

**Untersuchungen zu Epidemiologie und Verlauf
der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des
Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus**

dem Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt

zur

Erlangung des akademischen Grades

eines Doctor rerum naturalium

genehmigte

Dissertation von

Günther Wöhrle

aus Ettlingen

Berichterstatter	(1. Referent):	Herr Prof. Dr. H. Scheich
Mitberichterstatter	(2. Referent):	Herr Prof. Dr. H. G. Miltenburger
Mitberichterstatter	(3. Referent):	Herr Prof. Dr. P. Dancker

Tag der Einreichung: 24.02.2000

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2000

Darmstadt 2000

D 17

Danksagung

Die Bestimmungen der AChR-Ak im Serum der Myasthenie-Patientinnen wurden im Labor der Firma IBL – Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie in Hamburg durchgeführt und die dazu notwendigen Radiorezeptorassays wurden mir von der Firma zur Verfügung gestellt. Dafür ganz herzlichen Dank !

Großer Dank gebührt allen PatientenInnen, die sich die Zeit nahmen, einen Fragebogen sorgfältig zu bearbeiten. Vor allem den 20 Frauen, die bereit waren, zum einen die diversen Tests zum MG-Score durchzuführen, zu protokollieren und zusätzlich vom Hausarzt die mehrfachen Blutentnahmen mit dem zugehörigen Zeitaufwand auf sich nahmen. Ebenso herzlichen Dank den Mitarbeitern von IBL, welche die tiefgefrorenen Patientenseren abholten und gekühlt und sicher nach Hamburg in das Labor brachten.

Meinen Kindern Susanne und Joachim danke ich sehr für das große Verständnis und das Interesse an meiner Arbeit. Sie verzichteten in den letzten Jahren oft auf gemeinsame Aktivitäten mit ihrem Vater. Ein ganz besonderer Dank geht an meine liebe Frau Marianne. Sie gab mir in den letzten Jahren Kraft und Mut diese Arbeit fertigzustellen.

Für die Unterstützung und Begleitung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Scheich, Herrn Prof. Dr. P. Dancker und Herrn Prof. Dr. H. G. Miltenburger ganz herzlich. Dank auch Herrn Prof. Dr. Th. Henze für seine wertvollen Hinweise.

Meiner Mutter

Eidesstattliche Erklärung

Hierdurch erkläre ich an Eides Statt, daß ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt und daß ich noch keinen Promotionsversuch unternommen habe.

Ettlingen, den 24.02.2000

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Zur Erkrankung Myasthenia gravis (MG)	1
1.2 Epidemiologie der MG	3
1.2.1 Prävalenz und Inzidenz	3
1.2.2 Geografische Verteilung	4
1.2.3 Manifestationsalter und Geschlechterverteilung	4
1.2.4 Okuläre MG	4
1.2.5 Thymus, Thymom und Thymektomie	5
1.2.6 Seropositive und seronegative MG	7
1.2.7 Familiäre MG	7
1.2.8 Einfluß von Wohngebiet und Arbeitsplatz	8
1.2.9 Diagnosezeitpunkt	8
1.2.10 Verhaltensänderungen	8
1.3 Möglichkeiten der Klassifikation der MG	9
1.4 Verteilung der myasthenen Muskelschwäche	11
1.4.1 Klassifikation	11
1.4.2 Initiale Symptome	12
1.5 Verlauf	13
1.5.1 Ausbreitung auf andere Muskelgruppen	13
1.5.2 Verlaufsfaktoren	13
1.5.3 Verlauf in Abhängigkeit von weiteren Parametern	14
1.6 Therapie	14
1.7 Menstruationszyklus und AChR-Ak	15
1.8 Problemstellung	17
2. <u>Material und Methoden</u>	19
2.1 Patientengut und Methodik	19
2.1.1 Fragebögen und deren Auswertung	19
2.1.2 Auswahl der Patienten	19
2.1.3 Geografische Verteilung	20
2.1.4 Klassifikation	20
2.1.4.1 Klassifikation des Schweregrades zum Zeitpunkt der Befragung	20
2.1.4.2 Thymektomie-Erfolg: Klassifikation des Verlaufs	22
2.1.4.3 Klassifikation des Verlaufs zu Anfang der MG	22
2.1.5 Verteilung der myasthenen Muskelschwäche	23
2.1.6 Therapie	23
2.1.7 Verhaltensänderungen	23
2.1.8 Statistik	24
2.2 Menstruationszyklus und AChR-Ak	24
2.2.1 Auswahl der Patientinnen und Planung der Tests und Proben	24

	Seite
2.2.2 Belastungstests (Score-Ermittlung) zur Messung der aktuellen Muskelschwäche	25
2.2.3 Abnahme der Serumproben	30
2.2.4 Bestimmung der AChR-Ak	30
3. <u>Ergebnisse</u>	33
3.1 Epidemiologie	33
3.1.1 Krankheitsdauer und Geschlechterverteilung	33
3.1.2 Geografische Herkunft und Geschlechterverteilung	33
3.1.2.1 Geschlechterverteilung in den Bundesländern	34
3.1.2.2 Geschlechterverteilung und Alter der deutschen Patienten zum Zeitpunkt der Befragung	36
3.1.3 Manifestationsalter und Geschlechterverteilung	37
3.1.4 Okuläre MG	41
3.1.5 Seropositive und seronegative MG	41
3.1.6 Thymus, Thymom und Thymektomie (TE)	42
3.1.6.1 Übersicht über das gesamte Patientengut	42
3.1.6.2 Deutsches Patientengut	42
3.1.7 Familiäre MG	46
3.1.8 Wohngebiet und Arbeitsplatz	46
3.1.9 Diagnose	48
3.1.10 Begleiterkrankungen	50
3.1.11 Verhaltensänderungen	51
3.2 Therapie	53
3.3 Verlauf	57
3.3.1 Verlauf vor Krankheitsausbruch und bei Manifestationsbeginn	57
3.3.1.1 Symptome vor Ausbruch	57
3.3.1.2 Mögliche Auslösefaktoren für die Erstmanifestation	58
3.3.1.3 Initiale Symptome	59
3.3.2 Verlaufsentwicklung in den ersten Monaten nach Krankheitsmanifestation	62
3.3.3 Ausbreitung der Paresen auf andere Muskelgruppen	63
3.3.4 Schweregrad zum Zeitpunkt der Befragung	66
3.3.4.1 Übersicht	66
3.3.4.2 Postthymektomiesyndrom	68
3.3.4.3 Seronegative MG	69
3.3.4.4 Okuläre MG	70
3.3.4.5 Patienten mit Thymom	72
3.3.4.6 Alters-MG	73
3.3.4.7 Infantile und juvenile MG	74
3.3.4.8 Frühmanifestations-MG	75
3.3.4.9 Spätmanifestations-MG	77

	Seite
3.3.5	Verlauf bei Patienten mit TE 78
3.3.5.1	Verlauf in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE 78 und vom TE-Zeitpunkt
3.3.5.2	Medikation 83
3.3.5.3	Vergleich des Verlaufs bei thymektomierten 85 Patienten mit und ohne Thymom
3.3.5.4	Manifestationsalter und Verlauf 85
3.3.5.5	Verteilung der Paresen, die sich nach TE 86 nicht besserten
3.3.5.6	Schweregrade bei thymektomierten und 88 nichtthymektomierten Patienten
3.3.6	Verlaufsfaktoren 89
3.3.6.1	Jahreszeit 89
3.3.6.2	Tageszeit 89
3.3.6.3	Verschiedene weitere Verlaufsfaktoren 90
3.3.6.4	Extreme Temperaturen und grelles Licht 92
3.3.6.5	Menstruationszyklus 93
3.4	Menstruationszyklus: Score und AChR-Ak. 94
3.4.1	Scoreverlauf 99
3.4.2	Verlauf der AChR-Ak-Titer 100
3.4.3	Zusammenhang zwischen Score- und AChR-Ak-Titeränderungen 108
4.	<u>Diskussion</u> 109
4.1	Epidemiologie 109
4.1.1	Geschlechterverteilung, geografische Verteilung 109 und Prävalenz
4.1.2	Befragungs- und Manifestationsalter mit Geschlechterverteilung 110
4.1.3	Okuläre, familiäre und seropositive und seronegative MG 110
4.1.4	Thymus, Thymom und TE 111
4.1.5	Wohngebiet und Arbeitsplatz. 111
4.1.6	Diagnosezeitpunkt 112
4.1.7	Begleiterkrankungen 112
4.1.8	Verhaltensänderungen 112
4.2	Therapie 113
4.3	Verlauf 113
4.3.1	Vor Krankheitsausbruch und bei Manifestationsbeginn 113
4.3.1.1	Symptome vor Ausbruch 113
4.3.1.2	Mögliche Auslösefaktoren. 113
4.3.1.3	Initiale Symptome 114
4.3.2	Verlaufsentwicklung in den ersten Monaten 114 nach Krankheitsmanifestation
4.3.3	Ausbreitung der Paresen auf andere Muskelgruppen 114
4.3.4	Schweregrad zum Zeitpunkt der Befragung 114
4.3.4.1	Übersicht 114
4.3.4.2	Postthymektomie-Syndrom 115

	Seite
4.3.4.3 Seronegative MG.	115
4.3.4.4 Okuläre MG	115
4.3.4.5 Patienten mit Thymom	115
4.3.4.6 Alters-MG	116
4.3.4.7 Infantile und juvenile MG	116
4.3.4.8 Frühmanifestations-MG	116
4.3.4.9 Spätmanifestations-MG	116
4.3.5 Verlauf bei Patienten mit TE	117
4.3.5.1 Verlauf in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE und vom TE-Zeitpunkt	117
4.3.5.2 Medikation.	117
4.3.5.2 Vergleich des Verlaufs bei thymektomierten. Patienten mit und ohne Thymom	118
4.3.5.4 Manifestationsalter und Verlauf	118
4.3.5.5 Verteilung der Paresen, die sich nach TE nicht besserten	118
4.3.5.6 Schweregrad bei thymektomierten und nichtthymektomierten Patienten	118
4.3.6 Verlaufsfaktoren	118
4.4 Menstruationszyklus: Score- und Ak-Titer-Verlauf	120
5. <u>Zusammenfassung</u>.	122
6. <u>Abkürzungen und Glossar</u>	126
7. <u>Literatur</u>.	128
A. <u>Anhang</u>	140
A. 1 Arbeitsmaterial zur Score-Ermittlung der Muskelschwächen und AChR-Ak-Serumabnahmen	140
A. 2 Fragenkatalog zum Verlauf der Myasthenie	141
A. 3 Persönlichkeitsbereiche	147
A. 4 Übersicht über die Patientinnen P 1 bis P 20.	148

1. Einleitung

1.1 Zur Erkrankung Myasthenia gravis (MG)

Leitsymptom dieser Erkrankung ist eine abnorme, unter Belastung zunehmende Schwäche quergestreifter Muskeln mit Fluktuationen im Laufe von Stunden, Tagen oder Wochen. Grundsätzlich kann jeder quergestreifte Muskel in jedem Lebensalter betroffen werden und sich in Ruhephasen erholen. Bestimmte Faktoren wie z.B. Infekte oder emotionale Belastungen können die Symptomatik verschlechtern.

Beschrieben wurde diese Krankheit bereits im 17. Jahrhundert, medikamentös kann sie erst ab etwa 1934 behandelt werden (Walker, 1934; Willis, 1672), und seit jenem Jahr wurde auch zum ersten Male über eine Störung der neuromuskulären Übertragung als Ursache der Erkrankung spekuliert. Zusammenfassungen zur Geschichte der MG finden sich in wenigen Publikationen (Aarli, 1981; Herrmann, 1967; Keynes, 1961; Oosterhuis 1984 u. 1997; Schadewaldt, 1977; Viets, 1953, Wöhrle 1996). Eine Reihe klassischer Beobachtungen und Untersuchungen sollen als Meilensteine bei der Aufklärung der Pathogenese der MG erwähnt werden. Hierzu zählt die Beobachtung nachlassender Muskelkontraktionen nach wiederholter galvanischer Reizung durch Jolly (Jolly, 1895), die Anwendung von Physostigmin durch Mary Walker 1934 (Walker, 1934) und die Darstellung eines Dekrements, einer Abnahme der Amplitude der Muskelkontraktion nach wiederholter Reizung (Harvey, 1941).

In den 60er Jahren zeigten EM-Bilder der motorischen Endplatten von Interkostalmuskeln von MG-Patienten und eines Hundes mit MG signifikante Änderungen der Fältelungen der postsynaptischen Membran, jedoch normale Nervenendungen der praesynaptischen Membranen (Zacks et al. 1962; Zacks et al. 1966). 1973 konnte gezeigt werden, daß die morphologischen Veränderungen - eine deutliche Reduktion der Fältelungen - mit einer Reduktion der Anzahl der Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) einhergeht (Fambrough et al., 1973). Die Pathophysiologie der MG durch einen Autoimmunprozeß zu erklären, wurde bereits 1959 und 1960 erstmals diskutiert (Nastuk et al. 1959; Simpson, 1960). Antikörper (Ak) als Ursache der Membranschädigungen wurden postuliert, konnten aber noch nicht nachgewiesen werden (Simpson, 1960).

1976 gelang es, diese gegen die Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) gerichteten Ak zu identifizieren, und sie wurden im Serum vieler MG-Patienten nachgewiesen (Lindstrom et al., 1976). Technisch ermöglicht wurde dies durch Strukturaufklärung und Isolierung des AChR-Proteins mit Hilfe von Schlangengift: das Alpha-Bungarotoxin des Vielbindenbungars bindet irreversibel an AChR (Patrick und Lindström, 1973), wodurch sich die Möglichkeit ergab, AChR rein darzustellen und näher zu bestimmen. Zur genaueren Analyse des Proteins diente das elektrische Organ des Marmor-Zitterrochens (*Torpedo marmorata*) und des Kalifornischen Zitterrochens (*Torpedo californica*). Die in den elektrischen Organen sehr zahlreich vorkommenden AChR gleichen denen höherer Wirbeltiere inklusive der des Menschen weitgehend und konnten so hervorragend zur Struktur- und Funktionsaufklärung des AChR verwendet werden: der AChR wurde von allen Rezeptoren für Neurotransmitter so als erster isoliert. 1974 wurde die Proteinstruktur des AChR in den Grundzügen aufgeklärt: Er besteht aus fünf Protein-Untereinheiten (α_2 , β , γ , δ), welche die Wand eines Ionenkanals bilden. Nur wenn beide Alpha-Untereinheiten ACh binden, öffnet sich der Ionenkanal und schleust Ionen (Na^+ ,

K^+ und Ca^{2+}) durch. In der Mitte der 80er Jahre wurden in Japan auch die Aminosäure-Sequenzen aller Protein-Untereinheiten des AChR aufgeklärt. Der AChR ist das am genauesten untersuchte Rezeptor-Protein (Changeux, 1994; Oosterhuis, 1997). Bei den meisten MG-Patienten lassen sich Ak nachweisen, die sich im Bereich zwischen den Aminosäuren Nr. 67 – 77 der Alpha-Untereinheiten, der MIR-Region (Main Immunogenic Region), befinden. Jedoch finden sich bei vielen Patienten wahrscheinlich auch Ak gegen andere Epitope des AChR (siehe Kapitel 1.2.6), insbesondere den Alpha-Untereinheiten (Schalke, 1998a). Auch konnten bei seronegativen MG-Patienten, bei denen keine Ak mit dem üblichen Radioimmuntest (Kapitel 1.2.6) bestimmt werden konnten, Ak gegen die Beta-Untereinheit des AChR nachgewiesen werden (Gotti et al., 1997). Das Ak-Spektrum ist heterogen, und vermutlich hat jeder MG-Patient sein eigenes Spektrum von Ak, welche an verschiedenen Stellen des AChR binden können (Vincent et al., 1987). Die Bindungsstelle des ACh befindet sich bei Aminosäure Nr. 70, und ebenfalls in diesem Bereich wird das Alpha-Bungarotoxin gebunden. Bei manchen seronegativen Patienten konnte man auch Ak nachweisen, welche die ACh-Bindungsstellen selbst blockieren (Vincent und Newsom-Davis, 1980).

Der genetische Code des AChR ist bekannt, die Gene für die Alpha, Gamma- und Delta-Untereinheiten wurden auf Chromosom Nr. 2 lokalisiert, das Gen für die Beta-Untereinheit befindet sich auf Chromosom Nr. 17, und die Untereinheiten können gentechnologisch mit Hilfe bestimmter Mikroorganismen dargestellt werden (Beeson et al., 1990). Interessant ist die Tatsache, daß sich verschiedene Rezeptoren für Neurotransmitter (GABA, Glycin, Serotonin) in ihrem molekularen Aufbau so außerordentlich ähneln, daß sie vermutlich in eine Superfamilie mit gemeinsamem evolutivem Ursprung gehören (Changeux, 1994; Lindstrom, 1996; McGehee und Role, 1995).

Der Beweis der Immunogenität des AChR und die Auslösung einer der MG vergleichbaren Modellerkrankung in Versuchstieren gelang ebenfalls der Arbeitsgruppe von Patrick und Lindstrom (Patrick und Lindström, 1973). Durch passiven Transfer von Immunglobulinen von MG-Patienten auf Mäuse konnte die pathogenetische Rolle der Ak gegen AChR demonstriert werden: die Mäuse entwickelten eine der MG vergleichbare Muskelschwäche, verbunden mit einer Störung der neuromuskulären Übertragung (Toyka et al., 1975). Man schätzt, daß normalerweise etwa zehnmal mehr AChR in den Muskelmembranen vorhanden sind als für eine ungestörte Funktion der neuromuskulären Synapse notwendig ist – ein wichtiger Sicherheitsfaktor gegen Störungen. Ständig werden Rezeptoren gegen neue ausgetauscht, und bei Gesunden verlaufen diese Vorgänge bei maximaler Syntheserate, jedoch kann die Proteinsynthese bei Infekten sinken (Somnier, 1993). Bei einem Nichtmyastheniker, der z.B. an einer Pneumonie erkrankt ist oder mit Aminoglycosiden (z.B. Gentamicin®) behandelt wird, kann durch die Infektion die Rezeptorenzahl zeitweise deutlich vermindert sein, ohne daß er myasthene Symptome bemerkt – eine Folge des o.g. Sicherheitsfaktors. Bei MG werden die AChR durch die Auto-Ak blockiert und zerstört; trotzdem treten myasthene Symptome erst dann auf, wenn die Rezeptorzahl auf weniger als 1/5 der ursprünglichen reduziert wurde. Die Attacke durch die Ak wurde so gravierend, daß die Zerstörung der Rezeptoren deren Resynthese weitaus überwiegt. Obwohl die Anzahl funktionsfähiger AChR drastisch vermindert wird, funktionieren die restlichen verbleibenden völlig normal, mit im Vergleich zu Gesunden gleichen Öffnungs- und Verschlusszeiten der Ionenkanälchen (Cull-Candy et al., 1979).

Schon früher waren gehäufte Thymusveränderungen (siehe Kapitel 1.2.5) bei MG-Patienten aufgefallen, die als Hinweis auf eine Schlüsselrolle des Thymus bei der Initiierung des Autoimmunprozesses verstanden wurden (Wekerle et al., 1981). So spielt die operative Entfernung des Thymus (Thymektomie = TE) eine wichtige Rolle innerhalb des Gesamttherapieplanes der MG (siehe Kapitel 1.2.5 und 1.6).

Heute ist eine MG durch den Edrophoniumchloridtest, einen Nachweis des Dekrements bei repetitiver Reizung befallener Muskeln und den Nachweis der AChR-Ak bei seropositiven Patienten diagnostizierbar und von anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik abgrenzbar.

Die MG gilt damit als Paradebeispiel einer organspezifischen Autoimmunerkrankung, bei der es zuerst gelang, das Autoantigen zu charakterisieren, und ist als eine der am besten untersuchten Autoimmunerkrankungen heute auch Modellerkrankung zum Studium pathogener Autoimmunprozesse.

