Symptomatik relativ klein war ( $n = 20$ ). Um eine diagnostische Konsequenz aus den Ergebnissen ableiten zu können, sollten daher weitere prospektive Studien an größeren Kohorten durchgeführt werden, die sämtliche potentielle Reiz- und Ableitungsorte miteinbeziehen. Zusätzlich wären Studien von Bedeutung, in der die diagnostische Relevanz der Elektroneurographie und der Elektromyographie bei der Myasthenia gravis miteinander verglichen würden.

#### **4.3.9 Risikofaktoren für myasthene Krisen: hohes Alter und Thymektomie**

Sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte ein hohes Patientenalter als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten myasthener Krisen identifiziert werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Sellman und Meyer (1985), steht aber im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kalita et al. (2014). Ein möglicher Grund für das häufigere Vorkommen myasthener Krisen im Alter könnte die steigende Anzahl von Begleiterkrankungen sein. Vorausgegangene Studien bestätigen, dass Erkrankungen wie Lungenentzündungen oder Harnwegsinfekte Risikofaktoren für die Exazerbation der Myasthenia gravis darstellen können (Thomas et al. 1997; Kalita et al. 2014). In den univariaten Cox-Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit war insbesondere das Auftreten von Tumoren, kardiovaskulären Erkrankungen und Harnwegsinfekten mit einem signifikant erhöhten Risiko für myasthene Krisen assoziiert. Allerdings erwies sich keine der untersuchten Begleiterkrankungen als signifikanter unabhängiger Risikofaktor. Der Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und dem Auftreten myasthener Krisen könnte unter anderem dadurch erklärt werden, dass Begleiterkrankungen zu Kontraindikationen für die krankheitsspezifische Medikation führen können. Beispielsweise wären Immunsuppressiva bei Patienten mit Tumorerkrankungen oder Glukokortikoide bei Patienten mit Diabetes mellitus eher kontraindiziert. Eine hieraus resultierende nicht-adäquate Therapie könnte in der Folge den Schweregrad der Erkrankung erhöhen und schlimmstenfalls zu einer myasthenen Krise führen. Außerdem steigt durch Vorerkrankungen meist die Anzahl eingenommener Begleitmedikamente, die potentiell einen negativen Einfluss auf die Krankheitsschwere haben können (Ozkul 2007).

Die uni- und multivariaten Regressionsanalysen ergaben zudem, dass ein hoher Schweregrad der Erkrankung einen unabhängigen signifikanten Risikofaktor für das Entstehen einer myasthenen Krise darstellt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten anderer Studien (Kalita et al. 2014; Xue et al. 2017; Geng et al. 2020; Nelke et al. 2022).



Außerdem war die Notwendigkeit einer Therapie mit IVIG mit dem Auftreten myasthener Krisen assoziiert. Grund hierfür war am ehesten, dass die Patienten aufgrund einer zuvor detektierten klinischen Verschlechterung mit IVIG behandelt wurden. Insgesamt erhielten in der untersuchten Kohorte zehn Patienten (25 %) vor einer myasthenen Krise IVIG und kein Patient wurde mit einer Plasmapherese behandelt. Im Gegensatz hierzu wurde in der Studie von Thomas et al. (1997) bei keinem Patienten vor einer myasthenen Krise eine Therapie mit IVIG durchgeführt, aber zwölf Patienten (16 %) wurden zu diesem Zeitpunkt mit einer Plasmapherese behandelt. Ursächlich hierfür ist am ehesten die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Studie von Thomas et al. (1997) die Plasmapherese noch als Standardtherapie bei Exazerbationen der Myasthenia gravis galt (Gajdos et al. 1997). In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Therapie mit IVIG allerdings aufgrund der einfacheren Durchführung bei vergleichbarer Effektivität zunehmend durchgesetzt (Neumann et al. 2020).

Als weiterer signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer myasthenen Krise konnte die Thymektomie identifiziert werden. Das Risiko war gegenüber Patienten ohne vorherige Thymektomie um das mehr als 15-fache erhöht. Diese Ergebnisse können durch vorausgegangene Studien bestätigt werden (Kalita et al. 2014; Geng et al. 2020). Als mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten einer myasthenen Krise nach einer Thymektomie sind unter anderem die Dauer des Eingriffs, eine vorausgegangene myasthene Krise sowie eine bulbäre oder generalisierte Erkrankungsform bekannt (Watanabe et al. 2004; Geng et al. 2020). Außerdem stellt das Vorhandensein eines Thymoms ein erhöhtes Risiko dar. Grund hierfür ist, dass es intraoperativ zu Gewebsverletzungen des Thymoms mit vermehrter Freisetzung autoreaktiver T-Zellen kommen kann, was eine Exazerbation der Erkrankung zur Folge haben kann (Geng et al. 2020).

Aus den vorliegenden Daten lässt sich keine eindeutige Schlussfolgerung zum Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten myasthener Krisen treffen, da die Regressionsanalysen uneinheitliche Ergebnisse erbrachten. Der Anteil an Frauen mit myasthener Krise lag in der untersuchten Kohorte über dem Anteil an Männern, allerdings fiel dieser Unterschied nicht signifikant aus. In der Literatur variiert die Geschlechterverteilung mit dem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der myasthenen Krise. Je jünger die Patienten zu diesem Zeitpunkt sind, desto größer fällt der Frauenanteil aus und vice versa (Thomas et al. 1997; Kalita et al. 2014; Geng et al. 2020). Dies entspricht der typischen Epidemiologie der Myasthenia gravis (Thomas et al. 1997). Es lassen sich nur wenige Arbeiten finden, die

untersucht haben, ob sich das Risiko für myasthene Krisen geschlechtsspezifisch unterscheidet. Wohingegen bei Kalita et al. (2014) die Männer der untersuchten Kohorte ein höheres Risiko verglichen mit den Frauen aufwiesen, traten in der Arbeit von Abuzinadah et al. (2021) bei den Frauen signifikant häufiger Exazerbationen der Myasthenia gravis auf. In der Arbeit von Nelke et al. (2022) hatte das Geschlecht dahingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten myasthener Krisen.