1.2 Epidemiologie der MG

1.2.1 Prävalenz und Inzidenz

Die MG ist selten mit einer Prävalenz von meist 40-90 Erkrankten pro 1 Million Einwohner (publiziert sind Werte zwischen 5-142 Patienten) und einer Inzidenz von meist 3-5 Erkrankten (publiziert 2,5-9,8) pro 1 Million Einwohner und Jahr (Oosterhuis, 1997). Epidemiologische Daten stammen aus Studien in Norwegen (Storm, 1984), Finnland (Hokkanen, 1969; Pirskanen, 1977), Dänemark (Christensen et al., 1993; Somnier et al., 1991; Sorensen und Holm, 1989), Italien (Aiello et al., 1997; D'Allessandro et al., 1991; Ferrari und Lovaste, 1992; Giagheddu et al., 1989; Tola et al., 1989), England (Ferguson et al., 1955; Pennington und Wilson, 1961), Griechenland (Poulas et al., 1999), Malta (Ganado, 1957), Island (Gudmundsson, 1968), Niederlanden (Oosterhuis, 1989; Skallebaek et al., 1997), Russland (Krivopusk, 1991), Zypern (Kyriallis et al., 1995), Libyen (Radhahkrishnan et al., 1988), Neu Seeland (Kurland und Alter, 1961), Pakistan (Kondo et al., 1988), Hong Kong (Yu et al., 1992), Malaysia (Tan, 1980), Kanada (Kurland und Alter, 1961), USA (Eaton, 1958; Kurland und Alter, 1961; Kurtzke, 1978; Phillips et al., 1992; Viets, 1947 und 1948), Kuba (Cisneros et al., 1996), Afrika (Greenwood und Francis, 1967) und Japan (Araki et al., 1987; Kuroiwa und Miyazaki, 1967). Die meisten dieser Studien beziehen sich nur auf relativ geringe Patientenzahlen (zumeist deutlich unter 100 Patienten), wurden mit statistischen Methoden hochgerechnet und basieren teilweise auch auf Sterbestatistiken. Eine gute Übersicht aller epidemiologischer Studien zwischen 1950 und 1995 gibt Phillips (Phillips und Torner, 1996). Dabei stellte er fest, daß die Prävalenz der MG innerhalb der letzten 45 Jahre signifikant zunahm, während die Inzidenz nur geringfügig zunahm und die Sterblichkeit leicht abnahm. Einen Hinweis auf eine höhere Inzidenzrate (9,1 pro Jahr pro 1 Million Einwohner) gibt eine Studie mit allerdings nur 22 Patienten in England (Schon, 1996). Die National Myasthenia Gravis Foundation der USA, welche die größte Organisation für MG-Patienten auf der Welt ist, schätzt knapp 100 000 MG-Patienten in den USA und zusätzlich weitere 25 000, die nicht diagnostiziert sind, jedoch basieren diese Zahlen auf keinen wissenschaftlichen Berechnungen und sind wahrscheinlich zu hoch angesetzt. Dagegen kommen Hochrechnungen von Phillips auf eine Gesamtzahl von durchschnittlich 36 415 bis maximal 45 647 Erkrankten in den USA für das Jahr 1994 (Phillips,

1994). Drachman schätzt rund 25 000 MG-Patienten in den USA (Drachman, 1994). Für Deutschland oder für ein geografisches Gebiet mit deutscher Sprache liegt keine epidemiologische Studie vor.

1.2.2 Geografische Verteilung

Für eine heterogene Verteilung des Vorkommens der MG innerhalb eines größeren geografischen Gebietes liegen keinerlei Hinweise vor. So fand Kurtzke eine homogene Verteilung innerhalb der USA (Kurtzke, 1978). Gebiete, in denen die MG endemisch oder besonders gehäuft vorkommt, sind nicht bekannt (Osserman und Genkins, 1971; Somnier et al., 1991), auch spricht die relativ konstante Inzidenzrate in verschiedenen Ländern dagegen. Während z.B. die Multiple Sklerose eine Erkrankung ist, die vorwiegend in kühleren Klimazonen vorkommt und ein in Europa und Nordamerika seit langem bekanntes Nord-Südgefälle aufweist, daher in Schwarzafrika, Asien und verschiedenen Naturvölkern sehr selten zu finden ist, gibt es keinerlei Hinweise auf eine ähnlich heterogene Verteilung der MG.

1.2.3 Manifestationsalter und Geschlechterverteilung

Grundsätzlich kann die MG in jedem Alter beginnen. Frauen sind i.a. doppelt so oft betroffen wie Männer, dagegen ist die Inzidenz vor der Pubertät und nach dem 40. Lebensjahr etwa gleich (Grob et al., 1987; Mantegazza et al., 1990; Sorensen und Holm, 1989; Storm, 1984). Bei Frauen ist die relative Inzidenz in der 3. Dekade am höchsten (Oosterhuis, 1989; Osserman und Genkins, 1971; Storm, 1984), und ein paar Studien finden eine höhere Inzidenz bei älteren Männern (Grob et al., 1981; Ossermann und Genkins, 1971; Storm 1984). Die Hochrechnungen von Phillips für die USA ergaben für 1994 durchschnittlich 13 439 bis maximal 26 464 Erkrankte unter 50 Jahren und durchschnittlich 20 493 bis maximal 34 372 Erkrankte über 50 Jahren. Das ergibt bei Erkrankten unter 50 Jahren eine Geschlechterverteilung von 64,8 % Frauen und 35,2 % Männern und bei über 50jährigen von 59,3 % Frauen und 40,7 % Männern (Phillips, 1994). Poulas errechnete in Griechenland ein Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern von lediglich 1,3 : 1 (Poulas et al., 1999). Eine Studie des Krankengutes der Universität Würzburg unterteilt die 397 Patienten genau in Dekaden des Alters bei Manifestationsbeginn und der allgemeinen Altersverteilung der untersuchten Patienten, jeweils in Geschlechter unterteilt (Mertens et al., 1992). Beim Erstmanifestationsalter dominieren Frauen vor allem in der 2. und 3. Dekade (Verhältnis 5 : 1 bzw. 3 : 1), während in der 5. und 6. Dekade Männer leicht überwiegen (1,8 : 1 bzw. 1,2 : 1). Bei der allgemeinen Altersverteilung zum Zeitpunkt der Befragung sind in der 2. – 6. Dekade mehr Frauen als Männer (1,2 bis 5,4 : 1) zu finden; ab der 7. Dekade überwiegen leicht die Männer.

1.2.4 Okuläre MG

Unter einer okulären MG versteht man eine MG, die drei Jahre nach Erstmanifestation immer noch lediglich Augenmuskelparesen zeigt. Dabei liegen Beeinträchtigungen der sechs äußeren Augenmuskeln und/oder Lidheberschwächen vor. Bei etwa 15 % der Patienten liegt eine okuläre MG vor, die bei Männern eine höhere Prävalenz zeigt, insbesondere über dem 40. Lebensjahr (Day, 1995; Fukuyama et al., 1981; Grob et al., 1987; Sorensen und Holm, 1989).

Bei Altersmyasthenien hatten 35 % nur okuläre Symptome (Slesak et al., 1998). Auch bei infantiler MG findet sich ein vermehrtes Vorkommen. Es ist noch nicht geklärt, warum die Augenmuskeln bei MG bevorzugt befallen werden. Unterschiede in Anatomie und Physiologie zu den normalen quergestreiften Muskeln könnten Hinweise dazu geben, auch unterscheiden sich die sechs äußeren Augenmuskeln anatomisch und physiologisch ebenfalls vom Lidheber (Kaminski, 1998; Kaminski und Ruff, 1997). Im Vergleich zur generalisierten MG gilt für die okuläre MG: das Manifestationsalter liegt höher, die Therapie mit Cholinesterasehemmern (siehe Kapitel 2.1.6) ist vor allem bei Doppelbildern weniger wirkungsvoll, AChR-Ak finden sich nur bei etwa 50 % der Patienten (siehe Kapitel 1.2.6) und die Häufigkeit von Thymomen (siehe Kapitel 1.2.5) ist geringer (Day, 1995; Schumm und Dichgans, 1985b).

1.2.5 Thymus, Thymom und Thymektomie

Morphologisch faßbare, pathologische Thymusveränderungen kommen bei über 80 % von MG-Patienten vor (Kirchner, 1998). Eine operative Entfernung des Thymus (Thymektomie = TE) brachte relativ häufig eine Besserung des Verlaufs der Erkrankung. Die erste transcervikale TE eines zu einem Thymom vergrößerten Thymus wurde bereits 1911 an der Charité in Berlin von Sauerbruch durchgeführt. Blalock in Baltimore, USA, thymektomierte 1936 eine MG-Patientin mit Thymom, worauf sich deren Erkrankung deutlich besserte (Blalock et al., 1939) und empfahl 1941 die TE auch für MG-Patienten ohne Thymom als Methode der Wahl zur Behandlung der MG. So spricht eine Reihe von Argumenten dafür, daß der Thymus eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der MG spielt (Hohlfeld und Wekerle, 1994; Moulian et al., 1998). Er ist mit großer Wahrscheinlichkeit der Ort, in dem die AChR-Ak-Produktion initiiert und auch aufrecht erhalten wird (Moulian et al., 1998). Einen indirekten Hinweis dafür liefern Tiermodelle mit EAMG (Experimenteller Autoimmuner MG), wobei in Ratten durch passiven Transfer von AChR-Ak eine MG erzeugt wurde. Dabei zeigte der Rattenthymus keinerlei Veränderungen in Struktur und Funktion, im Gegensatz zu den meisten Fällen der MG des Menschen (Meinl et al., 1991). Im Thymusgewebe lassen sich erstaunlicherweise auch AChR nachweisen (Engel et al., 1977). Thymusgewebe von hyperplastischen Thymi, das im Verlaufe einer TE dem Patienten entnommen wurde, produzieren AChR-Ak in vitro (Vincent et al., 1978). Die T-Zellen erhalten im Thymus ihre immunologische Prägung, und in Thymi mit Hyperplasie als auch in Thymomen finden sich AChR-spezifische T-Lymphozyten (Melms et al., 1989; Sommer et al., 1990). Die Vorgänge, die im Thymusgewebe eine Aktivierung autoreaktiver T-Zellen gegen AChR-Strukturen bzw. eine ungenügende Selektion derselben bewirken, sind noch nicht aufgeklärt, doch läßt sich der Erfolg einer TE mit der Reduktion dieser Zellen erklären.

Bei Frühmanifestations-MG (Beginn <40 Lebensalter-Jahre) liegt oft ein Thymus mit Hyperplasie vor, während bei Spätmanifestations-MG (Beginn \geq 40 Lebensalter-Jahre) der Thymus normalerweise normal klein oder atrophisch ist (Vincent et al., 1999).

Thymome werden bei Thymektomien bei 19-34 % der Patienten gefunden (Evoli et al., 1988a; Levasseur et al., 1988; Monden et al., 1988; Namba et al., 1978; Schumm, 1998). Sie sind vor dem 20. Lebensjahr sehr selten und kommen am häufigsten im 5. und 6. Lebensjahrzehnt vor (De Assis et al., 1999; Levasseur et al., 1988; Mulder et al., 1983; Oosterhuis 1997; Osserman, 1958a; Simpson, 1966). Die relative Inzidenz von Thymomen ist bei Frauen und Männern etwa gleich, aber nach dem 40. Lebensjahr ist die Inzidenz bei Frauen bis zu doppelt so hoch wie bei Männern (Mulder et al., 1983; Oosterhuis 1997). Eine andere Studie fand

dagegen in Brasilien eine höhere Prävalenz von Männern in der Altersgruppe von > 40 Lebensjahren (De Assis et al., 1999). Grundsätzlich ist die myasthene Symptomatik bei Patienten mit Thymomen schwerer ausgeprägt und Krisen sind häufiger, und eine gewisse Tendenz, maligne Thymome mit Metastasierung zu bilden, führen zu einer höheren Sterblichkeit (Goulon et al., 1980; Grob et al., 1987; Oosterhuis, 1981; Simpson, 1958), Remissionen (ca. 10 %) sind seltener (Schumm, 1998). Lovelace fand bei Patienten mit einem Thymom doppelt so häufig Krisen als bei Patienten ohne Thymom (Lovelace und Younger, 1997). Selten findet man ein Postthymektomie-Syndrom: ein Patient ohne Symptome einer MG wird wegen eines Thymoms thymektomiert und erst Monate oder Jahre später manifestiert sich eine MG.

Es wird generell akzeptiert, daß die Prognose von Patienten mit generalisierter MG mit Erstmanifestationsalter unter 40 Jahren durch eine TE verbessert wird (Oosterhuis, 1997; Oosterhuis, 1984). Eine Studie von 92 thymektomierten Patienten in China zeigte einen weitaus positiveren Einfluß bei Frühmanifestationen im Vergleich zu Spätmanifestationen (Jiang et al., 1995). Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten erzielt, bei denen eine TE innerhalb von drei Jahren nach Erstmanifestation durchgeführt wurde (Oosterhuis, 1997). Unklar bleibt bislang die Frage, ob der Verlauf der Erkrankung um so günstiger beeinflusst wird, je früher eine TE stattfindet. Es gibt zwar mehrheitlich Studien mit dem Ergebnis, daß eine kurze Zeit von Manifestationsbeginn bis Thymektomie auch mit einem günstigeren Verlauf assoziiert ist (Beghi et al., 1991; Mulder et al., 1989; Olanow et al., 1987; Osterman, 1990; Otto und Strugalska, 1987; Papatestas et al., 1987). Andererseits fanden zwei Untersuchungen mit 46 bzw. 124 thymektomierten Patienten keinen Zusammenhang (Frist und Thirumalai, 1994; Jaretzki, 1997). Bei Oosterhuis waren die Ergebnisse bei Männern und Frauen gleich und auch der Schweregrad der Erkrankung kurz vor der TE hatte darauf keinen Einfluß (Oosterhuis, 1997). Bei Patienten mit Erstmanifestationsalter über 40 Jahre ist der Effekt der TE noch nicht klar abzuschätzen (Evoli et al., 1996; Matell et al., 1994; Oosterhuis, 1997).

Eine Gesamtstudie über 259 MG-Patienten aus 10 Kliniken in Deutschland ergab, daß zwar die nur mit Cholinesterasehemmern behandelten Patienten einen leicht besseren Verlauf als die thymektomierten zeigten; allerdings enthielt die TE-Gruppe mehr schwere Krankheitsverläufe, repräsentierte also eine negative Auswahl, auch waren die Unterschiede nicht signifikant (Mertens et al., 1992). Eine retrospektive Studie von 380 Patienten in Italien führte zu dem Ergebnis, daß eine TE den Verlauf bei Patienten ohne Thymom günstig beeinflusste, nicht aber den Verlauf der Patienten mit Thymom (Cosi et al., 1997). Während bei Myasthenien mit Thymom unter 60 Jahren eine TE grundsätzlich empfohlen wird und bei generalisierter Myasthenie von vielen Zentren eine TE meist empfohlen wird (siehe Kap. Therapie), ist dieser Eingriff bei Altersmyasthenien nur beim Vorliegen eines Thymoms indiziert (Blattner et al., 1998).

Folgende Zusammenfassung ist das Ergebnis langjähriger klinischer Erfahrung (Hohlfeld et al., 1996):

- 1) Die besten Ergebnisse bei einer TE können bei 10-40jährigen Patienten mit Krankheitsbeginn innerhalb der letzten 3-5 Jahre erwartet werden. Ob thymektomierte Patienten mit Frühmanifestation grundsätzlich eine größere Remissionsrate haben als Patienten mit Spätmanifestation, ist umstritten: es gibt Studien, die eine Assoziation

ergaben wie z.B. die von Beghi et al. (1991); andere dagegen nicht (Evoli et al., 1988a; Mulder et al., 1989; Olanow et al., 1987; Papatestas et al., 1987).

- 2) Männer und Frauen haben etwa die gleiche Wahrscheinlichkeit einer Besserung der Erkrankung.
- 3) Die Verbesserung beginnt normalerweise Monate bis Jahre nach der TE, gelegentlich auch schon nach Tagen oder Wochen.
- 4) Falls Patienten mit okulärer MG sich einer TE unterziehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Besserung hoch (Schumm et al., 1985a) bzw. ist ein günstiger Verlauf eher zu erwarten (Masaoka et al., 1996). Bei 22 thymektomierten Patienten mit okulärer MG stieg die Remissionsrate drei, fünf und zehn Jahre nach TE von 11,8 % über 23,1 % bis 33,3 %, wobei eine frühe TE günstig ist (Nakamura et al., 1996).

1.2.6 Seropositive und seronegative MG

Etwa 10-15 % der Patienten mit generalisierter MG und etwa 50 % (36-54 %) mit rein okulärer MG haben keine mit dem üblichen Radioimmuntest (siehe Kapitel 2.2.4) nachweisbaren AChR-Ak (Evoli et al., 1988b; Newsom-Davis et al., 1987; Schalke, 1998a; Schumm, 1998; Toyka und Heininger, 1986; Vincent und Newsom-Davis, 1985). Der Standard-Radioimmuntest verwendet Beinamputatmuskel als Antigenquelle; wird jedoch Muskelgewebe der sechs äußeren Augenmuskeln als Antigen bei Sera von Patienten mit okulärer MG verwendet, erhält man mehr positive AChR-Ak-Befunde (Vincent und Newsom-Davis, 1982). So zeigte eine Untergruppe von Patienten mit okulärer MG, die nach dem Standard-Radioimmuntest seronegativ sind, bei Testung mit Augenmuskelantigenen seropositive Befunde (Oda und Shibasaki, 1988 und Oda, 1993). Ak gegen andere Epitope des AChR oder dem postsynaptischen Bereich sind wahrscheinlich, aber nur wenige wurden bislang nachgewiesen (Drachman, 1994; Oosterhuis, 1997). Bei der Verwendung eines neuentwickelten, nichtradioaktiven Enzym-Immunoassays konnten bei fünf Patienten, die nach dem Standard-Radioimmuntest seronegativ sind, ebenfalls Ak gegen die Beta-Untereinheit des AChR nachgewiesen werden (Gotti et al., 1997). Die seronegativen Myasthenien zeigen keine grundsätzlich andere klinische Symptomatik als die seropositiven, allerdings kommen okuläre und bulbäre etwas häufiger vor (Soliven et al., 1988). Thymome sind bislang nicht nachgewiesen, und die Effektivität der Thymektomie ist umstritten (Schumm, 1998).

1.2.7 Familiäre MG

Sie ist sehr selten. Mehr als 100 Familien sind in der Literatur insgesamt beschrieben. Erstmanifestationsalter war bei 22 % zwischen dem 3. und 18. Lebensjahr, und bei 76 % trat die MG nur in einer Generation, bei 24 % in zwei und nie in drei Generationen auf (Schumm, 1998). Bei 85 % waren zwei Familienmitglieder betroffen, bei 10 % drei, beim Rest mehr (Oosterhuis, 1993). Oosterhuis fand unter 750 Patienten sechs Paare mit familiärer MG (Oosterhuis, 1993); Evoli beschreibt vier Familien mit je zwei Fällen (Evoli et al., 1995).

1.2.8 Einfluß von Wohngebiet und Arbeitsplatz

Bei einer Studie von über 1200 Patienten ergaben sich keinerlei Hinweise auf eine Korrelation zwischen Beruf, Wohngebiet, sozialer Herkunft oder bestimmten Umweltfaktoren und einem vermehrten Vorkommen von MG (Osserman und Genkins, 1971); Weitere Untersuchungen dazu liegen nicht vor.

1.2.9 Diagnosezeitpunkt

Bei vielen Patienten wird die Diagnose erst im 2. Jahr nach Ausbruch der Erkrankung korrekt gestellt, aber auch ein noch deutlich längerer Zeitraum ist nicht ungewöhnlich (Oosterhuis, 1964a und 1997; Osserman 1958a). Die Patienten mit später Diagnose haben oft auch ein nicht stark ausgeprägtes Krankheitsbild (Oosterhuis, 1997). Vieles spricht dafür, daß eine frühzeitige Diagnose auch zu einer günstigeren Prognose führt (Cosi et al., 1997). Nach Rohr war bei nur 15 % der Patienten die korrekte Diagnose innerhalb der ersten vier Wochen gestellt worden. Bei etwa der Hälfte dauerte es ein halbes Jahr, und etwa 1/5 erlebte eine längere diagnostische Odyssee von mehr als zwei Jahren (Rohr, 1994).

1.2.10 Verhaltensänderungen

Patienten, die an einer chronischen Erkrankung wie der MG mit mehr oder weniger starken körperlichen Beeinträchtigungen über längere Zeit leiden, können auf diesen Zustand auf verschiedene Weise, die von ihrer Persönlichkeitsstruktur abhängt, reagieren. Zahlreiche Untersuchungen belegen, daß die MG eine für psychosoziale Einflußfaktoren besonders sensible Erkrankung ist. Im Jahre 1966 – also noch vor Einführung von Immunsuppressiva in die MG-Therapie – war sogar die Sterblichkeit bei MG-Patienten mit psychiatrischen bzw. emotionalen Problemen doppelt so hoch wie bei Patienten ohne solche Belastungen (Meyer, 1966). Persönlichkeitsfaktoren, die nach 5-10 Jahren MG-Erkrankung verstärkt auftreten und nicht als Ursache sondern als Folge interpretiert werden können, sind vor allem Angstzustände (Bartel und Lotz, 1995; Döring et al., 1993; Magni et al., 1988), depressive Verstimmungen und Hypochondrie (Nicholson et al., 1986; Rohr 1991) sowie Beeinträchtigung der Selbstsicherheit (Rohr, 1991). Allerdings zeigte eine Untersuchung, daß knapp ein Drittel der untersuchten MG-Patienten bereits vor Krankheitsbeginn Zeiten depressiver Verstimmungen hatte. Nach Krankheitsbeginn hat sich die Zahl signifikant erhöht, wobei der Beginn durchweg schleichend war (Rohr, 1991). Bei einer früheren Studie fielen von 103 MG-Patienten sogar 76 mit depressiven Zügen auf (Hillenbrand, 1972). Oosterhuis fand eine Periode emotionalen Stresses vor Beginn der Erkrankung bei 1/3 und eine Symptomverschlechterung unter psychischer Belastung bei 2/3 von 150 Patienten (Oosterhuis und Wilde, 1964b).

Patienten mit ausgeprägten bulbären und okulären Symptomen neigen zu mangelnder Kontaktfähigkeit und zeigen Hemmungen im sozialen Bereich (Mertens et al., 1976; Oosterhuis, 1997). Das ist verständlich, da sie Schwierigkeiten haben, sich verbal mitzuteilen oder sie wegen Schwäche der mimischen Muskulatur nicht lächeln können und mürrisch erscheinen. Auch die verminderte Fähigkeit, ihre Aggressionen verbal auszudrücken, ist von Bedeutung.

Positive oder negative Krankheitsverläufe können die Ausprägung mancher Eigenschaften beeinflussen (Oosterhuis, 1997). So ist der Persönlichkeitsfaktor Extraversion mit einem positiven Verlauf, dagegen Aggressivität mit einem negativen Verlauf assoziiert (Knieling et al., 1998).

Ob Medikamente die Ausprägung von Persönlichkeitsfaktoren beeinflussen, ist unklar (Oosterhuis, 1997).

Da bei den relativ wenigen Studien mit oft nur geringen Patientenzahlen keine Unterteilung des Patientengutes - wie in Kapitel 1.3 „Möglichkeiten der Klassifikation der MG“ beschrieben - erfolgte, bleibt unbekannt, wie häufig bestimmte Eigenschaftsänderungen in den Gruppen vorkommen.

1.3 Möglichkeiten der Klassifikation der Myasthenien

Myasthenien unterscheidet man nach Manifestationsalter, Entstehung, betroffenen Muskeln und Begleitkrankheiten. Unter Myasthenia gravis (MG) versteht man die erworbene, autoimmun bedingte Form, die sich folgendermaßen klassifizieren läßt:

- 1) **Nach dem Vorliegen eines Thymustumors**
(Thymom; siehe Kapitel 1.2.5): Mit und ohne Thymom.
- 2) **Nach dem Vorkommen spezifischer Auto-Antikörper** (siehe Kapitel 1.2.6):
Seropositive und seronegative Myasthenie.
- 3) **Nach betroffenen Muskeln:**
Okuläre MG (nur Augenmuskeln betroffen, siehe Kapitel 1.2.4) und generalisierte MG (weitere quergestreifte Muskelgruppen betroffen). Gelegentlich wird auch noch die sogenannte bulbäre MG abgegrenzt.
- 4) **Nach dem Manifestationsalter** (siehe Kapitel 1.2.3):
Vor dem 40. (infantil / juvenil / adult) oder nach dem 40. (adult) sowie nach dem 60. Lebensjahr (Altersmyasthenie).

Bislang wurde in Studien weltweit fast nur der Früh- und Spätmanifestationstyp (bis zum 40. bzw. ab dem 40. Lebensjahr) unterschieden, in letzter Zeit zusätzlich noch der Altersmyasthenietyp ab dem 60. Lebensjahr (Antonini et al., 1996; Evoli et al., 1999; Nägele und Schumm, 1995; Nix und Hopf, 1989; Takeuchi et al., 1995). Über Häufigkeit und Verlauf der Altersmyasthenien ist wenig bekannt, und vier der bislang erschienenen Publikationen weisen zu geringe Patientenzahlen (28, 25, 34 bzw. 11 Patienten) auf, um aussagekräftige Folgerungen zu schließen (Antonini et al., 1996; Billé-Turc et al., 1997; Nägele und Schumm, 1995; Takeuchi et al., 1995), wenn auch Argumente angeführt werden, diese als eigene Krankheitsgruppe innerhalb der MG zu betrachten (Nägele und Schumm, 1995). Eine Studie (Slesak et al., 1998) umfaßte 113 über 60jährige Patienten: eine TE wurde bei 13 % durchgeführt, ein Thymom fand sich bei 8,8 %, fünf Jahre nach Krankheitsbeginn nahmen 72 % noch Immunsuppressiva. Für einen milderen Verlauf der Altersmyasthenien sprechen in der Slesak-Studie: 1) bei nur 5-8 % der Patienten verschlechterte sich innerhalb von fünf Jahren der Zustand weiter und 2) nur etwa 39 % der okulären Myasthenien generalisierten. Die

Ergebnisse der Studie von Nägele spricht auch für einen milderen Verlauf (Nägele und Schumm, 1995). Dagegen kam Evoli bei retrospektiven Untersuchung von 172 Alters-Myasthenien zu dem Schluß, daß die Prognose zwar günstig ist, aber die Krankheit oft schwere Verläufe zeigt, Remissionen selten sind und die meisten Patienten Immunsuppressiva benötigen (Evoli et al., 1999). 13 von 22 neudiagnostizierten Myasthenien in einem südeinglischen Bezirk waren über 60 Jahre alt und Männer in der Mehrheit (Schon et al., 1996).

Als eine mögliche Alternative zur Altersunterteilung schlägt Somnier > und < 50. Lebensjahr als Trennung des Früh- und Manifestationstyps vor. Er begründet dies mit deutlich unterschiedlichen Geschlechterverhältnissen in seiner Studie: Frauen : Männer = 7 : 3 bei < 50. Lebensjahr und 1 : 1 bei >50. Lebensjahr (Somnier et al., 1991). Bei einer retrospektiven Studie über 380 Patienten hatten die Spätmanifestationen eine größere Tendenz zu pharmakologischen Remissionen (Cosi et al., 1997). Eine weitere Unterteilung nahm man in den meisten Untersuchungen, wohl wegen zu geringer Patientenzahlen und der daraus folgenden zu geringen Aussagekraft, nicht vor.

Bei den mir zur Verfügung stehenden großen Patientenzahlen bot sich eine weitergehende Unterteilung an:

- A Infantile MG: bis zum 9. Lebensjahr inklusive
- B Juvenile MG: 10.-17. Lebensjahr
- C Adulte MG: ab dem 18. Lebensjahr:
 - a) Frühmanifestationstyp: 18. - 39. Lebensjahr
 - b) Spätmanifestationstyp: 40. - 59. Lebensjahr
 - c) Altersmyasthenie: \geq 60. Lebensjahr

Charakteristika für die sehr seltene infantile MG sind:

Ansprechen auf Immunsuppressiva, Cholinesterase-Hemmer und TE, Ak z.T. in den ersten 3-4 Jahren nicht nachweisbar. Präpubertär sind TE und Immunsuppressiva erfolgreich; die Möglichkeit einer Remission wird durch eine TE innerhalb von zwei Jahren nach Auftreten erster Symptome erhöht (Seybold, 1998). Die Erkrankung beginnt fast nie vor dem 2. Lebensjahr, d.h. Kinder sind bei Geburt gesund und so gegenüber Kindern mit den nicht bei meiner Auswertung berücksichtigten Manifestationstypen der kongenitalen und neonatalen Myasthenien abgrenzbar (Anlar et al., 1996; Oosterhuis, 1997). Bei den wenigen Studien war eine relativ hohe Prävalenz bei Japanern und Chinesen auffallend mit hoher Inzidenz von okulärer MG im Alter von 2-3 Jahren (Fukuyama et al., 1981; Wong et al., 1992). Die hohe präpubertäre Inzidenz für okuläre MG wurde auch bei europäischen Studien gefunden (Batocchi et al., 1990). Eine tabellarische Übersicht der sieben bekannten Studien über infantile MG findet sich im Lehrbuch von Oosterhuis auf Seite 47 (Oosterhuis, 1997).

Für die juvenile MG habe ich den Zeitraum zwischen dem 10. und 18. Lebensjahr gewählt, um den Zeitraum der Pubertät zu erfassen. Ab der Pubertät bildet sich der Thymus, der bei der Pathogenese der MG eine Schlüsselrolle spielt (s.o.), normalerweise zurück. Die Tatsache, daß hormonelle Umstimmungen Auswirkungen haben können, ist aus verschiedenen Beobachtungen her bekannt (siehe Kapitel 1.7). Präpubertäre Kinder haben häufiger eine seronegative MG im Gegensatz zu Kindern in der Pubertät und Erwachsenen (Seybold, 1998; Evoli et al., 1998). Vor der Pubertät ist die Geschlechterverteilung etwa gleich, dagegen nimmt die Häufigkeit bei Mädchen während und nach der Pubertät zu, und auch der Schweregrad der

Erkrankung ist in diesem Zeitraum ausgeprägter als bei Jungen (Andrews et al., 1994). Das Ansprechen auf eine immunsuppressive und symptomatische Therapie mit Cholinesterasehemmern ist ähnlich befriedigend wie bei den adulten Myasthenien; von 65 Patienten kamen 60 % nach einer TE in eine Remission im Vergleich zu 29 % von nichtthymektomierten Patienten mit juveniler MG (Lindner et al., 1997). Evoli fand, daß okuläre MG bei infantiler MG (bis zum 9. Lebensjahr einschließlich) seltener vorkommt, die Verläufe der MG allerdings gravierender sind (Evoli et al., 1998). So war bei 8 von 19 Kindern eine respiratorische Insuffizienz festzustellen. Seronegative Myasthenien kamen häufiger vor, und die AChR-Ak-Titer waren auch bei den generalisierten Myasthenien relativ niedrig.

Oosterhuis unterteilte bei 62 Kindern die im frühen Alter auftretende MG nach dem Manifestationsalter in eine Gruppe von 2-10-jährigen und eine Gruppe von 11-13-jährigen Patienten (Oosterhuis et al., 1999). Verglichen mit der zweiten Gruppe fand sich in der ersten, jüngeren Gruppe etwa ein Geschlechterverhältnis von 1 : 1, die Prognose ohne TE und Immunsuppressiva war relativ gut und es fanden sich weniger seropositive Myasthenien.

Über die Altersmyasthenie ist bislang wenig bekannt (s.o.). Um sie als eigene Gruppe zu betrachten, gibt es Argumente (s.o.).

5) Nach dem klinischen Befund:

Der aktuelle klinische Befund wird durch bestimmte MG-Scores verläßlich und quantitativ erfaßt, in dem detailliert das Ausmaß der Schwäche einzelner Muskelgruppen durch Belastungstest herausgefunden wird. Vorzugsweise werden die Scores von Besinger und Toyka für die generalisierte MG sowie Schumm und Dichgans für die okuläre MG verwendet (Besinger et al., 1981 und 1983; Schumm und Dichgans, 1985b).

Zur Einordnung des langfristigen Verlaufs der Erkrankung eignen sich die Klassifikationen nach Osserman und Genkins bzw. nach Oosterhuis (Osserman und Genkins, 1971; Oosterhuis, 1983).

Patienten aus den Kategorien 1), 3) und 4) - siehe Seite 9 - unterscheiden sich auch dadurch, daß bei ihnen unterschiedliche Therapieschemata zur Anwendung kommen.

Weitere Formen der Myasthenie, die jedoch nicht berücksichtigt wurden, da sie nicht zur MG gerechnet werden, sind kongenitalen Myasthenien (nicht autoimmun bedingt, sondern angeborene Störungen im Bereich der Synapse), die neonatale Myasthenie sowie die medikamentös induzierte Myasthenie.

1.4 Verteilung der myasthenen Muskelschwäche

1.4.1 Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt nach der anatomischen Lage und Innervation der betroffenen Muskeln:

- 1) Okuläre MG: Paresen der sechs äußeren Augenmuskeln und/oder des Lidhebers
 - a) Ptosis (ein-, beidseitig)
 - b) Doppelbilder
 - c) Ptosis und Doppelbilder

- 2) Bulbäre Symptome: laut Definition Paresen motorischer Muskeln, die durch die Hirnnerven V, VII, IX, X, XI, XII innerviert werden.
 - a) Schluckschwächen
 - b) Kauschwächen
 - c) Sprechschwächen
 - d) Schwächen der mimischen Muskulatur
 - e) Kopfhalteschwächen

- 3) Extremitätenmuskeln:
 - a) Obere b) Untere

- 4) Rumpfmuskeln: Atemmuskeln, Wirbelsäulenhalter (M. erector spinae) u.a.

1.4.2 Initiale Symptome

50-70 % der Patienten zeigen initial okuläre Symptome, davon am häufigsten Doppelbilder und 25-30 % eine asymmetrische oder nur einseitige Ptosis isoliert oder mit Doppelbildern (Oosterhuis, 1997; Scheid, 1983; Schumm und Dichgans 1985b; Schumm, 1998; Sergott, 1994). Den ganzen Verlauf der Erkrankung betrachtet, haben ca. 90 % der Patienten okuläre Symptome, d.h. diese Symptomatik kann auch erst später, nach dem Befall anderer Muskeln, auftreten (Schumm, 1998).

Wenn initial bulbäre Symptome auftreten, sind hiervon Sprechschwierigkeiten mit mehr als 50 % die häufigsten, an zweiter Stelle kommen Schwächen der mimischen Muskulatur (Oosterhuis, 1997; Scheid, 1983).

Tabellarisch zusammengefaßt die Ergebnisse zweier Untersuchungen (Oosterhuis, 1997 und Scheid, 1983) über initiale Symptome:

	Oosterhuis (n = 805)	Scheid (n = 121)
Okulär	50,0 %	51 %
Okulär-bulbär	8,9 %	
Bulbär	20,9 %	27 %
Extremitäten	15,9 %	18 %
Atmung	1,2 %	
Sonstige	3,1 %	

Tab. 1
Initiale Symptome (%) bei den Studien von Oosterhuis und Scheid im Vergleich

1.5 Verlauf

1.5.1 Ausbreitung auf andere Muskelgruppen

Nur bei etwa 10 –16 % der Patienten bleibt die Symptomatik drei Jahre nach Krankheitsbeginn noch auf die Augen beschränkt (Grob et al., 1981; Oosterhuis, 1981). Bei knapp 2/3 der Patienten mit initial rein okulärer Symptomatik kommt es innerhalb von zwei Jahren zu einer Generalisation der myasthenen Schwäche (Schumm und Dichgans, 1985b). Es gibt Hinweise, daß bei Altersmyasthenien okuläre Myasthenien eine deutlich größere Tendenz haben, nicht zu generalisieren (Slesak et al., 1998). Auch scheinen die Altersmyasthenien einen milderen Verlauf zu zeigen (Nägele und Schumm, 1995; Slesak et al., 1998). Die Ausbreitung auf weitere Muskeln erfolgt meist innerhalb weniger Monate, spätestens innerhalb von etwa zwei Jahren (Beckmann et al, 1997; Bever et al., 1983; Engel, 1994; Schumm, 1998). Sehr selten bleiben die Symptome rein bulbär oder rein auf die Extremitäten beschränkt (Oosterhuis, 1997). Die zeitliche Entwicklung, Ausbreitung und Ausprägung des Schweregrades ist unvorhersehbar und individuell verschieden, sie bleibt im ersten Monat bei ca. 40 % rein okulär.

Die maximalen Paresen entwickeln sich meist innerhalb von 35 Monaten nach Krankheitsmanifestation. In diese Zeit fällt auch die höchste Todesrate infolge Ateminsuffizienz. Danach erfolgt eine Stabilisierung, und ca. 10 Jahre nach Krankheitsbeginn sind 20-25 % in einer Remission, Patienten mit okulärer MG doppelt so häufig (Grob et al., 1987; Oosterhuis, 1993). Etwa 20 % der Patienten entwickeln schlecht beeinflussbare Verläufe mit Muskelatrophien (Schumm, 1998). Patienten mit Thymom haben i.a. gravierendere Verläufe mit häufigeren Krisen als diejenigen ohne Thymom (Oosterhuis, 1977).

Der Verlauf muß im Zusammenhang mit der Therapie beurteilt werden. Der Verlauf einer MG, die nur symptomatisch mit Cholinesterasehemmern behandelt wird, wird als natürlicher oder Spontanverlauf bezeichnet. 1958, als es noch keine Immunsuppressiva gab, veröffentlichte Grob eine Studie über den natürlichen Verlauf der MG bei 300 Patienten. Dabei starben 30 % (davon 70 % innerhalb eines Jahres nach Krankheitsmanifestation), 10 % verschlechterten sich, 21 % blieben unverändert, 26 % verbesserten sich etwas und 13 % waren in kompletter oder nahezu kompletter Remission (Grob, 1958). Oosterhuis veröffentlichte eine Studie über den natürlichen Verlauf bei 73 MG-Patienten aus dem Raum Amsterdam: 29 % starben, 3 % verschlechterten sich, 16 % blieben unverändert, 16 % verbesserten sich etwas und 36 % verbesserten sich deutlich bzw. waren in Remission (Oosterhuis, 1989). Ähnliche Verläufe werden heute meist nur noch in der dritten Welt zu beobachten sein, in Ländern, in denen die Erkrankten sich teure Medikamente nicht leisten können bzw. diese überhaupt nicht zu erhalten sind. Konkrete Angaben hierzu sind nicht zu finden.

1.5.2 Verlaufsfaktoren

Negative Verlaufsfaktoren und Auslöser krisenhafter Verschlechterungen sind (Howard, 1990; Oosterhuis, 1997; Osserman et al., 1958b; Schumm 1998; Schwab und Leland, 1953):

- Fieber, Infektionskrankheiten
- Bestimmte Medikamente

- Schilddrüsenfehlfunktionen
- Belastungen psychischer Art
- Extreme Temperaturen (Sauna, heißes Bad, Sonnenbad)
- Bei Frauen: teilweise Schwangerschaft, teilweise Menstruationszyklus
- Operationen

Positive Faktoren für den Verlauf können z.B. Eustreß, warmes Wetter und leichtes Training betroffener Muskeln sein (Hölig 1996; Oosterhuis, 1997).

1.5.3 Verlauf in Abhängigkeit von weiteren Parametern

Als weitere Verlaufparameter kommen, kombiniert mit der jeweiligen Therapie, in Frage:

- 1) Verlauf bei Patienten mit und ohne TE
- 2) Verlauf bei seropositiven und seronegativen Patienten
- 3) Verlauf in Abhängigkeit von Manifestationsalter und Geschlecht
- 4) Verlauf bei okulären und generalisierten Myasthenien
- 5) Verlauf in Abhängigkeit vom Patientenalter bzw. Krankheitsdauer und Geschlecht

Auf die Besonderheiten der Patientengruppen 1) – 4) wurde in Kapiteln weiter oben schon näher eingegangen.

Ob der Verlauf der Erkrankung von der Krankheitsdauer und vom Geschlecht abhängen, ist unklar. Wie in Kapitel 1.5.1 beschrieben, zeigen sich in den ersten drei Jahren die gravierendsten Verschlechterungen, danach kommt es oft zur Stabilisierung. Keinen Einfluß von Krankheitsdauer und Geschlecht auf den Verlauf ergeben Studien von Busch bei 65 und Jiang bei 92 thymektomierten Patienten (Busch et al., 1996; Jiang et al., 1995).

1.6 Therapie

Effektive Therapiemöglichkeiten haben die Letalität unter 3 % gesenkt. Zwischen 1915 und 1934 schätzte man die als solche erkannten Myasthenien in großen Kliniken in den USA auf 1-6 Patienten pro Jahr, und vor Einführung der Cholinestersehemmer als erste wirksame Medikamente lag die Letalität bei ungefähr 70 % (Grob et al., 1987). Noch bis 1955 starben ca. 30 % bei respiratorischer Insuffizienz in einer myasthenen Krise, bis 1965 noch ca. 15 % (Grob et al., 1987). Dies ist vor allem die Folge des Einsatzes wirksamer Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclosporin und Kortikosteroiden und die temporäre Entfernung der autoaggressiven Ak durch Plasmapherese oder Immunadsorption. Cholinesterasehemmer sind die auch heute noch verwendeten, zur Standardmedikation gehörenden symptomatisch wirkenden Medikamente, deren Wirkung 1934 nach Anwendung von Physostigmin und bald darauf Neostigmin (Prostigmin®) entdeckt wurde (Walker, 1934). Pyridostigminbromid (Mestinon®) wurde 1954, das schnell wirkende Edrophoniumchlorid 1952 dem Handel übergeben. Zur heutigen Therapie gehören Immunsuppressiva wie vor allem Azathioprin, dessen positive Auswirkungen auf den Verlauf der MG bereits Ende der 60er Jahre festgestellt wurde (Delwaide et al., 1967; Mertens et al., 1969) und das bei Bedarf mit Kortikosteroiden kombiniert wird (Endler, 1998; Köhler et

al., 1998a). Kortikosteroide und ACTH wurden bereits versuchsweise 1951 verwendet, wegen gravierenden Nebenwirkungen (Ateminsuffizienz) zunächst aber nicht weiter eingesetzt (Millikan und Eaton, 1951). Bei schweren Verlaufsformen können auch weitere Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin und Cyclophosphamid zur Anwendung kommen (Köhler et al., 1998a), und krisenhafte Verschlechterungen der Erkrankung werden seit 1976 durch Plasmaaustauschbehandlungen (Plasmapheresen) oder seit Mitte der 80er Jahre mit Immunadsorptionen überbrückt (Köhler et al., 1998b). MG war die erste neurologische Erkrankung, bei der Plasmapheresen erfolgreich eingesetzt wurden, und so konnte dadurch ebenfalls die wichtige Rolle der Auto-Ak nachgewiesen werden. Auch die Therapie mit hochdosierten, intravenös verabreichten humanen Immunglobulinen, zum ersten Male 1982 publiziert (Fateh-Moghadam et al., 1982) kann immunmodulierend wirken und einer möglichen Krise vorbeugen (Jongen et al., 1998). Beim Vergleich von Plasmapherese und hochdosierten Immunglobulinen zeigen sich keine gravierende Unterschiede in Bezug auf die Effizienz bei der Therapie von Krisensituationen (Gajdos et al., 1998). Die Therapie mit Cholinesterasehemmern und Immunsuppressiva ist bei Altersmyasthenien genau so wirksam wie bei Frühmanifestationen (Nägele und Schumm, 1995; Slesak et al., 1998).

Die TE wird heute häufig vor allem bei generalisierter MG durchgeführt (Blattner et al., 1998; Kunze, 1998) und hat heute im Gesamtherapieplan die Bedeutung einer immunmodulatorischen Maßnahme. Dagegen ist noch unklar, ob eine frühzeitige TE auch bei okulären Myasthenien eine Generalisation hemmen kann und den Verlauf günstig beeinflusst (Kunze, 1998; Schumm, 1998). Beim Vorliegen eines Thymoms besteht eine absolute Operationsindikation (Gellert, 1998).