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten der vorliegenden Studie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten myasthener Krisen mit steigendem Patientenalter, im Zeitraum nach einer Thymektomie und mit zunehmender Krankheitsschwere finden. Auch Vorerkrankungen wie Tumore, kardiovaskuläre Erkrankungen und Harnwegsinfekte stellen Risikofaktoren hierfür dar, auch wenn sie keine unabhängigen Einflussfaktoren sind. Bei Patienten, die einen oder mehrere dieser Risikofaktoren aufweisen, sollten daher besonders engmaschige klinische Verlaufskontrollen erfolgen. Hierdurch könnten Zeichen einer klinischen Verschlechterung frühzeitig erkannt und die Patienten rechtzeitig und intensiviert behandelt werden. Insbesondere bei älteren Patienten ist dies von Bedeutung, da sich mit steigendem Alter nicht nur das Risiko für myasthene Krisen erhöht, sondern gleichzeitig auch die Wahrscheinlichkeit für einen schwereren Verlauf zunimmt (Thomas et al. 1997; Neumann et al. 2020).

#### **4.3.10 Ausblick**

Die detektierten Differenzen im Krankheitsverlauf zwischen Männern und Frauen unterstreichen die Wichtigkeit einer geschlechtsspezifischen Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis. Insbesondere die Tatsache, dass die Zeit bis zur Diagnosestellung bei den Frauen signifikant länger dauert als bei den Männern, kann durch einen späteren Therapiebeginn eine Benachteiligung der Frauen bedeuten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen zudem deutlich, dass Patienten mit Myasthenia gravis trotz vieler zur Verfügung stehender medikamentöser Behandlungsoptionen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Da die Lebensqualität signifikant durch die Krankheitsschwere beeinflusst wird, stellt die Entwicklung neuer Therapiemethoden ein wichtiges Element zur Verbesserung der Lebensqualität dar. Neue Substanzen, die sich aktuell im Zulassungsverfahren bzw. in klinischen Prüfungen befinden, sind u. a. Antikörper gegen den neonatalen Fc-Rezeptor wie Efgartigimod und Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib (Kohler et al. 2019; Howard et al. 2021). Um schnellstmöglich auf klinische Verschlechterungen reagieren zu können, kann zudem eine engmaschige klinische Verlaufsbeurteilung durch innovative Messmethoden hilfreich sein. Hierdurch

könnten Exazerbationen der Erkrankung mit negativem Einfluss auf die Lebensqualität verhindert werden. Ein Beispiel für solch eine Messmethode ist die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin entwickelte interaktive App „MyaLink“, mithilfe derer Myasthenia gravis-spezifische Krankheitssymptome und Vitalparameter erfasst und mit den Behandlern per Nachrichtenmodul geteilt werden können. Darüber hinaus stellt die Patientenedukation mit einer Aufklärung über den negativen Einfluss eines hohen BMI auf die Lebensqualität einen essentiellen Bestandteil zur Verbesserung der Lebensqualität dar. Eine ausreichende körperliche Aktivität sollte zudem in das Behandlungskonzept der Myasthenia gravis einfließen, da dies nicht nur zum Erhalt eines niedrigen BMI wichtig ist, sondern auch einen unabhängigen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat und zum Muskelaufbau beitragen kann. Zudem sollten Behandler den Zusammenhang zwischen BMI und Lebensqualität bei der Wahl der medikamentösen Therapie berücksichtigen, da z. B. Glukokortikoide zu einer Gewichtszunahme führen können. Um zielgerichtete Empfehlungen aussprechen zu können, sollte in zukünftigen prospektiven Studien der Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Krankheitsverlauf der Myasthenia gravis weiter untersucht und zusätzliche Faktoren wie die Ernährungsgewohnheiten und die körperliche Aktivität einbezogen werden. Die identifizierten Risikogruppen für myasthene Krisen sollten zum frühzeitigen Erkennen einer Verschlechterung engmaschig klinisch überwacht werden. Da ein hoher Punktwert im QMG signifikant mit dem Auftreten von myasthenen Krisen korreliert, kann dieser klinische Score als geeignetes Messinstrument hierfür gesehen werden. Falls sich auch in kommenden Studien ein hohes Alter als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten myasthener Krisen bestätigen sollte, wäre eine Diskussion über eine intensiviertere Therapie bei dieser Patientengruppe sinnvoll.

Zur Optimierung der Versorgungsqualität von Myasthenia-gravis-Patienten sollte ein weiterer Ausbau von spezialisierten Myastheniezentren erfolgen. Hier können die Patienten von besonders qualifizierten Experten betreut und behandelt werden. Die strukturierte Erfassung der Daten von Myasthenia-gravis-Patienten in überregionalen Registern wie dem Deutschen-Myasthenie-Register bildet zudem die Grundlage für fundierte wissenschaftliche Forschungsvorhaben zur Myasthenia gravis. Es stellt damit einen weiteren wichtigen Baustein zur Verbesserung der Behandlungsqualität dar und sollte in Zukunft weiter ausgebaut werden.