1.7 Menstruationszyklus und AChR-Ak

Bei der Auswertung der Fragebögen war auffallend, daß Frauen häufiger über Verschlechterungen ihrer myasthenen Symptomatik, meist beginnend kurz vor der Menstruation, klagten. Diese Beobachtungen führten zum zweiten und praktischen Teil der Arbeit, nämlich zu der Frage, ob solche Verschlechterungen im Menstruationszyklus auch von Änderungen im AChR-Ak-Titer begleitet werden.

Es gibt Hinweise, daß hormonelle Faktoren die Symptomatik der MG bei Frauen beeinflussen können. Wie in Kapitel 1.3 unter „Juvenile MG“ beschrieben, führt der Beginn der Pubertät vermutlich zu einer höheren Inzidenz der MG bei Mädchen. Hormonelle Einflüsse sind insbesondere während einer Schwangerschaft, bei der Einnahme von Kortikosteroiden oder oralen Kontrazeptiva oder im Verlauf des Menstruationszyklus zu beobachten.

Orale Kontrazeptiva können den Verlauf von Autoimmunerkrankungen beeinflussen, auch bei der MG (Kiel, 1984; Paavonen, 1994; Poser, 1977).

Wie bereits 1942 zum ersten Male publiziert, kann es im Verlauf einer Schwangerschaft zu deutlichen Auswirkungen kommen, die allerdings nicht vorhersagbar sind (Viets et al., 1942). So stellt sich den ersten drei Schwangerschaftsmonaten meist eine Stabilisierung ein. In den letzten drei Monaten kann eine weitere Besserung, aber auch eine Verschlechterung eintreten (Bacocchi et al., 1999; Floyd und Roberts, 1992; Mitchell und Bebbington, 1992; Plauché 1991; Poser, 1998; Schalke, 1998b; Schumm, 1997; Sommer et al., 1985). Auch

Erstmanifestation der MG während einer Schwangerschaft und gleich nach der Geburt eines Kindes kommen vor (Schumm, 1997).

Schwankungen der myasthenen Symptome im Verlauf des Menstruationszyklus sind ebenfalls bekannt, aber in Bezug auf eine eventuell damit einhergehende Titeränderung der AChR-Ak nicht untersucht worden. Es zeigte sich jedoch, daß bei EAMG in Ratten die Titer der AChR-Ak bei Gabe von Geschlechtshormonen als auch bei Hoden- bzw. Eierstockentfernung sich merkbar änderten. Hodenentfernung führte zu einer Zunahme, während Eierstockentfernung und Testosterongabe zu einer Reduktion der AChR-Ak führte (Ahmed und Penhale, 1985; Talal et al., 1993). Talal folgerte aus seinen Versuchen mit EAMG-Mäusen, daß männliche Geschlechtshormone die Ausbildung von Autoimmunreaktionen verhindern oder aufschieben, während weibliche Geschlechtshormone diese Reaktionen provozieren und beschleunigen können (Talal et al., 1986). Fast 50 % der menstruierenden Frauen haben vor der Periode oft eine deutliche Verschlechterung der myasthenen Muskelschwäche, seltener während und danach. Besserungen werden eher nach der Periode gespürt (Hertel, 1977; Keynes, 1952; Osserman et al., 1958b; Viets et al., 1942). Oosterhuis schätzt, daß Verschlechterungen 3-10 Tage vor der Menstruation bei mindestens 1/3 der Frauen auftritt (Oosterhuis, 1964a u. 1997; Schwab und Leland, 1953). Den natürlichen Verlauf ohne Therapie mit Immunsuppressiva beschrieb Grob 1958: die meisten Frauen fühlen sich ein paar Tage bis zu zwei Wochen vor jeder Menstruation am schwächsten und gewöhnlich am kräftigsten während oder kurz nach der Menstruation (Grob, 1958). Viele Frauen mit fast kompletter Remission haben trotzdem noch vor bzw. in den ersten Tagen der Menstruation kurzdauernd und leicht ausgeprägt myasthene Symptome, die sie sonst nicht bemerken (Schumm, 1998). Auch bei der Multiplen Sklerose, ebenfalls einer Erkrankung mit Autoimmunogenese, liegen ähnliche Beobachtungen vor: so stellen 43 % der Frauen eine deutliche Verschlechterung kurz vor oder zu Beginn der Menstruation fest (Zorgdrager und De Keyser, 1997). Hierbei scheinen hormonelle Umstellungen bedeutsam zu sein, eventuell durch Progesteron bedingt (MGF, Western Pennsylvania, 1992). Die Gabe von Progesteron führte nach 3-5 Tagen zu einer deutlichen Verschlechterung der myasthenen Symptomatik bei Frauen (Frenkel und Ehrlich, 1964). Ein Übersichtsartikel von Jansson weist auf eine mögliche immun-modulatorische Wirkung von Östrogen bei Autoimmunerkrankungen hin (Jansson und Holmdal, 1998); ein älterer Artikel (Carbone et al., 1986) deutet auch auf Östrogen als mögliche Ursache für das vermehrte Vorkommen von Autoimmunerkrankungen bei Frauen hin. Östrogene haben sowohl immunsuppressive als auch immunstimulierende Wirkungen, während Progesteron mehr dazu neigt, das Immunsystem zu unterdrücken (Van Vollenhoven und McGuire, 1994). Bei Versuchen mit Ratten mit einer experimentell erzeugten Autoimmunerkrankung konnten hohe Gaben von Östradiol eine Hemmung, niedrige eine Weiterentwicklung der Erkrankung bewirken (Trooster et al., 1993). Ein möglicher Einfluß von Steroidhormonen auf die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wird diskutiert (Da Silva, 1995). Bei der MG wurde in den 50er Jahren bereits beobachtet, daß die Gabe von Kortikosteroiden die myasthenen Symptome zunächst dramatisch verschlechtern kann (siehe Kapitel 1.6); allerdings sind keine Fälle bekannt, bei denen eine MG durch diese Substanzen ausgelöst wurde. Eine Untersuchung des Effektes von Östrogen und Progesteron auf die Anzahl der AChR in Ratten mit induzierter MG zeigte, daß die Hormone keinen Einfluß darauf hatten (Van Kempen und Molenaar, 1992). Eine andere Erklärungsmöglichkeit könnte die zyklische Aktivitätsänderung der ACh-Esterase sein, die sich deutlich zu jenem Zeitpunkt des Menstruationszyklus vermindert, an dem die Verschlechterungen wieder aufhören (Vijayan et al., 1977). Diese Aktivitätsänderungen wurden durch eine TE gestoppt, was einen Hinweis auf die Kontrollfunktion des Thymus gibt.

Grundsätzlich kommen Autoimmunerkrankungen, so auch die MG, bei Frauen häufiger als bei Männern vor, wobei Geschlechtshormone eine noch nicht bekannte Rolle spielen könnten (Athreya et al., 1993; Chao, 1996; Jansson und Holmdahl, 1998). Auch bei verschiedenen Tiermodellen von Autoimmunerkrankungen findet sich ein deutlich höherer Prozentsatz bei weiblichen Tieren (Ahmed et al., 1985).

Die einzige Publikation, welche die Verschlechterung myasthener Symptome im Verlauf des Menstruationszyklus dokumentierte, erschien 1998 (Leker et al., 1998): von 42 Frauen mit generalisierter MG berichteten 28 (67 %) über Verschlechterungen 2-3 Tage vor Beginn der Menstruation, die bei 52 % bis zum 3. Tage der Menstruation andauerten. Die Verschlechterungen erwiesen sich als nicht abhängig von 1) der Therapie, 2) Streß und 3) Schmerzen (nicht-definierter Art) und anderen Symptomen des prämenstruellen Syndroms. Bei einigen Frauen wurden die Verschlechterungen durch temporäre Erhöhung der Cholinesterasehemmer etwas aufgefangen. Die AChR-Ak wurden bei jeder Patientin nur einmal bestimmt, so daß keine Aussage möglich ist, ob der Titer sich in der Verschlechterungsphase eventuell erhöht. 67 % der 24 seropositiven Patientinnen zeigten häufig Verschlechterungen, während drei (50 %) der sechs seronegativen Frauen Verschlechterungen hatten, was aber keine statistische Signifikanz besitzt. Die Erklärung der Verschlechterung bleibt offen, da außer hormonellen Faktoren auch die AChR-Ak eine Rolle spielen könnten. So vermutet Leker, daß Östradiol einen Effekt auf die Ak-Aktivität haben könnte – und spekuliert somit über ein Zusammenwirken von Hormon- und Immunsystem als mögliche Erklärung der Verschlechterungen.

Die Testung auf AChR-Ak im Serum stellt heute außer einer wichtigen Maßnahme zur Sicherung der Diagnose auch eine Möglichkeit zur Verlaufskontrolle der MG dar (Lindstrom, 1977). Eine Veränderung des individuellen AChR-Ak-Titers spiegelt bei ca. 90 % der seropositiven Patienten auch eine Änderung des klinischen Schweregrades wider. Ein Ak-Titeranstieg oder –Abfall geht zeitlich einer Verschlechterung oder Verbesserung voraus. Bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie besteht für den Arzt somit die Möglichkeit, rechtzeitig therapeutisch einzugreifen, um eine Verschlechterung noch abzufangen (Besinger et al., 1983; Fateh-Moghadam, 1986; Schalke, 1998a; Schumm, 1997).

Der am häufigsten verwendete Test ist der Alpha-Bungarotoxin-Bindungs-Radioimmunassay mit humanem AChR (Lindstrom, 1977). Bei 85-90 % der Patienten mit generalisierter MG findet sich ein positiver AChR-Ak-Befund. Bei den AChR-Ak handelt es sich um ein heterogenes Gemisch, das sich meist gegen verschiedene antigene Strukturen der in den extrazellulären Raum ragenden Teile der Alpha-Ketten richtet. Darunter sind pathogen wirkende (zerstörend, blockierend) und nicht pathogen wirkende Ak und auch solche, die sich offenbar funktionslos binden (Schalke, 1998a). Da das Ak-Spektrum bei jedem MG-Patienten unterschiedlich zusammengesetzt ist, korreliert die absolute Höhe des Ak-Titers auch nicht mit der Schwere der klinischen Symptomatik.

1.8 Problemstellung

Umfassende epidemiologische Untersuchungen, die sich auf ein großes Patientengut der relativ seltenen MG in Deutschland beziehen, liegen bislang nicht vor. Folgende Fragestellungen sind daher interessant, und die Ergebnisse sind mit denen anderer Länder zu vergleichen:

- Wie ist das Alter bei Manifestationsbeginn auf die Geschlechter verteilt ? Hierbei ist aufgrund des relativ großen Patientengutes von knapp 1400 Patienten eine Unterteilung in infantile, juvenile und adulte (Früh- und Spätmanifestation sowie Altersmyasthenie) möglich.
- Wie verteilen sich Alter und Geschlecht der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung ?
- Ist die geografische Verteilung der Erkrankten in Deutschland homogen, gibt es eventuell Gebiete, wo die MG besonders häufig vorkommt ?
- Wie häufig ist familiäre MG ?
- Wieviel Patienten lassen sich prozentual zu den MG-Untergruppen
1) Seropositive und seronegative MG, 2) MG mit und ohne Thymom, 3) Okuläre MG zählen, und gibt es besondere Kennzeichen innerhalb dieser Untergruppen ?
- Haben Arbeitsplatz und Wohngebiet einen Einfluß ?
- Welche Symptome liegen initial vor ?
- Auf welche Muskeln kann sich die myasthene Schwäche im Verlauf der Erkrankung ausbreiten ?
- Welche Verlaufsfaktoren spielen eine Rolle ?
- Welchen Verlauf nimmt die MG in den drei oben aufgeführten Untergruppen ?
- Welchen Einfluß hat die TE auf den Verlauf ?
- Welche Therapien werden bei den befragten Patienten verwendet und sind Auswirkungen auf den Verlauf erkennbar ? Welche Medikamente werden in welcher Dosierung eingenommen ?
- Zeigen Patienten nach Ausbruch der Erkrankung Veränderungen ihres bisherigen Verhaltens ?

Aus Zwischenergebnissen, welche die relativ häufig vorkommenden Verschlechterungen bei Frauen kurz vor der Menstruation betreffen, leiten sich weitere Fragestellungen ab:

- Sind die zunehmenden Schwächen im Verlauf des Menstruationszyklus meßbar und durch einheitliche Untersuchungsbedingungen quantifizierbar und vergleichbar - und somit gegen Symptome des wenig definierten prämenstruellen Syndroms abgrenzbar ?
- Wie verhalten sich die AChR-Ak-Titer innerhalb des Menstruationszyklus ?
- Sind Verschlechterungen und Verbesserungen durch Ak-Titer-Anstieg bzw. -Abfall begleitet ?
- Besteht eine Korrelation zwischen zunehmenden Muskelschwächen (zur deren Quantifizierung ist die Entwicklung eines dazu modifizierten MG-Scores notwendig) und der Höhe der AChR-Ak-Titer ?

2.1 Patienten und Methodik

2.1.1 Fragebögen und deren Auswertung

Beginnend 1989 wurden detaillierte Fragebögen (siehe Anhang Tab. A 2 auf Seite 141) in Deutschland an MG-Patienten verschickt bzw. verteilt. Als Verteiler fungierten die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V., Neurologische Kliniken und niedergelassene Neurologen. Die Fragebögen wurden von mir zentral erstellt und verschickt. In den letzten zwei Jahren schickte ich nochmals Fragebögen an diejenigen Patienten, die 1) thymektomiert wurden, 2) seronegativ sind oder 3) damals eine okuläre MG hatten, um noch längere Verlaufszeiträume beurteilen zu können. Auch Patienten aus Österreich und der deutschsprachigen Schweiz bearbeiteten Fragebögen; bei Fragestellungen bezüglich MG-Patienten aus Deutschland wurden diese ausgeschlossen.

Im Laufe der 10 Jahre wurden 9 288 Fragebögen verteilt und verschickt, von denen 1 904 an mich zurückkamen. Davon waren 1486 - also 78 % - sorgfältig ausgefüllt und bearbeitet. Für die Fragebögen wurden insgesamt rund 50 000 Fotokopien benötigt, wobei die Blätter alle zweimal gefaltet werden mußten, um in die 9 288 Briefumschläge zu passen. 1991 begann ich mit der Eingabe erster Datensätze (damalige Software Dbase III Plus von Ashton Tate). Inzwischen mußten die Daten auf einen leistungsfähigeren PC (Intel Pentium II 266 MHz / 64 MB RAM / 4,3 GB Festplatte) transferiert werden. Die Eingabe der Daten erfolgte nun in die Software MS Access im Rahmen von MS Office 97, wobei allerdings die in Dbase III Plus geschriebenen Auswertungsprogramme nicht mehr übernommen werden konnten. Sämtliche abfragbare Daten wurden in zwei großen Stammdateien, die miteinander über einen Index verknüpfbar sind, anonym gespeichert. Die beiden Stammdateien besitzen einen Umfang von 1,33 MB, die Auswertungs-Abfragen nehmen einen Speicherplatz von ca. 11 MB ein. Auf diese Weise habe ich eine bereits sehr große Datenbank über etwa ¼ der deutschen Myasthenie-Patienten aufgebaut, die ich weiterführen und ausbauen werde. Zur grafischen Darstellung wurden die Daten nach MS Excel exportiert und damit die notwendigen Diagramme hergestellt und in MS Word 97 eingebunden.

Knapp 5 % der Fragebögen wurden anonym beantwortet; in diesen Fällen war es nicht möglich, Rückfragen bei nicht ausgefüllten oder nicht angekreuzten Fragen zu stellen.

2.1.2 Auswahl des Patientengutes

Zur Auswertung wurden nur Patienten herangezogen, die an "autoimmuner, erworbener Myasthenie" (Myasthenia gravis oder MG) leiden. Aussortiert wurden:

- 1) alle Patienten mit nicht eindeutiger oder zweifelhafter Diagnose (37 Fragebögen),
- 2) alle Patienten ohne genügende, für eine Auswertung ausreichende Informationen (418 Fragebögen)
- 3) alle Patienten mit in bezug auf die Symptomatik verwandten Erkrankungen wie LEMS (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome / 10 Fragebögen) und kongenitale myasthene Syndrome (6 Fragebögen).

Somit blieben von den 1486 Fragebögen noch 1439 auswertbare übrig. Bei Fragen bezüglich MG-Patienten in Deutschland wurden weitere Fragebögen (zumeist aus Österreich und der Schweiz) ausgeschlossen, so daß schließlich 1383 Fragebögen von 894 weiblichen und 545 männlichen deutschen Patienten zur Auswertung zur Verfügung standen.

Bei der Untersuchung des Erfolges einer TE wurden die wenigen Fälle mit Postthymektomie-Syndrom (11 Patienten) nicht berücksichtigt.

Wie international üblich wurden als okuläre Myasthenien diejenigen Patienten betrachtet, die mindestens drei Jahre lang nur okuläre Symptome aufwiesen.

2.1.3 Geografische Verteilung

Für den Vergleich des Patientengutes aus Ostdeutschland, dem Gebiet der früheren DDR, mit dem von Westdeutschland wurden Fragebögen, die bis Anfang Oktober 1990 eingingen, verwendet. Die Daten zur Bevölkerungsentwicklung in Deutschland stammen aus der Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Daten des Gesundheitswesens, August 1997, Band 91, Nomos-Verlag Baden-Baden, Seite 17, 20, 21), und mit Hilfe der Postleitzahlen konnte die Anzahl der MG-Patienten pro Bundesland zur Gesamteinwohnerzahl des Bundeslandes (Stand 31.12.1997) ins Verhältnis gesetzt werden.

2.1.4 Klassifikation

2.1.4.1 Klassifikation des Schweregrades zum Zeitpunkt der Befragung

Zur Einordnung des Schweregrades der Erkrankung verwendete ich als Grundlage die Klassifikation nach Oosterhuis (Oosterhuis, 1997). Diese „Global Clinical Classification of Myasthenic Severity“ bedeutet bei einer höheren Klasse auch eine schwerere Krankheitsausprägung und erfaßt am besten die Alltagssituation des Patienten. Selbstverständlich ist diese Klassifikation von der subjektiven Einschätzung und anamnestischen Angaben des Patienten abhängig.

Zur weiteren Differenzierung modifizierte ich den Score, in dem ich die Klassen 0, 1 und 2 jeweils nochmals unterteilte, wodurch eine differenziertere Unterteilung möglich wird (Tab. 2 auf Seite 21). Die Klassenzuordnung erfolgte aus den Angaben des Patienten im Fragebogen (Tab. A 2 auf Seite 141) bei „Befinden“ und „Symptome“, jeweils zum Zeitpunkt der Befragung, und „Medikamente“ (die zum Zeitpunkt der Befragung genommen wurden). Aus der nachfolgend ersichtlichen Kombination der drei Parameter ergibt sich die Einordnung.

Symptome:

Keine
Geringfügige, z.T. nur zeitweise auftretend
Leichte
Mittelschwere
Schwere

Befinden

Gut
Zufriedenstellend
Schlecht

Tab. 2 KLASSEIFIKATION DES SCHWEREGRADES DER MYASTHENIE

Klasse 0 Keinerlei Beschwerden, keine Symptome - auch nach Anstrengungen/Belastungen:

- 0a Remission :** Keine Symptome oder Beschwerden für mindestens ein Jahr, der Patient nimmt keine Medikamente
Befinden = „Gut“ + Symptome = „Keine“ + „Keine Medikamente“
- 0b Pharmakologische Remission:** wie 0a, Patient nimmt Medikamente
Befinden = „Gut“ + Symptome = „Keine“ + „Medikamente“
-

Klasse 1 Geringgradige Beschwerden/Symptome; keine Behinderung.

Der Patient weiß, daß er an Myasthenie leidet, für Familienmitglieder oder Außenstehende ist dies aber nicht erkennbar. Ein erfahrener Arzt kann durch geeignete Untersuchungen geringgradige Symptome feststellen, z.B. ist das Armvorhalten nicht länger als drei Minuten möglich etc. Möglicherweise hat der Patient Beschwerden wie „schwere Lider“ oder Doppelbilder bei Ermüdung und ist nicht in der Lage, körperlich schwere Arbeiten zu verrichten.

- 1a** Patient nimmt keine Medikamente
Befinden = „Gut“ + Symptome = „Geringfügige“ + „Keine Medikamente“
- 1b** Patient nimmt Medikamente
Befinden = „Gut“ + Symptome = „Geringfügig“ + „Medikamente“
-

Klasse 2 Leichte Behinderung, deutliche Symptome nach Anstrengung.

Der Patient ist im täglichen Leben etwas eingeschränkt, z.B. kann er maximal ½ Stunde gehen, kann keine schweren Lasten heben, hat ab und zu Doppelbilder, vielleicht hängt manchmal abends ein Augenlid leicht, z.B. bemerkt er geringe Schwächen bei längerem Kauen oder Sprechen. Familienmitglieder erkennen die Symptome, Außenstehende (einschließlich unerfahrene Ärzte) nicht. Die Schwächen sind durch geeignete Untersuchungen deutlich festzustellen.

- 2a** Patient nimmt keine Medikamente
Befinden = „Gut“ oder „Zufriedenstellend“ + Symptome = „Leichte“ + „Keine Medikamente“
- 2b** Patient nimmt Medikamente
Befinden = „Gut“ oder „Zufriedenstellend“ + Symptome = „Leichte“ + „Medikamente“
-

Klasse 3 Mäßige Behinderung, deutliche Symptome auch in Ruhe.

Der Patient ist in seinen häuslichen Aktivitäten eingeschränkt, kann z.B. Hilfe beim Ankleiden oder Essen (zerkleinerte Kost) benötigen. Es können z.B. deutliche Kau- und Schluckschwächen vorliegen; ebenso undeutliche Sprache, eingeschränkte Mimik, eingeschränkte Fähigkeit, den Kopf zu halten, eingeschränkter Hustenstoß und Doppelbilder/hängende Lider. Die Symptome der Myasthenie sind für Außenstehende erkennbar.

Befinden = „Befriedigend“ oder „Schlecht“ + Symptome = „Mittelschwere“

Klasse 4 Schwere Behinderungen/Symptome.

Bei häuslichen Aktivitäten benötigt der Patient ständig Hilfe, viele Symptome sind vor allem im Kopfbereich (z.B. Kauen, Schlucken, Sprechen, Kopfhalten, Mimik, Augenmuskeln) deutlich ausgeprägt. So kann z.B. passierte Kost erforderlich sein, und die Atmung ist vermindert; der Patient kann schon bei leichten Anstrengungen in Atemnot kommen.

Befinden = „Schlecht“ + Symptome = „Schwere“

Klasse 5 Sehr schwere Symptome.

Fehlender Hustenstoß, künstliche Beatmung erforderlich, Magensonde.

2.1.4.2 Thymektomie-Erfolg: Klassifikation des Verlaufs

Zur Beurteilung des Erfolges einer TE wurde das Befinden zu folgenden Zeitabständen nach erfolgter TE erfragt:

- 1) Gleich nach der TE (bis zu drei Wochen danach)
- 2) 1 Jahr bis 8 Jahre nach der TE
- 3) > 8 Jahre nach der TE

Das Befinden zum jeweils befragten Zeitpunkt wurde in folgende Gruppen unterteilt:

- 1) Beschwerden fast oder völlig verschwunden
- 2) Deutliche Besserung
- 3) Leichte Besserung, z.B. nur bestimmte Symptome verbessert
- 4) Unverändert
- 5) Schlechter

Das momentane Befinden wurde in die gleichen fünf Gruppen wie oben klassifiziert und sollte für mindestens $\frac{1}{2}$ Jahr unverändert sein. Es konnte dann auch mit dem momentanen Schweregrad nach Tab. 2 verglichen werden.

2.1.4.3 Klassifikation des Verlaufs zu Anfang der MG

Hierzu wurde der Verlauf zu Beginn der Erkrankung (die ersten Wochen bis maximal sechs Monate) folgendermaßen klassifiziert:

- 1) Symptome änderten sich kaum
- 2) Symptome wurden etwas schlechter
- 3) Symptome wurden zunehmend schlechter
- 4) Symptome wurden dramatisch schlechter
- 5) Wechselnder Verlauf

2.1.5 Verteilung der myasthenen Muskelschwäche

Bei initialen Symptomen, momentanen Symptomen und der Reihenfolge dazukommender Symptome wurde die Klassifikation von Kapitel 1.4.1 als Grundlage verwendet, ebenso bei den Symptomen, die sich nach der TE nicht besserten.

2.1.6 Therapie

Bei der Auswertung habe ich die Patienten in Bezug auf ihre Pharmakotherapie in folgende Gruppen untergliedert:

- 1) Keine Medikamente
- 2) Nur symptomatische Medikamente (Cholinesterasehemmer wie vor allem Mestinon®)
- 3) Immunsuppressive Monotherapie mit Kortikosteroiden
- 4) Immunsuppressive Monotherapie mit Azathioprin
- 5) Immunsuppressive Monotherapie mit Cyclosporin
- 6) Immunsuppressive Monotherapie mit anderen Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)
- 7) Immunsuppressive Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden + Cholinesterasehemmern
- 8) Immunsuppressive Kombinationstherapie mit Azathioprin + Cholinesterasehemmern
- 9) Immunsuppressive Kombinationstherapie Cyclosporin A + Cholinesterasehemmern
- 10) Immunsuppressive Kombinationstherapie Kortikosteroiden + Azathioprin + Cholinesterasehemmern
- 11) Immunsuppressive Kombinationstherapie + Cholinesterasehemmern + anderen Substanzen.

Zusammenfassend wurden 1) als „keine“, 2) als „Sy“ und 3) – 11) als „IS“ bzw. „IS und IS + Sy“ bezeichnet und in den Diagrammen zum besseren Vergleich immer mit den gleichen Farben dargestellt (siehe auch Seite 125).

2.1.7 Verhaltensänderungen

Als Grundlage zur Auswertung wurde das Freiburger Persönlichkeitsinventar (Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1, 6., ergänzte Auflage 1994, Tab. A.3 auf Seite 147) verwendet, das verkürzt und vereinfacht wurde. Eine statistische Auswertung der Antworten war nicht sinnvoll, da die Angaben der Verhaltensänderungen sowohl vom Patienten selbst als auch von Angehörigen stammten. Bei den Angaben handelt es sich um eine ungefähre Beschreibung der Selbsteinschätzung bzw. der Einschätzung der Angehörigen zum Zeitpunkt der Befragung und im Vergleich zur Zeit vor Krankheitsausbruch, wobei auch z.B. die Einschätzung, ob ein Patient im psychiatrischen Sinn depressiv ist oder nicht, schwierig ist. Jeder Patient gab mindestens eine seiner Meinung nach erfolgte Änderung seines Verhaltens, manche bis zu drei verschiedene Änderungen an.

2.1.8 Statistik

In den meisten Fällen wurden die Ergebnisse mit einer rein beschreibenden Statistik kommentiert und gedeutet. Nur in wenigen sinnvollen Fällen wurde die Signifikanz mit dem CHI-Quadrat-Test geprüft ($p > 0,05$ nicht signifikant). Bei den Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf-Untersuchungen im Verlauf des Menstruationszyklus (Kapitel 2.2) war nur eine kasuistische Beschreibung bei 17 Frauen mit seropositiver und drei Frauen mit seronegativer MG möglich.

2.2 Menstruationszyklus und AChR-Ak

2.2.1 Auswahl des Patientengutes und Planung der Tests und Proben

Aus den beantworteten Fragebögen wählte ich 122 Frauen aus, die angaben, während ihres Menstruationszyklus Verschlechterungen der myasthenen Symptomatik zu verspüren. Davon erklärten sich schließlich 20 bereit, an der Studie teilzunehmen.

Diese erhielten ein ausführliches Informationsset bestehend aus:

- 1) Mehreren dreiteiligen Scoreblättern (Tab. 3, Seite 27) – je nach geplanter Probenanzahl.
- 2) Einem Beispielblatt mit einem willkürlich zusammengestellten Score mit ein paar Erläuterungen.
- 3) Etiketten für die Blutserumröhrchen und einem frankierten Rückumschlag.
- 4) Einem neuen Fragebogen zum Verlauf der Myasthenie (Tab. A 2 auf Seite 141).
- 5) Einem Blatt zur Klassifikation des Schweregrades der Myasthenie, entsprechend Tab. 2 auf Seite 21.
- 6) Einem Übersichtsblatt zur Kontrolle der Daten der Blutabnahmen/Scores (Tab. A 1 auf Seite 140).

Zusätzlich wurde eine genaue Erläuterung der Vorgehensweise beigelegt, wobei auf folgende Punkte insbesondere hingewiesen wurde:

- Die Belastungstests für den Score sollen immer zur gleichen Zeit durchgeführt werden, vor allem auch immer im gleichen Zeitabstand (drei Stunden) zur letzten Einnahme von Mestinon® bzw. Kalymin® ! Eventuell Test mit Hilfe des Ehepartners durchführen.
- Es müssen genau so viele dreiteilige Scoreblätter ausgefüllt werden wie Ihnen Blutproben entnommen wurden !
- Es muß darauf geachtet werden, daß **Blutserum** benötigt wird, d.h. die Arzthelferin muß das Blut **zentrifugieren**, um das Serum von den Blutzellen zu trennen. Ein Röhrchen mit 2-3 ml Blut aus einer Vene ist ausreichend: bitte mit Namen und Datum beschriften.
- Die Blutprobe muß bis zur Abholung gleich bei mindestens **-18 °C eingefroren** werden: dazu eignet sich jede **Tiefkühltruhe**. So hält sich die Probe wochenlang.

Die Cholinesterasehemmer Mestinon® bzw. Kalymin® sind die symptomatisch wirkenden Medikamente, welche von MG-Patienten weitaus am häufigsten genommen werden. Sie beginnen ½ bis 1 Stunde nach Einnahme zu wirken und haben eine Wirkungsdauer von 3 ½ bis 4 Stunden. Um vergleichbare Werte der Muskelbelastungstests zu erhalten, ist daher der gleiche Zeitabstand zur letzten Einnahme von Wichtigkeit.

2.2.2 Belastungstests (Score-Ermittlung) zur Messung der momentanen Muskelschwäche

Zur selbständigen Prüfung der Schwäche einzelner Muskelgruppen durch die Patientinnen habe ich einen Score entworfen, der folgende Bedingungen erfüllen muß:

- 1) Eine möglichst genaue Erfassung der Muskelschwächen und
- 2) eine relativ einfache Handhabung und Durchführung für die Patientinnen.

Als Grundlage nahm ich den am weitesten verbreiteten Score von Besinger und Toyka, der ursprünglich von Besinger entwickelt wurde und von Toyka mit den Items zur Erfassung der okulären Symptome erweitert wurde (Besinger et al., 1981 und 1983). Die Werteskala des Schweregrades dieses Scores wird in vier Gruppen unterteilt; eine ähnliche Unterteilung in fünf Gruppen wurde von Schumm vorgeschlagen (Schumm 1982): Die Punktwerte bei vier Gruppen sind: 0 = normal / 1 = mild / 2 = mäßig / 3 = stark), und der Gesamtscore ergibt sich aus Addition der Punktwerte der einzelnen Items, dividiert durch deren Anzahl. Bei generalisierter MG werden die okulären Parameter nicht berücksichtigt.

Um die Empfindlichkeit des Scores zu erhöhen, habe ich folgende Modifizierungen vorgenommen:

- 1) Unterteilung der Werteskala des Schweregrades in **fünf** Gruppen:
Punktwerte:
 0 = Normal, ohne Symptome
 1 = Gering
 2 = Mäßig
 3 = Deutlich
 4 = Stark
- 2) Verwendung eines reduzierten Scores: Es wurden nur die Items mit geringer bis starker Ausprägung gewertet und durch deren Anzahl dividiert. Dadurch werden Veränderungen der Muskelschwäche deutlicher und verlässlicher erkennbar.

Die Durchführung des Scores dauert 30-40 Minuten. Eine höhere Punktzahl bedeutet größere Schwäche der Muskulatur.

Zur Prüfung der mimischen Muskulatur habe ich ein spezielles Poster entwickelt, welches auch in Neurologischen Kliniken verwendet wird (Abb. 1 auf Seite 26). Mit Hilfe der dargestellten Muskeltests kann der Patient vor dem Spiegel die Funktion der mimischen Muskeln differenziert prüfen.

In die drei Blätter zur Score-Bestimmung notierten die Patientinnen die Ergebnisse ihrer Belastungstests (Tab. 3 auf Seite 27), die am gleichen Tage wie die Serumabnahmen zur Ak-Bestimmung erfolgten.

Drei der 20 Frauen hatten laut ihrer Aussage eine seronegative MG. Auch in diesen Fällen wurden die AChR-Ak bestimmt, um zu prüfen, ob die Bestimmungsmethode der Firma IBL eventuell eine größere Differenzierung erlaubt. Bei den Patientinnen P 3 (seronegativ) und P 12 konnten die Ak nicht bestimmt werden, da Vollblut abgegeben wurde. Ebenso wurden zum

Vergleichen die Ak von Patientin P 9 bestimmt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung in Remission war und somit keine Symptome zeigte (Score = 0).

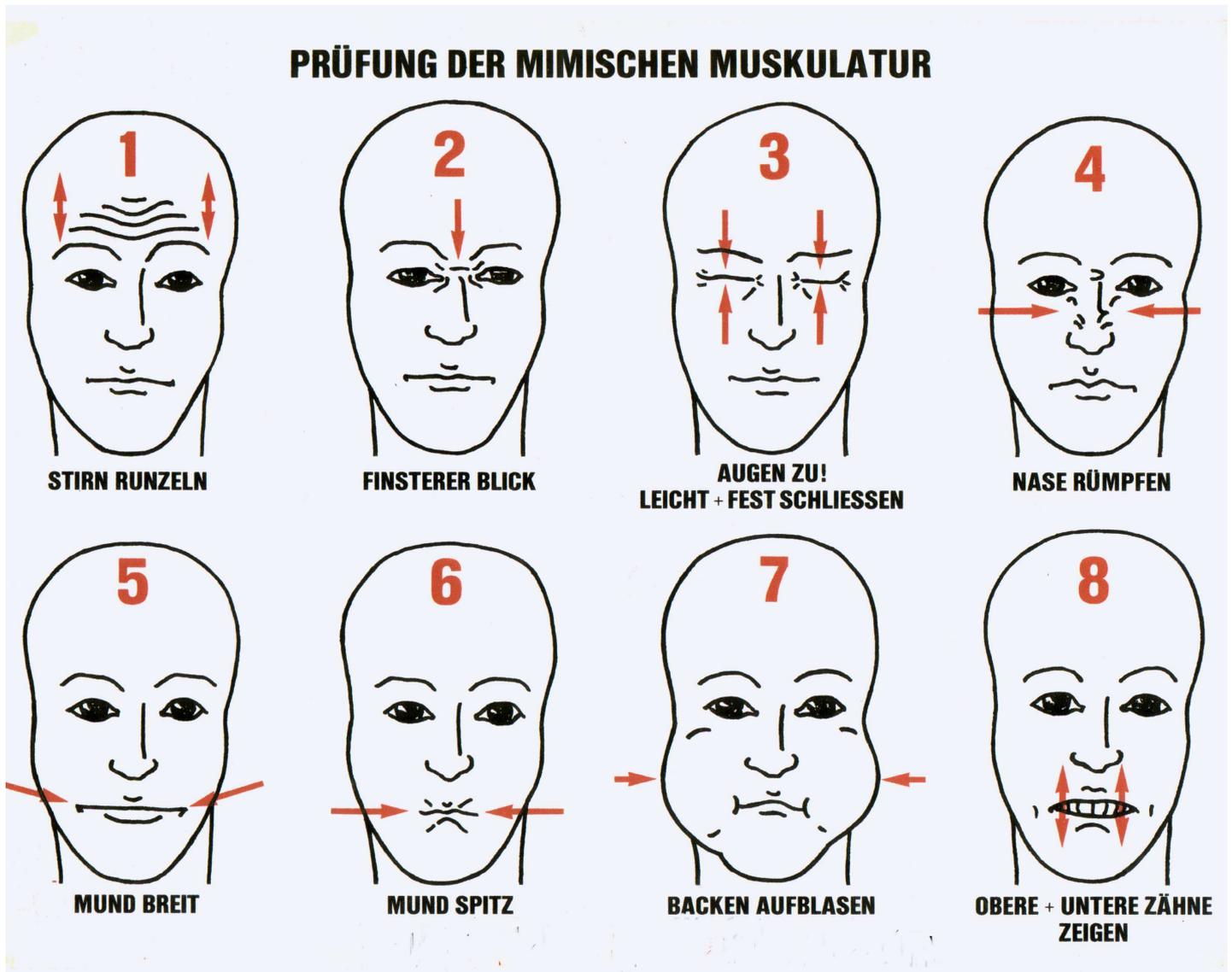


Abb. 1 Prüfung der mimischen Muskulatur

Tab. 3 SCORE ZUR ERFASSUNG DER MUSKELSCHWÄCHE BEI MG

Damit die Werte vergleichbar sind, beachten Sie bitte folgendes: Führen Sie die Prüfungen der Muskelschwäche *immer zur gleichen Tageszeit* und am Ende der Wirkperiode des Mestinons®, also etwa *drei Stunden nach Einnahme der letzten Mestinon®-Dosis* durch. Bitte lassen Sie sich nach Möglichkeit Zeit und verwenden Sie zur Zeitmessung z.B. eine Uhr mit Sekundenzeiger.

Ausprägung der Schwäche Scorewert-Skala	Ohne Symptome 0	Gering 1	Mäßig 2	Deutlich 3	Stark 4
--	--------------------	-------------	------------	---------------	------------

1. Armvorhalten: Strecken Sie den *schwächeren* Arm im Stehen um 90° nach vorne. Notieren Sie, nach wieviel Sekunden Ihnen der Arm so schwer wird, daß Sie ihn nicht mehr halten können. Falls Sie Probleme beim Stehen haben: Sie können die Messung auch im Sitzen durchführen, müssen aber darauf achten, daß Sie sich nicht am Rücken anlehnen.

über 180 Sekunden (3 Minuten)	90 - 180 Sekunden (1,5 - 3 Minuten)	30 - 90 Sekunden	10 - 30 Sekunden	0 - 10 Sekunden
----------------------------------	--	------------------	------------------	-----------------

2. Beinvorhalten: Legen Sie sich auf den Rücken und heben Sie das *schwächere* Bein um ca. 45° von der Unterlage gestreckt an (machen Sie den Test nicht, wenn Sie dabei Schmerzen empfinden wie z.B. durch Bandscheibenprobleme o.ä.).

über 120 Sekunden (2 Minuten)	60 - 120 Sekunden	30 - 60 Sekunden	10 - 30 Sekunden	0 - 10 Sekunden
----------------------------------	-------------------	------------------	------------------	-----------------



3. Kopfhalten: (Rückenlage) :
Legen Sie sich flach auf den Rücken, ohne ein

über 120 Sekunden	60- 120 Sekunden	30 - 60 Sekunden	10 - 30 Sekunden	0 - 10 Sekunden
-------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------



Kissen unter dem Kopf. Heben Sie nun den Kopf um ca. 45° an, schauen Sie in Richtung Ihrer Zehen.

4. Kopfhalten (Bauchlage) :
Legen Sie sich auf den Bauch, die Arme nach unten parallel zum Rumpf gelegt. Heben Sie nun den Kopf um ca. 45° an.

über 120 Sekunden	60 - 120 Sekunden	30 - 60 Sekunden	10 - 30 Sekunden	0 - 10 Sekunden
-------------------	-------------------	------------------	------------------	-----------------

Ausprägung der Schwäche Scorewert-Skala	Ohne Symptome 0	Gering 1	Mäßig 2	Deutlich 3	Stark 4
5. Treppensteigen: Steigen Sie 10 Standard- Treppenstufen (ca. 17-20 cm Abstand von Stufe zu Stufe) in normalem Tempo hinauf, ohne sich dabei mit den Händen an Wand oder Geländer abzustützen und stoppen Sie die benötigte Zeit	Ca. 6 Sekunden	6 – 10 Sekunden	10 – 15 Sekunden	15 – 30 Sekunden	Nicht möglich
6. Kauen:	Nicht Beeinträchtigt, normal	Geringfügige Störung nur bei längerem Essen	Leichte Störung, sofort bemerkbar, schnelle Ermüdung beim Kauen	Deutliche Störung, wenig Kaukraft, zerkleinerte Kost	Schwerste Beeinträchtigung, hängende Unterkiefer, Magensonde
7. Schlucken:	Nicht beeinträchtigt, normal	Oft gelegentlich auftretende Schluckstörungen, z.B. abends	Sofort auftretende leichte Schluckstörungen, Ermüdung bei Essen u. Trinken	Deutliche Schluckstörungen, häufiges Verschlucken	Schwerste Beeinträchtigung, Magensonde
8. Sprache:	Nicht beeinträchtigt	Geringfügige Störungen, z.B. nach längerem Reden oder Vorlesen	Sofort auftretende leichte Störungen der Artikulation, z.B. bei s, tz-, l- Lauten o.ä.	Deutliche Sprachstörungen, verwaschene, nasale Sprache	Kaum verständliche Sprache
9. Gesichtsmuskeln: Beobachten Sie bitte Ihre Mimik vor dem Spiegel !					
9.1 Längeres Lachen, Nase rümpfen, Pfeifen, Zähne zeigen, Backen aufblasen	Keinerlei Beeinträchtigung	Geringe Störung, z.B. bei längerem Lachen Schwächen der Mimik	Sofort auftretende leichte Schwäche der Mimik	Mimik sofort deutlich eingeschränkt, z.B. Pfeifen, Backen-Aufblasen kaum möglich	Kein mimischer Ausdruck
9.2 a) Runzeln Sie kräftig Ihre Stirn b) Kneifen Sie die Augen fest Zusammen (Hilfe eines Partners !)	Keinerlei Beeinträchtigung	Geringe Schwäche bei längerem Runzeln und/oder Zukneifen	Gleich auftretende leichte Schwäche beim Runzeln und/oder Zukneifen: Lid schließt nicht ganz	Sofort deutliche Schwäche, kein kompletter Schluß des Lides	Runzeln der Stirn nicht möglich, kein Lidschluß möglich

Ausprägung der Schwäche Scorewert-Skala	Ohne Symptome 0	Gering 1	Mäßig 2	Deutlich 3	Stark 4
<p>10. Okuläre Symptome (Augenmuskeln)</p> <p>Bitte beobachten Sie sich vor dem Spiegel:</p> <p>10.1 Doppelbilder: Testen Sie bitte folgende drei Blickrichtungen:</p> <p>a) Schauen Sie normal geradeaus b) Drehen Sie die Augen seitlich Nach rechts und links c) Schauen Sie nach oben (den Kopf Dabei gerade halten)</p> <p><i>Warten Sie jeweils ca. 20 Sekunden, um zu entscheiden, ob Doppelbilder auftreten !</i></p>	Keine Doppelbilder	Leichte Doppelbilder in bis zu zwei Blickrichtungen	Doppelbilder in bis zu drei Blickrichtungen, schon spontan auftretend	Fast immer Doppelbilder schon spontan	Dauernd starke Doppelbilder
<p>10.2 Lidheberschwäche (Hängende/s Oberlid/er)</p> <p>Beobachten Sie sich bitte vor dem Spiegel, wie sich Ihr(e) Lid(er) bei anhaltendem Blick nach oben verhalten – den Kopf dabei bitte gerade halten !</p>	Keinerlei Lidschwäche nach 1 Minute zu erkennen	Nach 30-60 Sekunden hängende(s) Lid(er)	Nach bis zu 30 Sekunden hängend(s) Lid(er)	Schon spontan leichtes Hängen des Lides/der Lider, nimmt bei Blick nach oben deutlich zu, Pupille kann bedeckt werden	Schon spontan stark hängende(s) Lid(er), Pupillen oft bedeckt, Auge(n) z.T. zu

Wichtig:

Füllen Sie dieses Scoreblatt (= 3 Blätter) immer an dem Tage aus, an dem eine Blutprobe zur Antikörperbestimmung entnommen wurde. Es muß jeder Antikörperbestimmung der entsprechende Score des gleichen Tages zugeordnet werden- Sie benötigen also genauso viele dreiteilige Scoreblätter wie Blutproben bei Ihnen entnommen werden. Kreuzen Sie bitte jeweils den für Sie zutreffenden Scorewert an. Zur Berechnung werden die Scorepunkte der einzelnen Tests, die sich geändert haben, addiert und durch die Zahl der Tests dividiert = Scorezahl.