## 5 Zusammenfassung

Als chronische autoimmune oder paraneoplastische Erkrankung führt die Myasthenia gravis typischerweise zu einer abnormen muskulären Ermüdbarkeit. Sie begleitet die Patienten über Jahre bis hin zu Jahrzehnten und kann die Lebensqualität und die Aktivitäten des täglichen Lebens stark einschränken. Das Wissen über mögliche Einflussfaktoren kann diese gleichzeitig deutlich verbessern. In jüngeren Jahren erkranken doppelt so viele Frauen an einer Myasthenia gravis wie Männer, im höheren Lebensalter kehrt sich dies um. Um die Erkrankten bestmöglich zu behandeln, sind Erkenntnisse über geschlechtsspezifische Differenzen im Krankheitsverlauf für die Diagnostik und Therapie essentiell. Im Fokus der vorliegenden Arbeit lagen daher einerseits die Detektion geschlechtsspezifischer Unterschiede im Krankheitsverlauf und andererseits die Identifikation möglicher Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bzw. auf die Aktivitäten des täglichen Lebens. Da es sich bei der myasthenen Krise um eine lebensbedrohliche Komplikation der Myasthenia gravis handelt, sollten zudem Risikofaktoren für deren Auftreten identifiziert werden. Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde eine retrospektive Datenbankanalyse von Behandlungsakten aus circa 2370 Vorstellungen von 165 Patienten mit klinisch, serologisch und/oder elektrophysiologisch gesicherter Myasthenia gravis über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 47 Jahren durchgeführt. Zusätzlich wurde die Lebensqualität der Patienten mittels des krankheitsspezifischen *15-item Myasthenia Gravis Quality Of Life Scale* und die Aktivitäten des täglichen Lebens mittels des *Myasthenia Gravis Activities Of Daily Living Scale* prospektiv ermittelt. Im Anschluss an die deskriptive Datenauswertung erfolgte die statistische Untersuchung mit uni- und multivariaten linearen gemischten Modellen und Cox-Regressionsanalysen.

Die Geschlechterverteilung der Kohorte war mit 85 Männern und 80 Frauen relativ ausgeglichen. Frauen waren in ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität und in den krankheitsspezifischen Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant stärker beeinträchtigt als Männer. Auch der Schweregrad fiel bei den Frauen höher aus. Darüber hinaus dauerte die Zeit von der Erstmanifestation bis zur Erstdiagnose bei den Frauen signifikant länger. Außerdem nahmen sie seltener Glukokortikoide ein, wurden dafür aber häufiger mit intravenösen Immunglobulinen behandelt. Die drei Patienten, denen Eculizumab verabreicht wurde, waren weiblich und keiner dieser Patienten entwickelte nach Beginn der Behandlung eine myasthene Krise. Die Patienten der untersuchten Kohorte wiesen

durchschnittlich eine mittelgradige Einschränkung der krankheitsspezifischen Lebensqualität auf. Als negative Einflussfaktoren hierauf konnten ein hoher BMI und ein hoher Schweregrad, gemessen mit dem Quantitativen-Myasthenia-Gravis-Score, identifiziert werden. Die Höhe des BMI und der Krankheitsschwere korrelierten zudem signifikant positiv mit dem Ausmaß der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Das Risiko für eine myasthene Krise erhöhte sich signifikant mit steigendem Patientenalter und zunehmender Krankheitsschwere sowie postoperativ nach Durchführung einer Thymektomie. Auch das Vorhandensein bestimmter Vorerkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, Tumorerkrankungen oder Harnwegsinfekten stellte einen abhängigen Risikofaktor für das Auftreten myasthener Krisen dar.

Die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Krankheitsverlauf verdeutlichen die Wichtigkeit einer geschlechtsspezifischen Medizin für eine individuelle Behandlung der Patienten. Die beeinträchtigte Lebensqualität der Myasthenia-gravis-Patienten und die enge Korrelation mit der Krankheitsschwere verdeutlichen zudem die Wichtigkeit der Entwicklung innovativer Methoden zur klinischen Verlaufsbeurteilung und neuer Therapieansätze, um das Leben mit dieser chronischen Erkrankung zu verbessern. Der signifikant negative Einfluss eines hohen BMI auf die krankheitsspezifische Lebensqualität und auf die Aktivitäten des täglichen Lebens sollte durch die Behandler und Patienten vermehrt Beachtung finden. Insbesondere bei der Wahl der medikamentösen Therapie sollte dies berücksichtigt werden, da Glukokortikoide zu einer ungewünschten Gewichtszunahme führen können. Außerdem sollten eine ausreichende körperliche Aktivität und eine gesunde Ernährung zur Verbesserung der Lebensqualität und der Aktivitäten des täglichen Lebens in den Fokus gerückt werden. Da Patienten nach Thymektomie und mit steigendem Alter ein erhöhtes Risiko für eine myasthene Krise haben, sollten diese Patienten besonders engmaschig – z. B. mithilfe des Quantitativen-Myasthenia-Gravis-Score – auf eine klinische Verschlechterung hin untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T (2009): Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 39, 469–477
- Aarli JA (1999): Late-Onset Myasthenia Gravis: A Changing Scene. *Arch Neurol* 56, 25
- Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL (1990): Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 82, 284–288
- Aarli JA, Romi F, Skeie GO, Gilhus NE (2003): Myasthenia Gravis in Individuals over 40. *Ann N Y Acad Sci* 998, 424–431
- Abuzinadah AR, Alanazy MH, Butt NS, Barohn RJ, Dimachkie MM (2021): Exacerbation Rate in Generalized Myasthenia Gravis and its predictors. *Eur Neurol* 84, 43–48
- Afifi AK (2005): Myasthenia gravis from Thomas Willis to the present. *Neurosciences* 10, 3–13
- Almon RR, Andrew CG, Appel SH (1974): Serum Globulin in Myasthenia Gravis: Inhibition of  $\alpha$ -Bungarotoxin Binding to Acetylcholine Receptors. *Science* 186, 55–57
- Alskehlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ (2009): Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 72, 1548–1554
- Apinyawasisuk S, Chongpison Y, Thitisaksakul C, Jariyakosol S (2020): Factors Affecting Generalization of Ocular Myasthenia Gravis in Patients With Positive Acetylcholine Receptor Antibody. *Am J Ophthalmol* 209, 10–17
- Backholer K, Wong E, Freak-Poli R, Walls HL, Peeters A (2012): Increasing body weight and risk of limitations in activities of daily living: a systematic review and meta-analysis: BMI and risk of disability. *Obes Rev* 13, 456–468
- Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW (1998): Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score. *Ann N Y Acad Sci* 841, 769–772
- Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A (2006): Anti-MuSK antibodies: Correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 67, 505–507
- Basta IZ, Pekmezović TD, Perić SZ, Kisić-Tepavčević DB, Rakočević-Stojanović VM, Stević ZD, Lavrić DV (2012): Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci* 33, 1375–1381
- Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015): Using Fitting Linear Mixed-Effects Models Using Lme4. *J Stat Softw* 67, 1–48

- Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB (2005): Quantitative myasthenia gravis score: Assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 64, 1968–1970
- Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guphill JT, Baggi F, Kaminski HJ, Mantegazza R, Meriggioli MN, Quan J, et al. (2012): Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve* 45, 909–917
- Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staatz CE (2012): Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prednisolone and Prednisone in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet* 51, 711–741
- Besinger UA, Toyka KV, Heininger K, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Sandel P, Birnberger KL (1981): Long-Term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 377, 812–815
- Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A (1983): Myasthenia gravis: Long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 33, 1316–1316
- Blaes F (2018): Diagnostik der Myasthenia gravis. *Akt Neurol* 45, 249–252
- Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, Weedon-Fekjær H, Verschuuren JJGM, Tallaksen CME (2016): Increased risk for clinical onset of myasthenia gravis during the postpartum period. *Neurology* 87, 2139–2145
- Braz NFT, Rocha NP, Vieira ÉLM, Gomez RS, Kakehasi AM, Teixeira AL (2017): Body composition and adipokines plasma levels in patients with myasthenia gravis treated with high cumulative glucocorticoid dose. *J Neurol Sci* 381, 169–175
- Bufler J, Pitz R, Czep M, Wick M, Franke C (1998): Purified IgG from seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis reversibly blocks currents through nicotinic acetylcholine receptor channels. *Ann Neurol* 43, 458–464
- Bullinger M (1997): [Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 47, 76–91
- Burns TM (2010b): History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 42, 5–13
- Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, The Muscle Study Group (2008): Less is more, or almost as much: A 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 38, 957–963
- Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB (2010a): Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting: MG-QOL15 in Practice. *Muscle*

Nerve 41, 219–226

Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, Conaway MR, Sanders DB (2011): The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis: MG-QOL15. *Muscle Nerve* 43, 14–18

Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z (2012): Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 46, 9–25

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J (2010): A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 10, 46

Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, Chang C, Lloyd S, Mo F, Stewart J, Stefoski D (1996): Validation of the Functional Assessment of Multiple Sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 47, 129–139

Chaudhuri A, Behan PO (2009): Myasthenic crisis. *QJM* 102, 97–107

Chen X-J, Qiao J, Xiao B-G, Lu C-Z (2004): The significance of titin antibodies in myasthenia gravis: Correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. *J Neurol* 251, 1006–1011

Chiang LM, Darras BT, Kang PB (2009): Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 39, 423–431

Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Højer-Pedersen E, Rasmussen MJK, Lehfeldt E (2009): Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis A population-based study. *Acta Neurol Scand* 91, 192–195

Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, Burns TM, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, Visser A, Crum BA, Nowak R, et al. (2019): Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 59, 404–410

Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR (1980): Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103, 579–601

Connolly D, Garvey J, McKee G (2017): Factors associated with ADL/IADL disability in community dwelling older adults in the Irish longitudinal study on ageing (TILDA). *Disabil Rehabil* 39, 809–816

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

Cordts I, Bodart N, Hartmann K, Karagiorgou K, Tzartos JS, Mei L, Reimann J, Van Damme P, Rivner MH, Vigneron A, et al. (2017): Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *J Neurol* 264, 1193–1203



- Costa J, Evangelista T, Conceição I, Carvalho M de (2004): Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis—relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol* 115, 2776–2782
- Costenbader KH, Karlson EW (2006): Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 15, 737–745
- Cutter G, Xin H, Aban I, Burns TM, Allman PH, Farzaneh-Far R, Duda PW, Kaminski HJ (2019): Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. *Muscle Nerve* 60, 707–715
- Datta S, Singh S, Govindarajan R (2020): Retrospective Analysis of Eculizumab in Patients with Acetylcholine Receptor Antibody-Negative Myasthenia Gravis: A Case Series. *J Neuromuscul Dis* 7, 269–277
- de Meel RHP, Raadsheer WF, van Zwet EW, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR (2019): Sensitivity of MG-ADL for generalized weakness in myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 26, 947–950
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, Vincent A, Saruhan-Direskeneli G (2007): Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 68, 609–611
- Dhillon S (2018): Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs* 78, 367–376
- DGN (2014): Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie); Version 3. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. [https://dgn.org/wp-content/uploads/2015/01/030-0871\\_S2k\\_Myasthenia\\_gravis\\_Lambert-Eaton-Syndrom\\_2017-03-verlaengert.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2015/01/030-0871_S2k_Myasthenia_gravis_Lambert-Eaton-Syndrom_2017-03-verlaengert.pdf); abgerufen am 19.03.2022
- Dong D, Chong MK, Wu Y, Kaminski H, Cutter G, Xu X, Li H, Zhao C, Yin J, Yu S, Zhu J (2020): Gender differences in quality of life among patients with myasthenia gravis in China. *Health Qual Life Outcomes* 18, 296
- Drachman DB, Adams RN, Stanley EF, Pestronk A (1980): Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43, 601–610
- Drumond Andrade FC, Mohd Nazan AIN, Lebrão ML, Oliveira Duarte YA de (2013): The Impact of Body Mass Index and Weight Changes on Disability Transitions and Mortality in Brazilian Older Adults. *J Aging Res* 2013, 1–11
- Eienbröker C, Seitz F, Spengler A, Kurz H, Seipelt M, Sommer N, Oertel WH, Timmesfeld N, Tackenberg B (2014): Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: A randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve* 50, 999–1004