2.2.3 Abnahme der Serumproben

Die Patientinnen ließen sich im Labor ihres Hausarztes die Blutproben abnehmen, und diese wurden nach Zentrifugation sofort tiefgefroren (Tiefkühltruhe bei mindestens -18 °C). Ein Mitarbeiter der Firma IBL holte die Proben ab und transportierte sie in einem speziellen Tiefkühlgefäß in das Labor der Firma nach Hamburg, wo sie bis zur Bestimmung tiefgekühlt blieben.

2.2.4 Bestimmung der AChR-Ak

Zur Bestimmung wurde ein ^{125}I -Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper Assay (Firma IBL Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie, Hamburg, Kat-Nr. RE 210 23/21), der eine quantitative Bestimmung der Ak gegen humanen AChR im Serum erlaubt, verwendet. Die Bestimmungen wurden im Labor der Firma IBL in Hamburg, Flughafenstr. 52 A, nach der Arbeitsanleitung der Firma (IBL, 1996) im Sommer 1998 durchgeführt.

Testprinzip:

Die Rezeptoren sind mit ^{125}I -Alpha-Bungarotoxin, einem Schlangengift, welches hochspezifisch und fast irreversibel an den Rezeptor bindet, radioaktiv markiert. Bei der Inkubation mit Patientenserum binden sich die AChR-Auto-Ak an die markierten Rezeptoren. Die gebildeten Immunkomplexe werden mit einem zugegebenen Anti-Human-IgG-Antiserum präzipitiert. Der Überstand wird durch Waschen entfernt. Die im Präzipitat vorhandene Radioaktivität wird im Gamma-Counter gemessen. Die Quantifizierung erfolgt anhand einer Standardkurve.

Testdurchführung:

An Geräten wurden benötigt:

Polystyrol-Rundboden-Röhrchen, Pipetten (20 - 1000 μl), Ultrazentrifuge mit Kühlung, Vortex-Mischer, Gamma-Counter (Multi-Crystal Counter LB 2104 Laboratorium Prof. Dr. Berthold, Wildbad, Calmbacher Str. 22), Einmal-Schutzhandschuhe, Stoppuhr. Der Gamma-Counter berechnet Mittelwerte der Proben, Standardkurve und Probenkonzentrationen automatisch (Software Berthold, LB 2104 V-3.8.0, IRMA-Programm).

- 1) Erwärmen des markierten Rezeptors auf Raumtemperatur. Der Rezeptor wird von der Firma IBL Hamburg selbst hergestellt und bei $2-8\text{ °C}$ als Lyophilisat gelagert. Nach Auflösung (Rekonstitution) ist er für maximal 14 Tage bei $2-8\text{ °C}$ haltbar, für >14 Tage nur bei -20 °C .
- 2) Homogenisierter Rezeptor aus humanem Extremitäten- Amputatmuskel, der mit ^{125}I -Alpha-Bungarotoxin markiert ist, wird in einem Fläschchen in 3,6 ml Puffer gelöst und leicht geschwenkt, bis sich eine homogene, leicht trübe Lösung gebildet hat.

Puffer: 13 mM Phosphatpuffer mit pH 7,1 + 0,5 % Triton X-100 (Sigma, München) + 0,05 % NaN_3 + 100 μM Pefabloc SC (Merck, Darmstadt).

- 3) In Rundbodenröhrchen werden je 20 μl in Doppelbestimmung pipettiert:
- Unverdünnte Kontrollen mit AChR-Ak in den Konzentrationen 0 / 0,2 / 0,5 / 1,2 / 3,0 und 8,0 nmol/l.
 - Mit Standard A (Humanserum) verdünnte Patientinnenproben: Die Verdünnung hängt vom ungefähr zu erwartenden Ak-Gehalt früher durchgeführter Bestimmungen ab. Ist der Bereich der Ak-Konzentration unbekannt, werden die Proben 1 : 10 und 1 : 100 verdünnt.
- 4) Zu jedem Röhrchen werden 100 μl ^{125}I -Acetylcholin-Rezeptor pipettiert und gemischt; zusätzlich werden in zwei weitere Röhrchen für die Totalaktivität (T) ebenfalls 100 μl ^{125}I -Acetylcholin-Rezeptor gegeben.
- 5) Die Röhrchen (außer T) werden für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
- 6) Danach wird zu jedem Röhrchen (außer T) 200 μl Anti-Human-IgG-Antiserum pipettiert und gemischt, darauf für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
- Anti-Human-IgG: Scantibodies Laboratories / Scantec, CA, USA; 4 : 1 verdünnt mit PBS + 0,1 % NaN_3 .
- 7) Anschließend wird in jedes Röhrchen (außer T) 1 ml Waschlösung gegeben. Die Waschlösung besteht aus PBS (Phosphate-Buffered Saline) mit 0,01 % Triton X-100, mit folgenden Salzen pro Liter H_2O und wird mit 0,1 M HCl (aq) auf pH 7,5 eingestellt:
- 8,0 g NaCl
0,2 g KCl
0,2 g KH_2PO_4
1,2 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
- 8) Danach werden die Röhrchen 15 Minuten in einer gekühlten Ultrazentrifuge bei 4500 x g zentrifugiert.
- 9) Der Rückstand wird aus den Röhrchen dekantiert (außer T).
- 10) Zu jedem Röhrchen (außer T) wird nochmals 1 ml Waschlösung gegeben. Anschließend wird der Niederschlag mit Hilfe eines Vortex-Mischers mindestens 20 Sekunden lang resuspendiert.
- 11) Danach werden die Röhrchen nochmals 15 Minuten wie bei 8) zentrifugiert.
- 12) Der Überstand wird aus den Röhrchen dekantiert (außer T).
- 13) Die Röhrchen werden im Gamma-Counter eine Minute gemessen.

Testauswertung:

Für alle Doppelbestimmungen werden die Mittelwerte berechnet. Aus den Mittelwerten der cpm (counts per minute) – Werte berechnen sich die % B/T für jede Kontrolle nach

$$\% \text{ B/T} = \text{Mittelwert des cpm} \times 100 / \text{Totalaktivität T}$$

B = Radioaktivität in der gebundenen Fraktion

T = Totalaktivität

Aus den % B/T- Werten (Ordinate) und Konzentrationen der Kontrollen in nmol (Abszisse) ergibt sich die Standardkurve, aus der die AChR-Ak der Patientinnenproben direkt abgelesen werden können.

Jedes Patientenserum zeigt beim Verdünnen mit Normalserum einen linearen Bereich, innerhalb dessen die Bestimmung der AChR-Ak sinnvoll ist, denn nur hier ist die im Präzipitat gemessene Radioaktivität der AChR-Ak-Konzentration im Serum direkt proportional. Je höher die Konzentration der Ak in den Proben, desto eher erreicht man einen nicht linearen Plateau-Bereich. Da diese Bereiche von Patientenserum zu Patientenserum unterschiedlich sind, muß der lineare Bereich für jedes positive Serum durch verschiedene Verdünnungen ausgetestet werden. Nach bisherigen Erfahrungen ist der Bereich bis ca. 1,5 nmol/l linear (Literaturangabe Arbeitsanleitung IBL).

Da die absolute Höhe des AChR-Ak nichts über den tatsächlichen Schweregrad der MG aussagt, wohl aber die relative Veränderung gegenüber dem Vorwert, ist z.B. die Aussage „60 % Antikörpertiteranstieg gegenüber der Voruntersuchung“ aussagekräftiger als „Anstieg um 12 nmol/l“.

Der AChR-Ak-Titer ist wie folgt zu bewerten:

- Werte zwischen 0,25 und 0,4 nmol/l gelten als grenzwertige Titer
- Werte >0,4 nmol/l sind eindeutig positiv.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Insgesamt konnten 1439 Fragebögen ausgewertet werden, die von 894 Patientinnen (62,1 %) und 545 Patienten (37,9 %) stammten, was einem Durchschnittsverhältnis der Geschlechter von $m : w = 1 : 1,64$ entspricht. Zum Zeitpunkt der Befragung lebten 1383 der Patienten in Deutschland, darunter 526 Patienten (38 %) und 857 Patientinnen (62 %) mit dem Geschlechterverhältnis von $m : w = 1 : 1,63$.

3.1.1 Krankheitsdauer und Geschlechterverteilung

Eine Übersicht über die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Befragung mit Geschlechterverteilung gibt Tab. 4, woraus ersichtlich ist, daß relativ viele Erkrankte (134 männliche und 388 weibliche) ihre Erfahrungen über eine lange Krankheitsdauer von über 10 bis über 30 Jahren mitteilen konnten.

Krankheitsdauer	männlich	Weiblich	Summe	männlich	weiblich	Summe
	Alle Patienten			Patienten aus Deutschland		
Bis zu 6 Monaten	11	3	14	10	3	13
6-12 Monate	58	40	98	58	39	97
1-2 Jahre	49	49	98	48	47	95
2-3 Jahre	73	91	164	72	86	158
3-4 Jahre	56	67	123	53	63	116
4-5 Jahre	43	46	89	42	43	85
5-6 Jahre	25	41	66	23	38	61
6-8 Jahre	37	61	98	37	58	95
8-10 Jahre	59	108	167	56	103	159
10-15 Jahre	78	178	256	73	173	246
15-30 Jahre	45	148	193	43	144	187
> 30 Jahre	11	62	73	11	60	71
Summe:	545	894	1439	526	857	1383

Tab. 4 Geschlechtsspezifische Gliederung der Patienten nach Krankheitsdauer

3.1.2 Geografische Herkunft und Geschlechterverteilung

Außer den 1383 zum Zeitpunkt der Befragung in Deutschland lebenden Erkrankten wohnten weitere 23 in der Schweiz, 22 in Österreich und 11 in sonstigen Ländern (Niederlande, Luxemburg, Tschechien, Slowenien). Die Geschlechterverteilung ist in Tabelle 5 ersichtlich.

Ähnliche Verteilungen der Geschlechter finden sich auch bei vergleichbaren Untersuchungen in anderen Ländern.

Es bedeutet:

- O: Patienten, die den Fragebogen zwischen 1988 und Mitte 1990 bearbeiteten und auf dem Gebiet der damaligen DDR lebten
 O-/W: Patienten aus Ostdeutschland; bearbeiteten den Fragebogen nach Oktober 1990 und lebten auf dem Gebiet der ehemaligen DDR
 W: Patienten aus Westdeutschland einschließlich Berlin-West
 A: Patienten aus Österreich
 CH: Patienten aus der Schweiz

	Patienten	Patientinnen	Summe
W	479	723	1202
O	19	79	98
O-/W	28	55	83
A	8	14	22
CH	7	16	23

Tab. 5

Geschlechtsspezifische
Gliederung der Patienten
nach geografischer
Herkunft

3.1.2.1 Geschlechterverteilung in den Bundesländern

Insgesamt gaben 1259 Patienten ihre Postleitzahl an, konnten also in Bezug auf die Zugehörigkeit zu einem Bundesland zur Auswertung herangezogen werden. Nicht berücksichtigt werden konnten 124 Erkrankte aus Deutschland, welche die Postleitzahl und den Wohnort nicht angaben. Berlin beinhaltet sowohl Patienten aus Ost-Berlin der damaligen DDR (in Tab. 5 unter „O“) als auch Patienten aus Gesamt-Berlin ab Oktober 1990.

Auch hier ist zu berücksichtigen, daß die ostdeutschen Länder wegen der oben angeführten Gründe sicher deutlich unterrepräsentiert sind. Diese Tatsache muß auch bei der Berechnung der durchschnittlichen Prävalenz berücksichtigt werden.

Bundesland	Patienten	Patientinnen	Summe
Baden-Württemberg	83	113	196
Bayern	55	95	150
Berlin	20	34	54
Brandenburg	8	20	28
Bremen	5	15	20
Hamburg	6	16	22
Hessen	53	64	117
Mecklenburg-Vorp.	6	14	20
Niedersachsen	48	64	112
Nordrhein-Westfalen	115	165	280
Rheinland-Pfalz	32	44	76
Saarland	6	9	15
Sachsen	11	30	41
Sachsen-Anhalt	7	31	38
Schleswig-Holstein	13	27	40
Thüringen	13	37	50
Summe :	481	778	1259

Tab. 6

Geschlechtsspezifische
Klassifikation der
deutschen Patienten u.
Patientinnen nach
Bundesländern

Die durchschnittliche Prävalenz der MG im untersuchten Patientenpool beläuft sich auf 15,39 Erkrankte pro 1 Million Einwohner und wurde auf die Gesamtbevölkerung von 81.817.499 Personen mit 39.824.823 Männern und 41.992.676 Frauen (Stand 31.12.1995) bezogen (Tab. 6 und 7). Geschlechterspezifisch sind es durchschnittlich 5,88 Patienten und 9,51 Patientinnen pro 1 Million Einwohner.

Klammert man die ostdeutschen Länder (179 Patienten) aus und nimmt als Berechnungsgrundlage nur die gut repräsentative westdeutsche Patientenzahl mit 1080 Erkrankten, so ergibt sich eine durchschnittliche Prävalenz von rund 16 Erkrankten pro 1 Million Einwohner. Die 434 Patienten und 646 Patientinnen wurden auf die westdeutsche Gesamtbevölkerung von 67.643.057 Personen mit 32.945.721 männlichen und 34.697.336 weiblichen Personen bezogen.

Bundesland	<u>Männliche Patienten</u>		<u>Weibliche Patienten</u>		Weibliche und männliche Patienten pro 1 Million Einwohner
	Pro 1 Million Einwohner	1 Million männlicher Einwohner	Pro 1 Million Einwohner	1 Million weiblicher Einwohner	
Baden-Württemberg	8,0	16,5	11,0	21,4	19,0
Bayern	4,6	9,4	7,9	15,5	12,5
Berlin	5,8	11,9	9,8	18,9	15,6
Brandenburg	3,1	6,4	7,9	15,5	11,0
Bremen	7,4	15,3	22,0	42,6	29,4
Hamburg	3,5	7,3	9,4	18,1	12,9
Hessen	8,9	18,0	10,6	20,7	19,5
Mecklenburg-Vorp.	3,3	6,7	7,7	15,1	11,0
Niedersachsen	6,2	12,6	8,2	16,1	14,4
Nordrhein-Westf.	6,4	13,2	9,2	16,8	15,6
Rheinland-Pfalz	8,0	16,5	11,1	21,6	19,1
Saarland	5,5	11,4	8,3	16,1	13,8
Sachsen	2,4	5,0	6,6	12,6	9,0
Sachsen-Anhalt	2,6	5,3	11,3	21,9	13,9
Schleswig-Holstein	4,8	9,8	13,6	19,4	18,4
Thüringen	5,2	10,7	14,8	28,7	20,0

Tab. 7 Prävalenz der MG in der untersuchten Patientenzahl (n = 1259), nach Bundesländern gegliedert.

3.1.2.2 Geschlechterverteilung und Alter der deutschen Patienten zum Zeitpunkt der Befragung

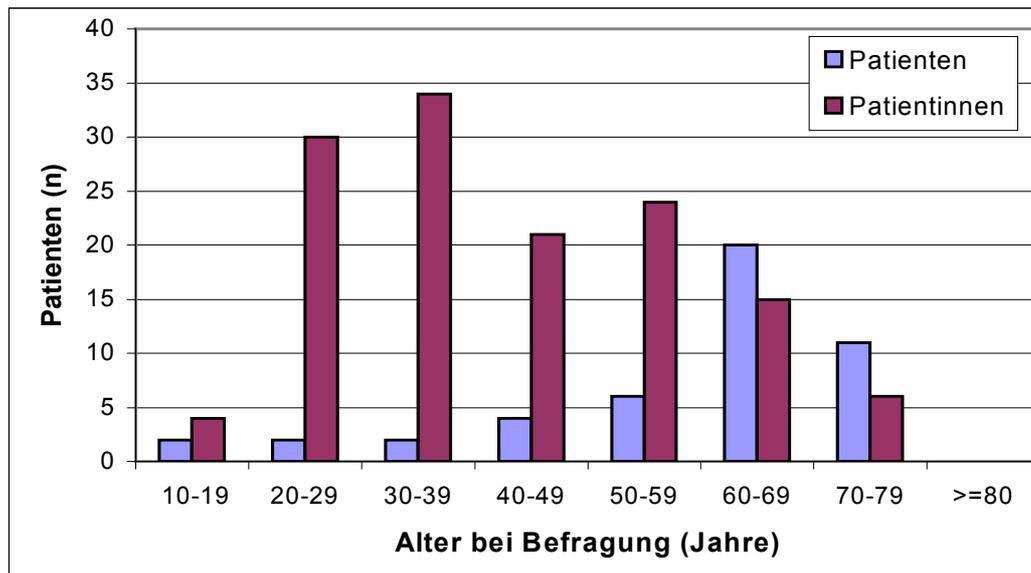
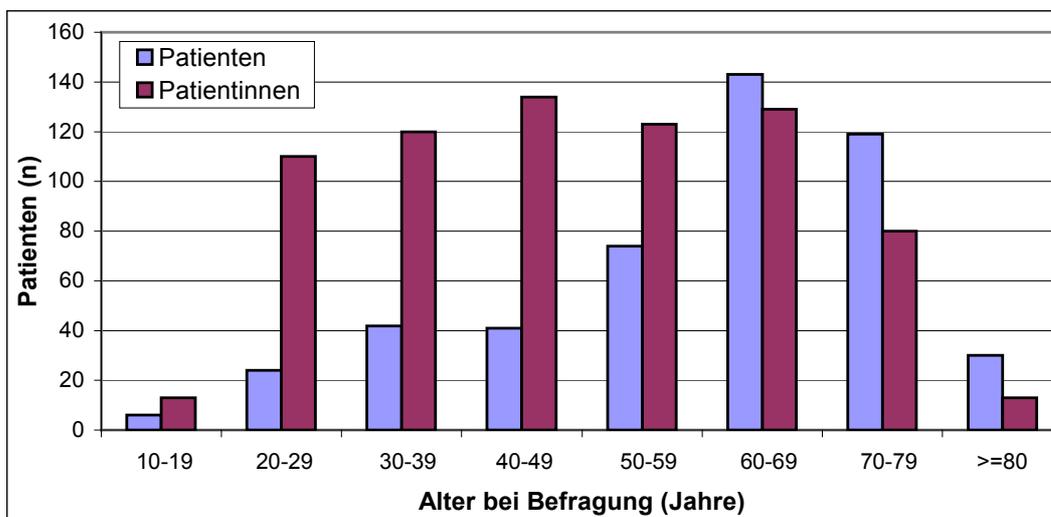


Abb. 3 Patienten aus Ostdeutschland: Geschlechterverteilung und Alter zum Zeitpunkt der Befragung (männliche Pat. n = 47 / weibliche Pat. n = 134)

Beim Vergleich der westdeutschen mit der ostdeutschen Patientengruppe fällt auf, daß bei beiden die Zahl der Männer mit zunehmendem Alter ansteigt und in der 7. Dekade (60. bis 69. Lebensjahr) einen Gipfel zeigt (Abb. 2 und 3). Bei den Frauen steigt die Zahl jeweils in der 3. Dekade stark an und geht erst in den höheren Lebensjahren wieder deutlich zurück. Hier besteht ein Zusammenhang zu dem Manifestationsalter bei männlichen und weiblichen Patienten, da dieses eine direkte Auswirkung auf die Geschlechterverteilung und das Alter bei der Befragung hat (siehe Kap. 3.1.3).