- Ellert U, Kurth BM (2013): Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 643–649
- Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartoccioni E (2003): Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 126, 2304–2311
- Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, Scuderi F, Bartoccioni E (2008): Response to Therapy in Myasthenia Gravis with Anti-MuSK Antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 76–83
- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S (1973): Neuromuscular Junction in Myasthenia Gravis: Decreased Acetylcholine Receptors. *Science* 182, 293–295
- Fertuck HC, Salpeter MM (1974): Localization of Acetylcholine Receptor by 125I-Labeled  $\alpha$ -Bungarotoxin Binding at Mouse Motor Endplates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 71, 1376–1378
- Fitzthum K: Lebensqualität bei Myasthenia gravis. Med. Diss. Berlin 2015
- Gadient P, Bolton J, Puri V (2009): Juvenile Myasthenia Gravis: Three Case Reports and a Literature Review. *J Child Neurol* 24, 584–590
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C (1997): Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 41, 789–796
- Gajdos P, Chevret S, Toyka KV (2012): Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 12, 1465–1858
- Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, Schaeffer L, Schalke B, Kroger S (2014): Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 82, 1976–1983
- Geng Y, Zhang H, Wang Y (2020): Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 99, e18622
- Gilhus NE (2016): Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 375, 2570–2581
- Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM (2019): Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primer* 5, 30
- Goldenberg M, Danovitch I, IsHak WW (2014): Quality of life and smoking: Quality of Life and Smoking. *Am J Addict* 23, 540–562
- Gratton SM, Herro AM, Feuer WJ, Lam BL (2016): Cigarette Smoking and Activities of Daily Living in Ocular Myasthenia Gravis: *J Neuroophthalmol* 36, 37–40
- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M (2008): Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 37, 141–149

- Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R (2019): Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 60, 693–699
- Guptill JT, Sanders DB (2010): Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis: *Curr Opin Neurol* 23, 530–535
- Hafer-Macko C (2015): Sarcopenic Obesity in Myasthenia Gravis (P5.063). *Neurology* 84, P5.063
- Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Steiner I (2013): Myasthenia gravis in the elderly. *J Neurol Sci* 325, 1–5
- Hemminki K, Li X, Sundquist K (2006): Familial Risks for Diseases of Myoneural Junction and Muscle in Siblings Based on Hospitalizations and Deaths in Sweden. *Twin Res Hum Genet* 9, 573–579
- Henze T, Janzen RWC, Schumm F, Melms A, Sieb JP, Köhler W, Heidenreich F, Tackenberg B, Weber-Schöndorfer C (2010): Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom. *Akt Neurol* 37, 518–523
- Herishanu Y (1975):  $\beta$ -Blockers and Myasthenia Gravis. *Ann Intern Med* 83, 834
- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y (2011): Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 69, 418–422
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A (2001): Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7, 365–368
- Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A (2016): Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav* 6, e00538
- Hoffmann S, Harms L, Schuelke M, Rückert J-C, Goebel H-H, Stenzel W, Meisel A (2020): Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis. *Acta Neuropathol* 139, 1119–1122
- Hofstad H, Ohm O-J, Mørk SJ, Aarli JA (1984): Heart disease in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 70, 176–184
- Hohlfeld R, Melms A, Schneider C, Toyka KV, Drachman DB: Therapy of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. In: Thomas Brandt, Louis R Caplan, Johannes Dichgans, H Christoph Diener, Christopher Kennard (Hrsg.): *Neurological Disorders*. 2. Auflage; Academic Press, San Diego 2003, 1341–1362
- Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, Mellion ML, Benatar MG, Farrugia ME, Wang JJ, et al. (2013): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 48, 76–84

- Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, et al. (2017): Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 16, 976–986
- Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, et al. (2021): Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 20, 526–536
- Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ (2006): Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 33, 445–461
- Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, Thijssen PE, Vrolijk H, Plomp JJ, Vogels P, et al. (2013): MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 20783–20788
- Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A (2015): Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 262, 1115–1119
- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB (2000): Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 55, 16–23
- Jayam Trough A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J (2012): Myasthenia Gravis: A Review. *Autoimmune Dis* 2012, 874680
- Jensen P, Bril V (2008): A Comparison of the Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin and Plasma Exchange as Preoperative Therapy of Myasthenia Gravis: *J Clin Neuromuscul Dis* 2, 352–355
- Jeong A, Min J-H, Kang YK, Kim J, Choi M, Seok JM, Kim BJ (2018): Factors associated with quality of life of people with Myasthenia Gravis. *PLOS ONE* 13, e0206754
- Jia H, Lubetkin EI (2005): The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population. *J Public Health* 27, 156–164
- Juel VC, Massey JM (2007): Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2, 44
- Kalita J, Kohat AK, Misra UK (2014): Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci* 35, 1109–1114
- Katyayal N, Narula N, Govindarajan R (2021): Clinical Experience with Eculizumab in Treatment-Refractory Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis. *J Neuromuscul Dis* 8, 287–294
- Kerty E, Elsaï A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE (2014): EFNS/ENS Guidelines for the

treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 21, 687–693

Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, Hermans PW, Sleijpen K, Verrips A, Losen M, et al. (2012): Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain* 135, 1081–1101

Kohler S, Märtschenz S, Grittner U, Alexander T, Hiepe F, Meisel A (2019): Bortezomib in antibody-mediated autoimmune diseases (TAVAB): study protocol for a unicentric, non-randomised, non-placebo controlled trial. *BMJ Open* 9, e024523

Köhler W, Bucka C, Klingel R (2011): A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 26, 347–355

Korhonen PE, Seppälä T, Järvenpää S, Kautiainen H (2014): Body mass index and health-related quality of life in apparently healthy individuals. *Qual Life Res* 23, 67–74

Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S (2010): Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci* 31, 571–573

Kurup A, Loehrer PJ (2004): Thymoma and Thymic Carcinoma: Therapeutic Approaches. *Clin Lung Cancer* 6, 28–32

Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB (2017): lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *J Stat Softw* 82, 1–26

Lampert T, von der Lippe E, Müters S (2013): Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 802–808

Lee I, Kaminski HJ, Xin H, Cutter G (2018a): Gender and quality of life in myasthenia gravis patients from the myasthenia gravis foundation of America registry: Gender and QOL in MG Patients. *Muscle Nerve* 58, 90–98

Lee I, Kaminski HJ, McPherson T, Feese M, Cutter G (2018b): Gender differences in prednisone adverse effects: Survey result from the MG registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5, e507

Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, Mantegazza R (2010): The relationship between health, disability and quality of life in Myasthenia Gravis: results from an Italian study. *J Neurol* 257, 98–102

Lindner A, Schalke B, Toyka KV (1997): Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 244, 515–520

Lindstrom J (1977): An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 7, 36–43

- Lindstrom J, Merlie J, Yogeewaran G (1979): Biochemical properties of acetylcholine receptor subunits from *Torpedo californica*. *Biochemistry* 18, 4465–4470
- Lipka AF, Boldingh MI, van Zwet EW, Schreurs MWJ, Kuks JBM, Tallaksen CM, Titulaer MJ, Verschuuren JJGM (2020): Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 94, e511–e520
- Liu X-D, Shao M-R, Sun L, Zhang L, Jia X-S, Li W-Y (2017): Influence of body mass index on postoperative complications after thymectomy in myasthenia gravis patients. *Oncotarget* 8, 94944–94950
- Luo J, Lindstrom J (2012): Myasthenogenicity of the main immunogenic region and endogenous muscle nicotinic acetylcholine receptors. *Autoimmunity* 45, 245–252
- Maniaol AH, Boldingh M, Brunborg C, Harbo HF, Tallaksen CME (2013): Smoking and socio-economic status may affect myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 20, 453–460
- Marienhagen J, Schalke B, Aebert H, Held P, Eilles C, Bogdahn U (1999): Somatostatin Receptor Scintigraphy in Thymoma Imaging Method and Clinical Application. *Pathol Res Pract* 195, 575–581
- Marouf W, Sieb JP (2009): Myasthenia gravis und myasthene Syndrome. *Z Rheumatol* 68, 465–470
- Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jericó I (2012): Myasthenia gravis: Sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 46, 174–180
- Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P (2013): The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 12, 875–884
- Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki Y, Shimizu Y, Utsumi H, Fujihara K, Uchiyama S, Suzuki N (2012): The MG-QOL15 Japanese version: Validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 46, 166–173
- McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, Vincent A (2004): Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 55, 580–584
- Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T (2014): Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, CD006986
- Meisel A, Schalke B, Henze T, Blaes F, Della Marina A, Jander S, Janzen R, Marx A, Melms A, Schara U, et al. (2017): Stellungnahme zur Therapie mit Eculizumab im Erwachsenenalter - Ärztlicher Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft (DMG) [https://www.dgn.org/images/red\\_news/pdf/171211\\_Stellungnahme\\_DMG\\_AEB\\_Eculizumab.pdf](https://www.dgn.org/images/red_news/pdf/171211_Stellungnahme_DMG_AEB_Eculizumab.pdf); abgerufen am 26.09.2019
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke

- B, Schneider-Gold C, et al. (2016): Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 263, 1473–1494
- Mendoza M, Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C (2020): Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology* 95, e1617–e1628
- Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013): Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 786–794
- Meriggioli MN, Sanders DB (2009): Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 8, 475–490
- Mourão A, Gomez R, Barbosa L, Freitas D, Comini-Frota E, Kummer A, Lemos S, Teixeira A (2016): Determinants of quality of life in Brazilian patients with myasthenia gravis. *Clinics (Sao Paulo)* 71, 370–374
- Müllges W, Stoll G (2019): Myasthenia gravis. *Nervenarzt* 90, 1055–1066
- Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, Sanders DB, Muscle Study Group (2008): Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 38, 947–956
- Muppidi S (2012): The Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living Profile: The MG-ADL profile. *Ann N Y Acad Sci* 1274, 114–119
- Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, and the MG Composite and MG-QOL15 Study Group (2011): MG-ADL: Still a relevant outcome measure: MG-ADL. *Muscle Nerve* 44, 727–731
- Murai H, Uzawa A, Suzuki Y, Imai T, Shiraishi H, Suzuki H, Okumura M, O'Brien F, Wang J-J, Fujita KP, et al. (2019): Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the REGAIN open-label extension study. *J Neurol Sci* 407, 116419
- Murphy N, Confavreux C, Haas J, Konig N, Roulet E, Sailer M, Swash M, Young C, J-L M (1998): Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 460–466
- Nelke C, Stascheit F, Eckert C, Pawlitzki M, Schroeter CB, Huntemann N, Mergenthaler P, Arat E, Öztürk M, Foell D, et al. (2022): Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *J Neuroinflammation* 19, 89
- Nelson ND, Trail M, Van JN, Appel SH, Lai EC (2003): Quality of Life in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: Perceptions, Coping Resources, and Illness Characteristics. *J Palliat Med* 6, 417–424

- Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, Neumann U, Vidal A, Huttner HB, Gerner ST, et al. (2020): Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 94, e299–e313
- Niks EH, Badrising UA, Verschuuren JJ, van Dijk JG (2003): Decremental response of the nasalis and hypothenar muscles in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 28, 236–238
- Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW, Vincent A, van Tol MJD, Jol-van der Zijde CM, Verschuuren JJGM (2008): Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol* 195, 151–156
- O'Connor L, Westerberg E, Punga AR (2020): Myasthenia Gravis and Physical Exercise: A Novel Paradigm. *Front Neurol* 11, 675
- Oey PL, Wieneke GH, Hoogenraad TU, Van Huffelen AC (1993): Ocular myasthenia gravis: The diagnostic yield of repetitive nerve stimulation and stimulated single fiber EMG of orbicularis oculi muscle and infrared reflection oculography. *Muscle Nerve* 16, 142–149
- Oh SJ, Jeong D, Lee I, Alsharabati M (2019): Repetitive nerve stimulation test in myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 59, 544–548
- Oosterhuis HJGH, Limburg PC, Hummel-Tappel E, The TH (1983): Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 58, 371–385
- Osserman KE, Genkins G (1966): Critical Reappraisal of the Use of Edrophonium (tensilon) Chloride Tests in Myasthenia Gravis and Significance of Clinical Classification\*†. *Ann N Y Acad Sci* 135, 312–326
- Ozkul Y (2007): Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission. *Clin Neurophysiol* 118, 2005–2008
- Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliandro P, Mazza S, Padua R, Tonali P (2001): Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol Sci* 22, 363–369
- Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliandro P, D'Amico P, Rabini A, Tonali P (2002): Quality of life in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 25, 466–467
- Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, Myasthenia Gravis Study Group (1998): A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 50, 1778–1783
- Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR (1984): Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 Patients. *Ann Neurol* 15, 291–298
- Petersson M, Feresiadou A, Jons D, Ilinca A, Lundin F, Johansson R, Budzianowska A, Roos A-K, Kågström V, Gunnarsson M, et al. (2021): Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish



GEMG Study. *Neurology* 97, e1382–e1391

Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma N-C, Karakatsani A, Schalke B, Melms A, Kröger S (2012): Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 259, 427–435

Phillips LH, Torner JC (1996): Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 47, 1233–1238

Pöllmann W, Busch C, Voltz R (2005): Lebensqualität bei Multipler Sklerose: Messinstrumente, Bedeutung, Probleme und Perspektiven. *Nervenarzt* 76, 154–169

Punga AR, Flink R, Askmark H, Stålberg EV (2006): Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 34, 111–115

Raftery M, Hunkapiller M, Strader C, Hood L (1980): Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. *Science* 208, 1454–1456

R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>

Rivner MH, Quarles BM, Pan J, Yu Z, Howard JF, Corse A, Dimachkie MM, Jackson C, Vu T, Small G, et al. (2020): Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve* 62, 333–343

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

Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE (2000a): Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 247, 369–375

Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE (2000b): The Severity of Myasthenia Gravis Correlates With the Serum Concentration of Titin and Ryanodine Receptor Antibodies. *Arch Neurol* 57, 1596–600

Rubin RR, Peyrot M (1999): Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 15, 205–218

Ruiter AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR (2021): Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 31, 612–621

Schneider-Gold C, Hartung H-P (2004): Myasthenia gravis: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72, 45–57

Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (Hrsg.): Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden (Diagnostik für Klinik und Praxis Band 2). Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle 2003

- Schumm F, Stöhr M (1984): Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis: Accessory Nerve Stimulation. *Muscle Nerve* 7, 147–151
- Sellman MS, Mayer RF (1985): Treatment of Myasthenic Crisis in Late Life. *South Med J* 78, 1208–1210
- Selvan VA (2011): Single-fiber EMG: A review. *Ann Indian Acad Neurol* 14, 64
- Sethi KD, Rivner MH, Swift TR (1987): Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology* 37, 1383–1383
- Shivamurthy P, Parker MW (2014): Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review. *IJC Metab Endocr* 5, 3–6
- Sieb JP (2014): Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 175, 408–418
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW (2010): Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 17, 893–902
- Sopori M (2002): Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2, 372–377
- Stangel M, Gold R (2011): Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie: Ein evidenzbasierter Konsens: Update 2010. *Nervenarzt* 82, 415–430
- Stetefeld HR, Schroeter M (2018): Myasthene Krise. *Fortschr Neurol Psychiatr* 86, 301–307
- Stickler DE, Stickler LL (2007): Single-fiber electromyography during menstrual exacerbation and ovulatory suppression in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 35, 808–811
- Ströbel P, Moritz R, Leite MI, Willcox N, Chuang W-Y, Gold R, Nix W, Schalke B, Kiefer R, Müller-Hermelink H-K, et al. (2008): The ageing and myasthenic thymus: A morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *J Neuroimmunol* 201–202, 64–73
- Sudulagunta SR, Sepehrar M, Sodalagunta MB, Settikere Nataraju A, Bangalore Raja SK, Sathyanarayana D (2016): Refractory myasthenia gravis - clinical profile, comorbidities and response to rituximab. *Ger Med Sci* 14, Doc12
- Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ (2013): Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale J Biol Med* 86, 255–260
- Suzuki S, Baba A, Kaida K, Utsugisawa K, Kita Y, Tsugawa J, Ogawa G, Nagane Y, Kuwana M, Suzuki N (2014): Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. *Eur J Neurol* 21, 223–230

- Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B, Kubiszewska J, Dutkiewicz M, Gilhus NE, Kostera-Pruszczyk A (2014): Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 130, 229–233
- Szczudlik P, Sobieszczuk E, Szyluk B, Lipowska M, Kubiszewska J, Kostera-Pruszczyk A (2020): Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients. *Front Neurol* 11, 553626
- Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB (2017): Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve* 56, 185–196
- The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization (1995) *Soc Sci Med* 41, 1403–1409
- Therneau TM (2015): A Package for Survival Analysis in S. [https://CRAN.R-project.org/package = survival](https://CRAN.R-project.org/package=survival); abgerufen am 01.02.2021
- Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP (1997): Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 48, 1253–1260
- Thomsen JLS, Vinge L, Harbo T, Andersen H (2021): Gender differences in clinical outcomes in myasthenia gravis: A prospective cohort study. *Muscle Nerve* 64, 538–544
- Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G (1987): Preliminary Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 316, 719–724
- Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K (1993): A Clinical Therapeutic Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 681, 539–551
- Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J (2010): Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* 8, 129
- Tzartos SJ, Lindstrom JM (1980): Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77, 755–759
- Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Murai H, Imai T, Tsuda E, Konno S, Nakane S, Suzuki Y, et al. (2014): Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 50, 493–500
- van der Neut Kolfschoten M van der N, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, Bleker TH den, Wiegman L, Vink T, Aarden LA, et al. (2007): Anti-Inflammatory Activity of Human IgG4 Antibodies by Dynamic Fab Arm Exchange. *Science* 317, 1554–1557
- van der Zee JS, van Swieten P, Aalberse RC (1986): Inhibition of complement activation by IgG4 antibodies. *Clin Exp Immunol* 64, 415–422