Abb. 2 Patienten aus Westdeutschland: Geschlechterverteilung und Alter zum Zeitpunkt der Befragung (männliche Pat. n = 479 / weibliche Pat. n = 722)



3.1.3 Manifestationsalter und Geschlechterverteilung

Abb. 6 und 7 vergleichen bei insgesamt 1438 Patienten (ein Patient machte keine Angaben) das Manifestationsalter (Lebensjahr des Krankheitsbeginns) bei männlichen und weiblichen Patienten, bis 80 Jahre spezifiziert nach jedem Lebensjahr. In Abb. 8 und 9 wurden die deutschen Patienten in Manifestationsaltergruppen (infantile, juvenile und adulte MG), in Abb. 4 und 5 in Dekaden zusammengefaßt.

In Abb. 6 und 7 ist deutlich erkennbar, daß Frauen besonders häufig in der 2., 3. und 4. Dekade erkranken, während Männer erst mit zunehmendem Alter immer häufiger mit einem Gipfel in der 7. Dekade, den Alters-Myasthenien, erkranken.

Das Verhältnis Patienten zu Patientinnen beträgt in der 2. Dekade 1 : 6,7 und in der 3. Dekade noch 1 : 4,6 (Abb. 5). Erwartungsgemäß zeigt der Vergleich der Geschlechterverhältnisse bei den Manifestationsalter-Gruppen ebenfalls das deutlich häufigere Auftreten beim weiblichen Geschlecht: juvenile MG 1 : 8,3 und Frühmanifestation 1 : 3,8 (Abb. 5). Wie den detaillierten Angaben der Manifestationsalterverteilung in Abb. 6 und 7 zu entnehmen ist, tritt die Erkrankung bei Mädchen besonders im 15. bis 17. Lebensjahr viel häufiger als bei Jungen auf, womit das hohe Verhältnis von 1 : 8,3 zu erklären ist.

Auch in der 5. Dekade erkranken noch mehr Frauen als Männer, während nur in der 6. Dekade das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen ist. Beim Vergleich der relativen Prozentzahlen (Abb. 5) wird der Unterschied ebenfalls markant: im Zeitraum von der 2. bis 6. Dekade erkranken fast $\frac{3}{4}$ der Patientinnen (73,4 %).

Eine gesicherte Angabe des Geschlechterverhältnisses bei der infantilen MG ist wegen den geringen Patientenzahlen nicht möglich. Zwar erkranken absolut mehr Mädchen als Jungen, aber im relativen Vergleich der Prozentzahlen sind etwa gleich viele Mädchen und Jungen betroffen (1,4 bzw. 1,3 %).

Wie aus den Abb. 4, 6, 7 und 8 zu entnehmen ist, kehrt sich das Geschlechterverhältnis bei der Alters-MG um: es beträgt nun Männer : Frauen = 1 : 0,6 bzw. auf eine MG-Erkrankung einer Frau kommen im Mittel 1,8 erkrankte Männer.

Aus den relativen Prozentzahlen läßt sich ableiten, daß sich knapp $\frac{2}{3}$ (63,9 %) der Myasthenien bei Männern erst ab dem 50. Lebensjahr manifestieren, davon 43 % als Alters-MG.

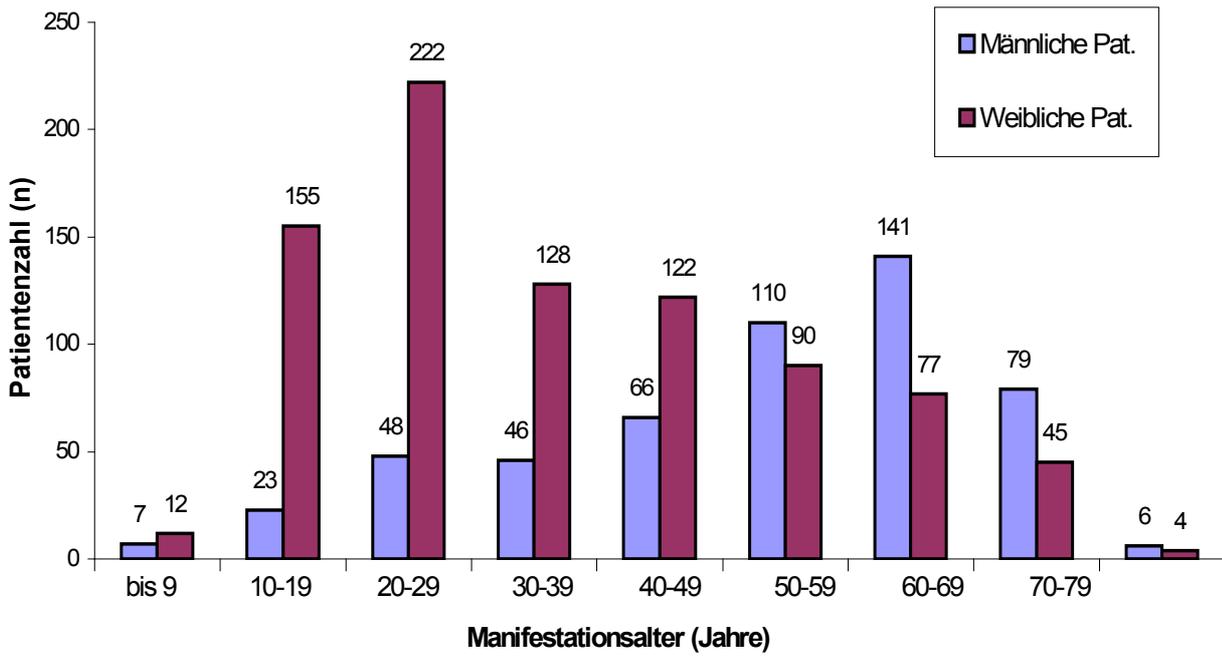


Abb. 4 Einteilung der deutschen Patienten (n = 1381) nach Manifestationsalter (Dekaden) und Geschlecht (526 männliche und 855 weibliche Patienten)

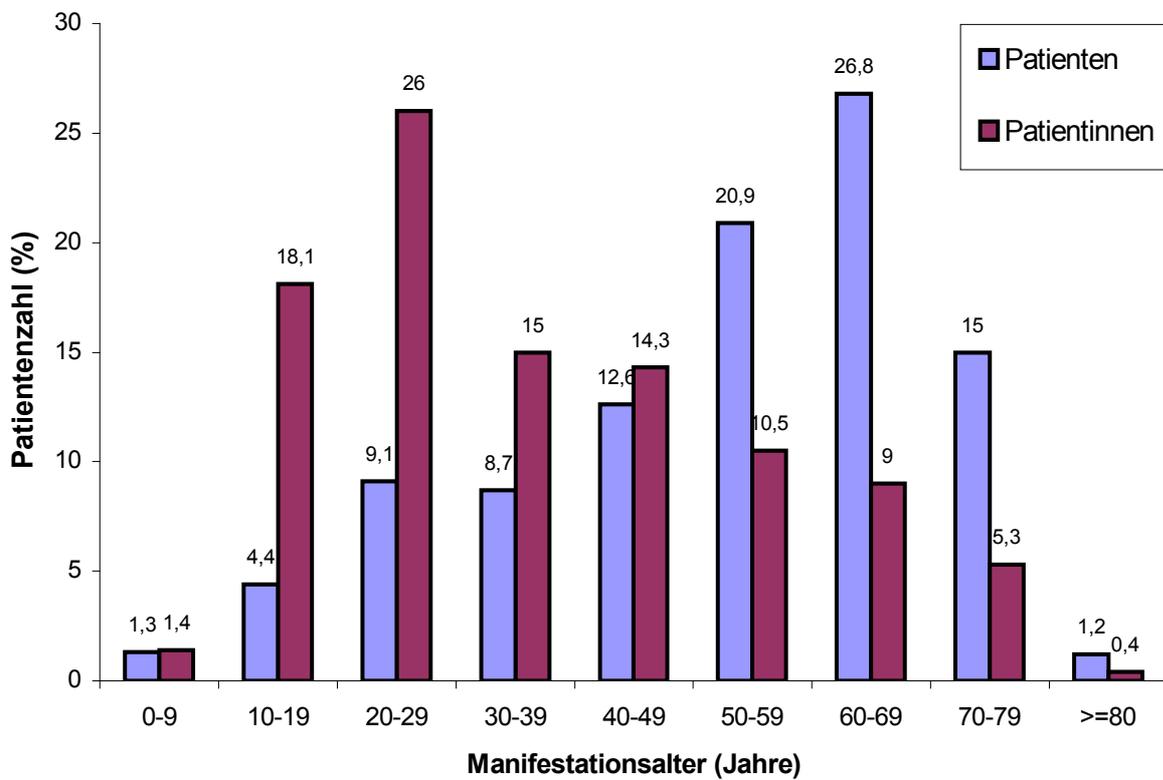
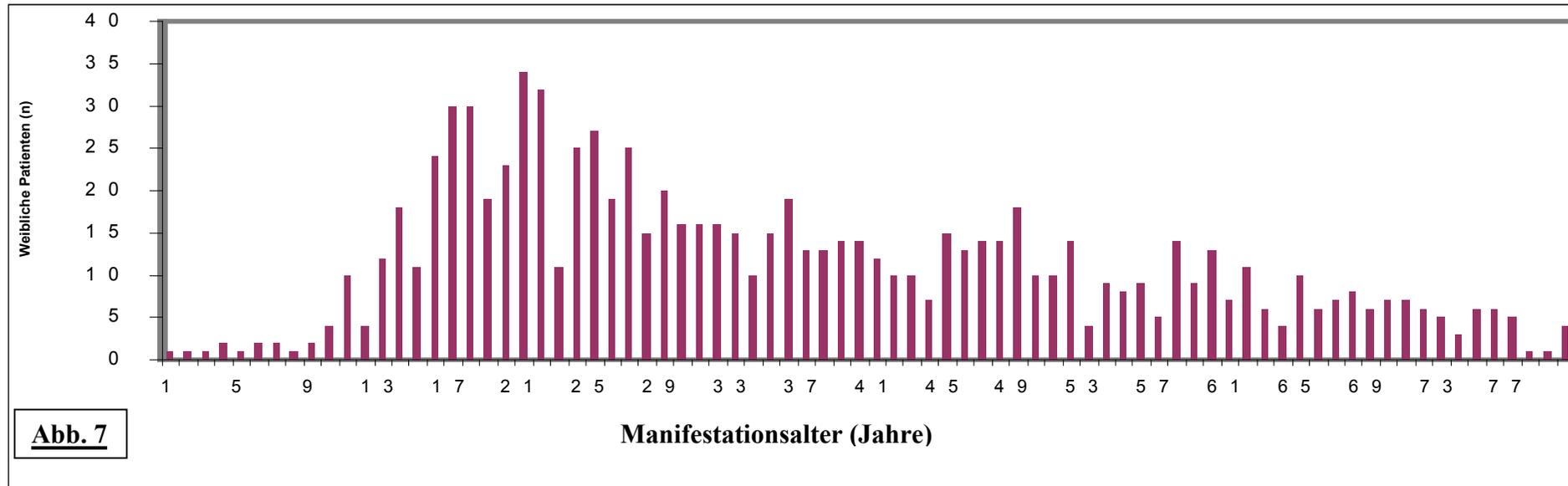
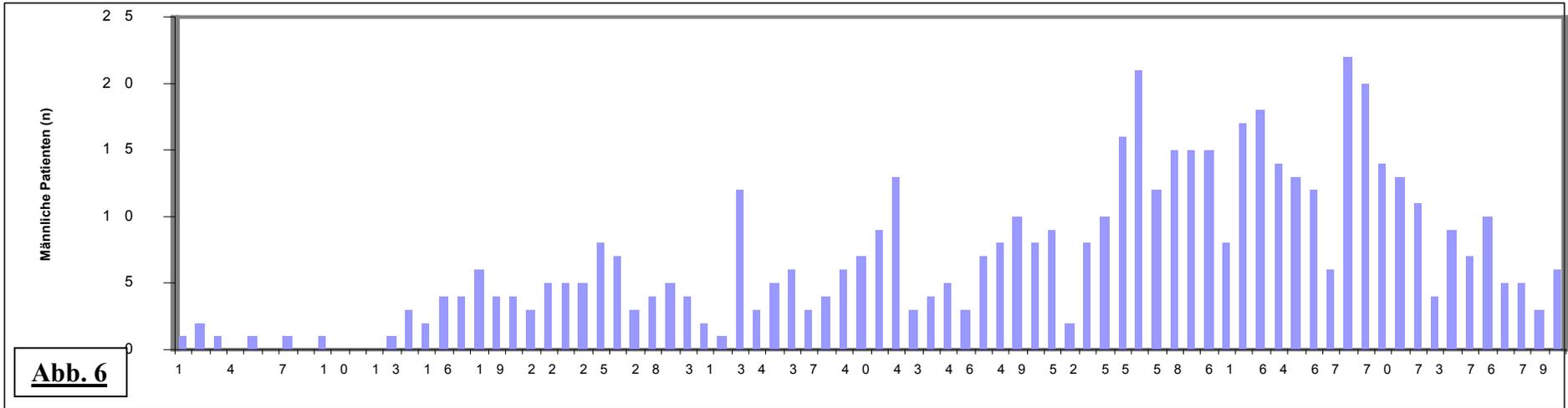


Abb. 5 Relative Verteilung (in %) der deutschen Erkrankten (n = 1381) nach Manifestationsalter (Dekaden) und Geschlecht (526 Patienten und 855 Patientinnen)

Abb. 6 und 7 Manifestationsalter männlicher Patienten (n = 545) in Abb. 6 und weiblicher Patienten (n = 893) in Abb. 7
 Jahreszahl „80“ = Alle Patienten mit Manifestationsbeginn \geq 80 Jahre



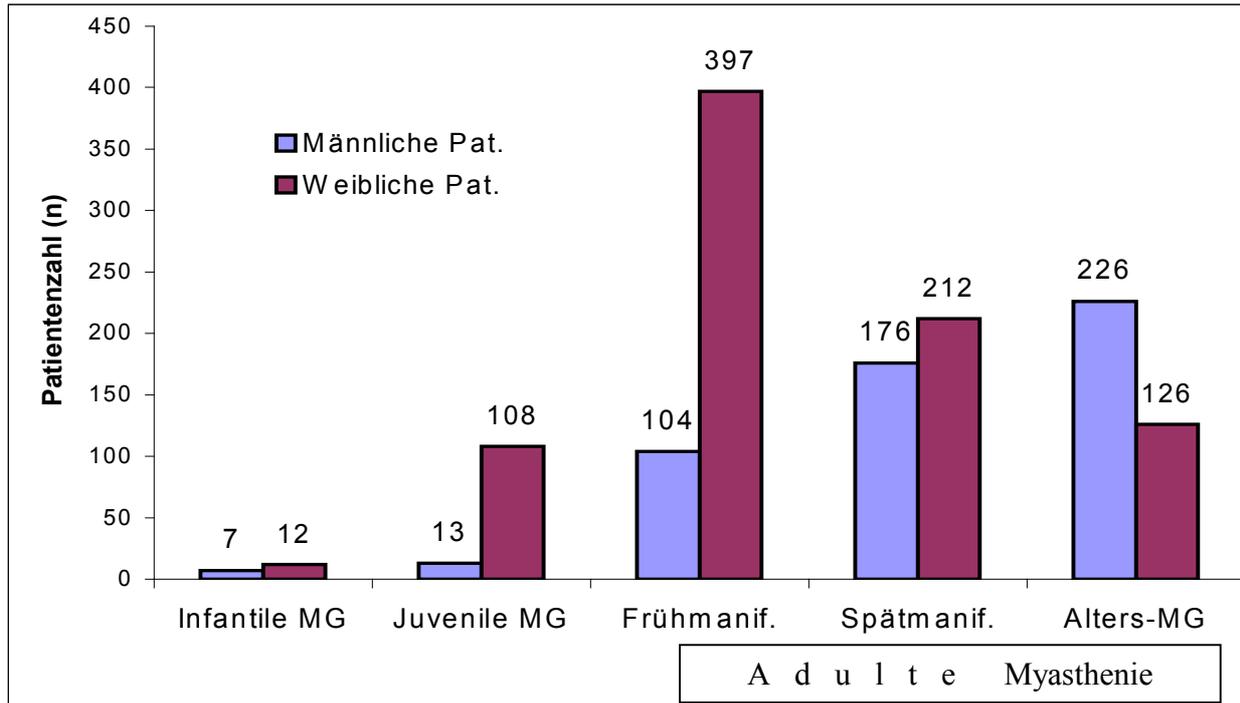


Abb. 8 Einteilung der deutschen Patienten (n = 1381) nach Manifestationsalter-Gruppen und Geschlecht (526 männliche und 855 weibliche Patienten); Lj. = Lebensjahr)
 1) Infantile MG (bis zum 9. Lj.) 2) Juvenile MG (10.-17. Lj.) 3) Adulte MG (ab 18. Lj.):
 Frühmanifestation 18.-39. Lj. / Spätmanifestation 40.-59. Lj. / Alters-MG ab ≥ 60 Lj.

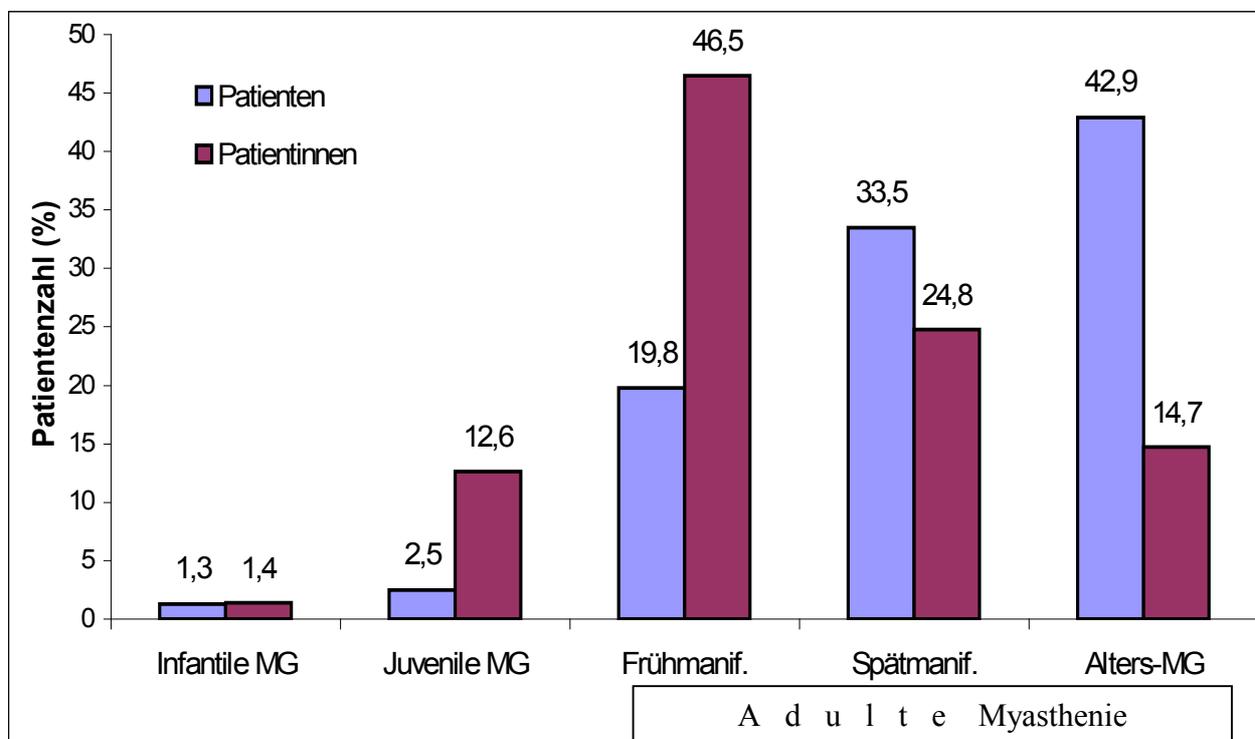


Abb. 9 Relative Verteilung (in %) der deutschen Patienten (n = 1381; 100 % = 526 männliche u. 855 weibliche Pat.) nach Manifestationsalter-Gruppen und Geschlecht

3.1.4 Okuläre MG

Wie international üblich, wurden nur Patienten mit seit mindestens drei Jahren auf die Augenmuskeln beschränkter Symptomatik ausgewählt. Okuläre MG tritt bei Früh- und Spätmanifestation bei Männern deutlich häufiger auf, bei der Alters-MG ist es dagegen umgekehrt (Abb. 10).

Bezogen auf das gesamte deutsche Patientengut kommt okuläre MG nur bei 10,3 % der männlichen und 5,9 % der weiblichen Patienten vor.