- Vemuri D, Garuda BR, Gopi S, Kumar TS, Kumari UA (2020): Disease Severity Assessment and Short-Term Outcome in Patients with Myasthenia Gravis. *Ann Indian Acad Neurol* 23, 215–219
- Voltz RD, Albrich WC, Nägele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, Gautel M, Thaler HT, Aarli J, Kirchner Th, Hohlfeld R (1997): Paraneoplastic myasthenia gravis: Detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 49, 1454–1457
- Walker MB (1934): Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 223, 1200–1201
- Wang L, Wang S, Yang H, Han J, Zhao X, Han S, Zhang Yingna, Lv J, Zhang J, Li M, et al. (2021): No correlation between acetylcholine receptor antibody concentration and individual clinical symptoms of myasthenia gravis: A systematic retrospective study involving 67 patients. *Brain Behav* 11, e02203
- Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30, 473–483
- Watanabe A, Watanabe T, Obama T, Mawatari T, Ohsawa H, Ichimiya Y, Takahashi N, Kusajima K, Abe T (2004): Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127, 868–876
- Weill L, McNamee MG (1974): Affinity-labeling of purified acetylcholine receptor from torpedo californica. *Biochem Biophys Res Commun* 61, 7
- Westerberg E, Molin CJ, Lindblad I, Emtner M, Punga AR (2017): Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: A pilot study. *Muscle Nerve* 56, 207–214
- Westerberg E, Molin CJ, Spörndly Nees S, Widenfalk J, Punga AR (2018): The impact of physical exercise on neuromuscular function in Myasthenia gravis patients: A single-subject design study. *Medicine (Baltimore)* 97, e11510
- Whittaker VP (1988): The organization of the cholinergic synapse. *Keio J Med* 37, 234–254
- Willis T (1672): *De Anima Brutorum*. Oxford (UK): Oxonii Theatro Sheldoniano. p. 404–407
- Winter Y, Schepelmann K, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schröder R, Heuss D, Vielhaber S, Tackenberg B, Mylius V, et al. (2010): Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol* 257, 1473–1481
- Wolfe G, Herbelin L, Nations S, Foster B, W Bryan W, Barohn R (1999): Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 52, 1487–9
- Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, McDermott MP (2008): Comparison of outcome measures from a trial of Mycophenolate mofetil in myasthenia gravis: Outcome Measures in MG. *Muscle Nerve* 38, 1429–1433

- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, et al. (2019): Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol* 18, 259–268
- Wong SH, Nitz JC, Williams K, Brauer SG (2014): Effects of balance strategy training in myasthenia gravis: a case study series. *Muscle Nerve* 49, 654–660
- Xue L, Wang L, Dong J, Yuan Y, Fan H, Zhang Y, Wang Q, Ding J (2017): Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis†. *Eur J Cardiothorac Surg* 52, 692–697
- Yan M, Liu Z, Fei E, Chen W, Lai X, Luo B, Chen P, Jing H, Pan J, Rivner MH, et al. (2018): Induction of Anti-agrin Antibodies Causes Myasthenia Gravis in Mice. *Neuroscience* 373, 113–121
- Yeh J-H, Chiu H-C (2000): Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 247, 510–513
- Yildirim A, Adatepe T, Gunduz A, Yagiz O, Uzun N (2020): Occipitalis muscle: using for repetitive facial nerve stimulation in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg* 120, 609–613
- Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N (2011): Repetitive Nerve Stimulation of Facial and Hypothenar Muscles: Relative Sensitivity in Different Myasthenia Gravis Subgroups. *Eur Neurol* 65, 203–207
- Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L, Kornblum C, Schmidt S, Vetter H, Walger P (2006): Long-term Effects of a Multimodal Approach Including Immunoadsorption for the Treatment of Myasthenic Crisis. *Artif Organs* 30, 597–605
- Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong W-C, Lewis RA, Lisak RP, Mei L (2014): Autoantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients. *PLOS ONE* 9, e91816
- Zhao S, Zhang K, Ren K, Lu J, Ma C, Zhao C, Li Z, Guo J (2021): Clinical features, treatment and prognosis of MuSK antibody-associated myasthenia gravis in Northwest China: a single-centre retrospective cohort study. *BMC Neurol* 21, 428
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e42–e44
- Zierz S (Hrsg.): *Muskelerkrankungen*. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014
- Zinman L, Ng E, Bril V (2007): A randomized controlled trial. *Neurology* 68, 7
- Zinman LH, O'Connor PW, Dadson KE, Leung RCM, Ngo M, Bril V (2006): Sensitivity of repetitive facial-nerve stimulation in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 33, 694–696

---

Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, Antozzi C, Andreetta F, Evoli A, Deymeer F, et al. (2014): A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 52, 139–145

## **Danksagung**

Mein ausdrücklicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. J. Zschüntzsch für die intensive, konstruktive und zuverlässige Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit. Der produktive Austausch und die beständige Unterstützung haben bedeutend zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Für die Überlassung des spannenden Forschungsthemas sowie für die zahlreichen Anregungen und die zuverlässige Betreuung danke ich zudem ausdrücklich Herrn Prof. Dr. J. Schmidt. Außerdem möchte ich Herrn Dr. F. Kück von der Wissenschaftlichen Serviceeinheit „Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ für die Durchführung der statistischen Analysen und für die zuverlässige Unterstützung beim Beantworten statistischer Fragestellungen danken.