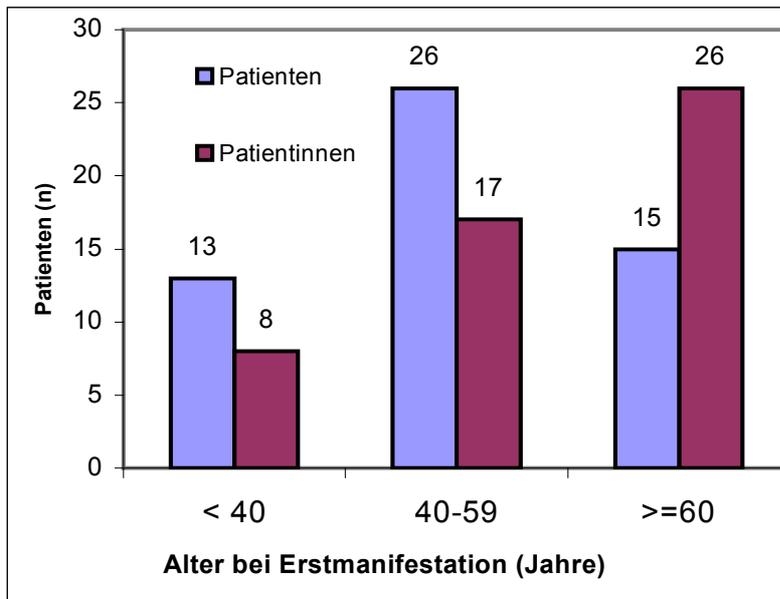


Abb. 10

Männliche (n = 54) und weibliche Patienten (n = 51) aus Deutschland mit okulärer MG.

Unterteilung nach Alter bei der Erstmanifestation:

- <40 Frühmanifestation
- 40-59 Spätmanifestation
- >=60 Alters-MG

3.1.5 Seropositive und seronegative MG

Von allen Patienten (n = 1439) haben 60,5 % (n = 870) eine seropositive und 4,1 % (n = 59) eine seronegative MG (Abb. 11). Die restlichen 35,4 % (n = 510) wußten nicht, ob sie AK im Blut haben oder nicht, da in den meisten Fällen diese Untersuchung nicht durchgeführt wurde.

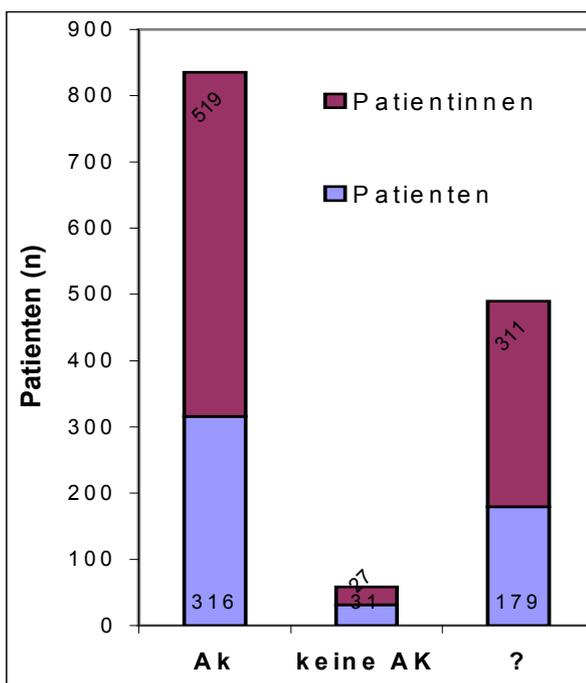


Abb. 11 Geschlechtsspezifische Klassifikation der deutschen Patienten (n = 1383) in seropositive (n = 835) und seronegative (n = 58) MG.

? Patientengruppe, der nicht bekannt ist, ob Ak vorhanden sind (n = 490)

3.1.6 Thymus, Thymom und Thymektomie (TE)

3.1.6.1 Übersicht über das gesamte Patientengut

Bezogen auf das gesamte Patientengut (n = 1439) wurden 684 Patienten, davon 180 männliche (33 %) und 504 weibliche (56,4 %) thymektomiert. Von den restlichen 755 Nichtthymektomierten waren 365 männlich und 390 weiblich. 14 deutsche Patienten (13 Frauen und 1 Mann) hatten zum Zeitpunkt der TE noch keinerlei myasthene Symptome (PTS = Postthymektomie-Syndrom).

Bei 171 der thymektomierten Patienten und 441 der Patientinnen erfolgte der operative Zugang transsternal. Bei den restlichen oft transcervikal oder seitlich thorakal; bei wenigen in letzter Zeit operierten Patienten wurde eine endoskopische TE durchgeführt.

Bei den Patienten mit TE war bei 116 (36 männliche und 80 weibliche) der Thymus dem Alter entsprechend normal groß. 269 Patienten, davon 52 männliche (28,9 %) und 217 weibliche (43,1 %) hatten einen vergrößerten Thymus (Hyperplasie) und bei 235 Patienten mit 75 männlichen (41,7 %) und 160 weiblichen (31,8 %) zeigte sich ein Thymom. Den restlichen 64 Patienten (14 männliche und 50 weibliche) war der Thymusbefund nicht bekannt.

3.1.6.2 Deutsches Patientengut

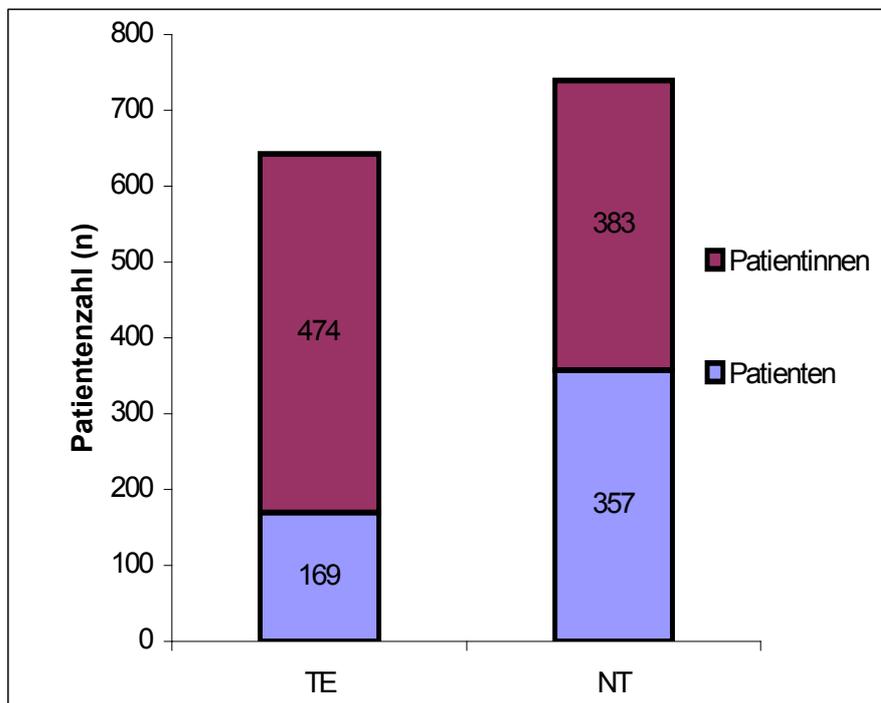


Abb. 12

Einteilung der deutschen Patienten (n = 1383) nach thymektomierten (TE) und nichtthymektomierten (NT) männlichen und weiblichen Patienten

Bei den männlichen Patienten (n = 526) wurde bei 32,1 % (169 Erkrankte) und bei den weiblichen (n = 857) bei 55,3 % (474 Erkrankte) eine TE durchgeführt. 161 Patienten und 416 Patientinnen wurden transsternal operiert (Abb. 12).

Morphologisch faßbare, pathologische Thymusalterationen wiesen 72,2 % (n = 122) der männlichen Patienten mit TE und 75,1 % (n = 356) der weiblichen mit TE auf. Eine Übersicht

hierzu zeigt die Abb. 13. Mit sehr großer Wahrscheinlichkeit hatten auch einige der männlichen und weiblichen Patienten, denen der Thymusbefund nicht bekannt war, ebenfalls keinen altersgemäß großen bzw. kleinen Thymus.

Geht man von den oben ermittelten Prozentwerten (ca. 72 % bzw. 75 %) der Thymusveränderungen aus, bedeutet dies, daß wahrscheinlich etwa 86 % der weiblichen und männlichen Patienten einen veränderten Thymus aufwiesen, was die zentrale Bedeutung des Thymus bei der Pathogenese der MG unterstreicht.

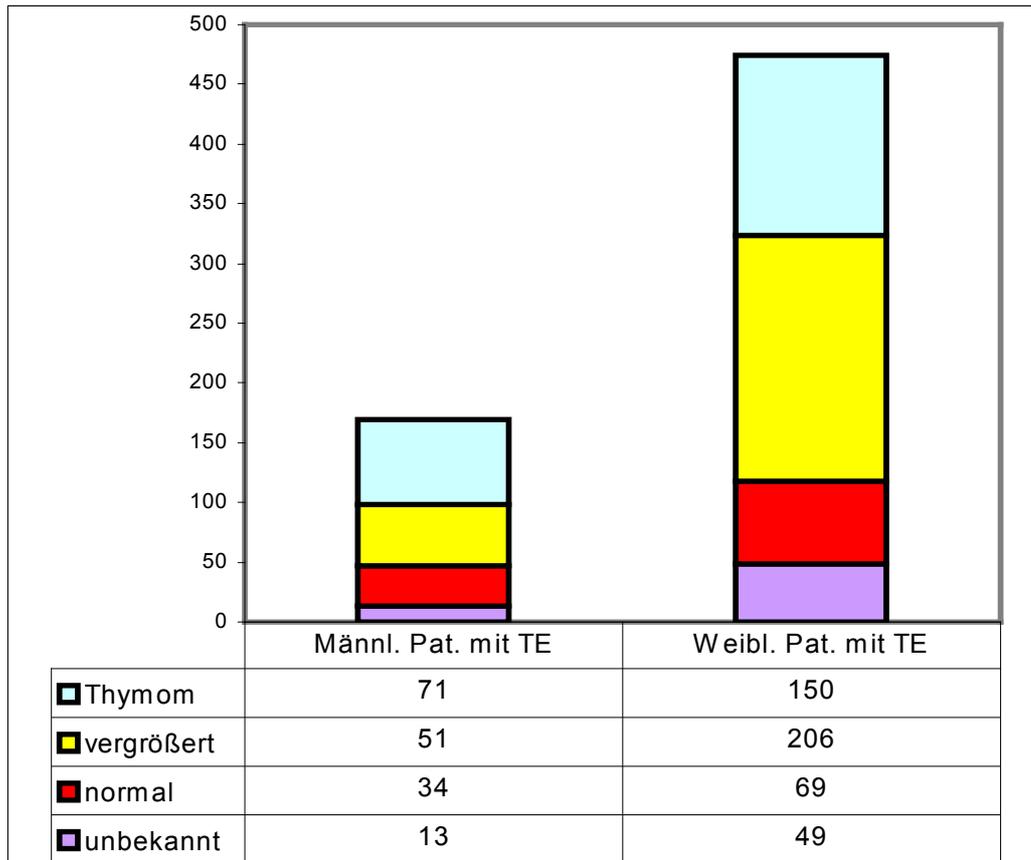
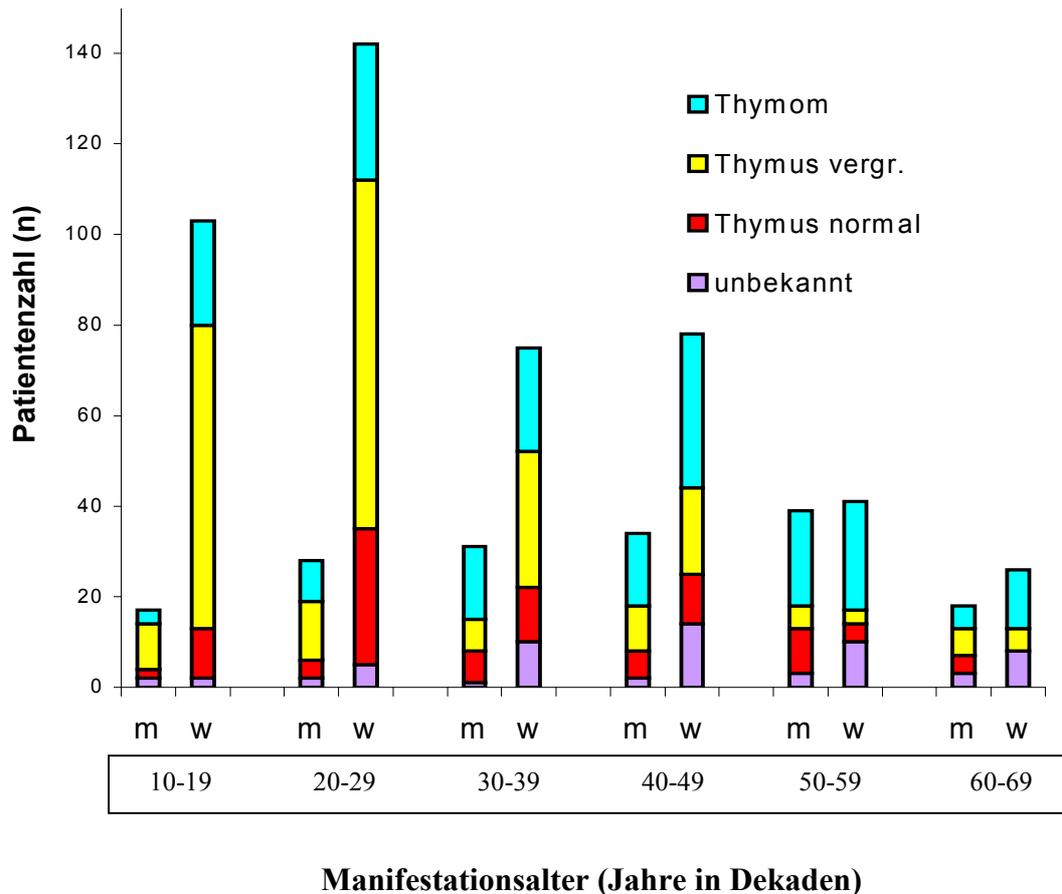


Abb. 13 Thymusalterationen bei männlichen (n = 169) und weiblichen (n = 474) Patienten aller deutschen Pat. mit TE

Aus Abb. 14 ist ersichtlich, in welchen Altersgruppen der Erstmanifestation sich die Thymusalterationen bei thymektomierten Patienten und Patientinnen verteilen. Die Dekade 0-9 Jahre und die Patientengruppe ≥ 70 Jahre sind wegen den geringen Patientenzahlen in Abb. 14 nicht berücksichtigt.

Abb. 14 Thymusalterationen bei thymektomierten männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten aus Deutschland in Abhängigkeit vom Manifestationsalter in Dekaden



Bei der Betrachtung der relativen Verteilung der Thymome und Thymusvergrößerungen in Manifestationsalter-Dekaden erkennt man, daß sowohl Thymome als auch Thymusvergrößerungen bei weiblichen Patienten im Manifestationsalter zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr deutlich häufiger vorkommen als bei männlichen Patienten (Abb. 15 und 16). So entwickeln 35,5 % der Patientinnen ein Thymom und 69,9 % eine Thymusvergrößerung in diesem Zeitraum. Dagegen zeigt sich ein Thymom bei den männlichen Patienten nur bei 16,9 % und eine Hyperplasie bei 45,1 %. Mit zunehmendem Alter werden Thymome und Thymusvergrößerungen jedoch bei Männern immer häufiger und das Geschlechterverhältnis kehrt sich um. Auch bei Abb. 15 und 16 sind die 1. und 8. Dekade wegen zu geringer Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

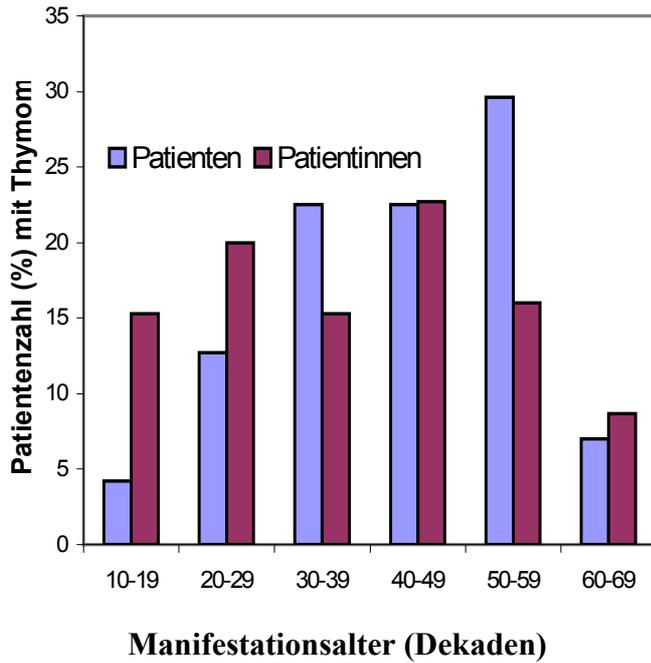


Abb. 15 Relative Verteilung von Thymomen bei deutschen Patienten mit TE in Abhängigkeit vom Manifestationsalter in Dekaden

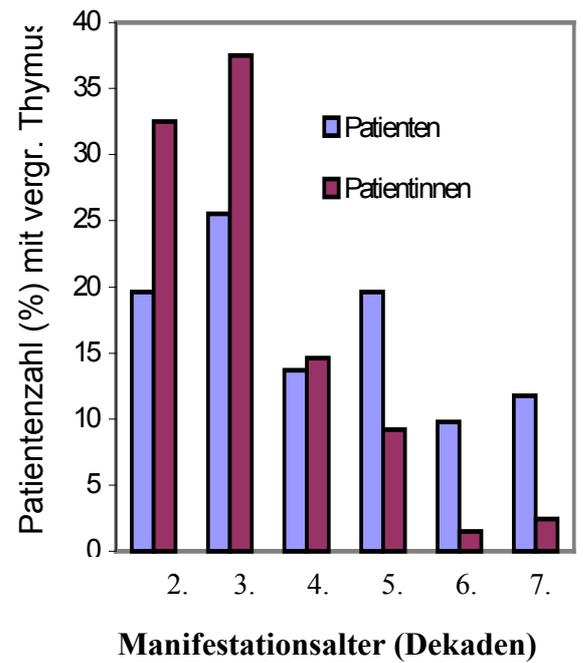


Abb. 16 Relative Verteilung von Thymusvergrößerungen bei deutschen Patienten mit TE in Abhängigkeit vom Manifestationsalter in Dekaden

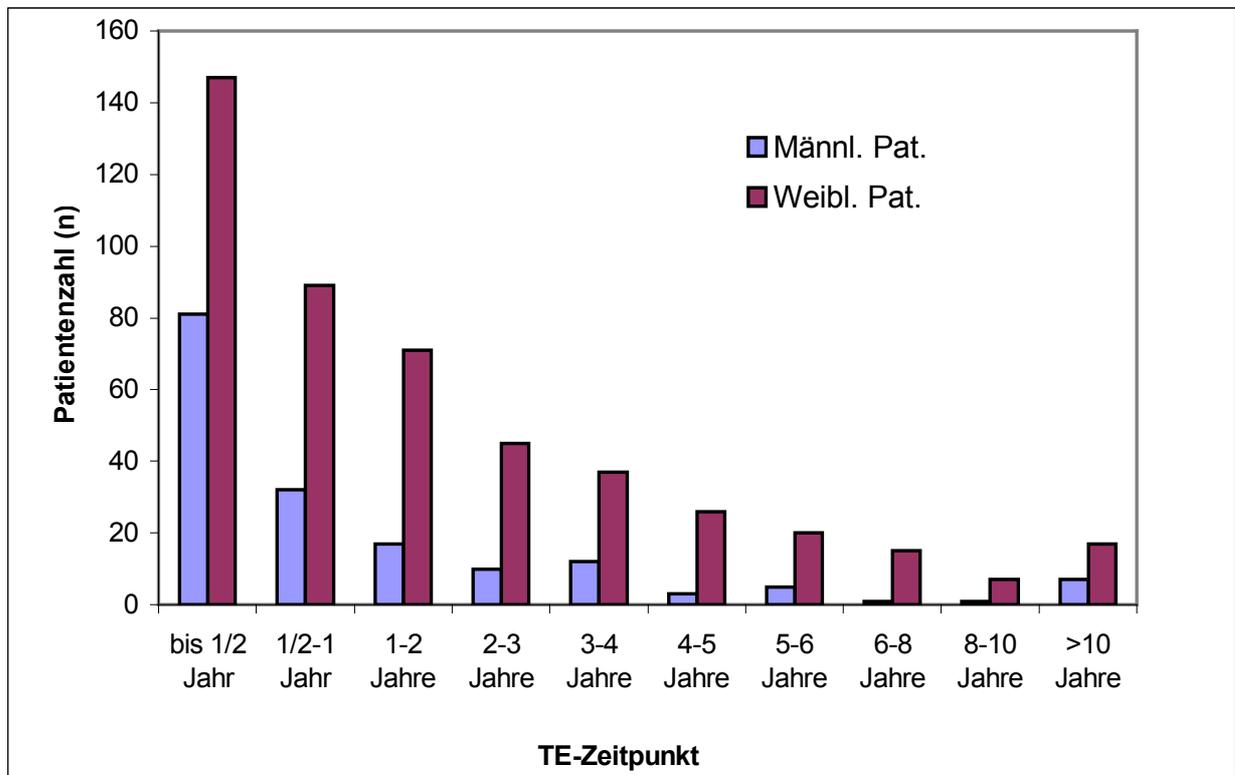


Abb. 17 Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zur TE bei deutschen Patienten (169 männliche und 474 weibliche)

Bei 66,9 % der männlichen Patienten (113) und 49,8 % der weiblichen (236) erfolgte die TE im ersten Jahr nach Manifestation der ersten Symptome (Abb. 17). 1-3 Jahre nach dem Auftreten erster Symptome wurden weitere 27 Männer (15,9 %) und 116 Frauen (24,5 %) thymektomiert, so daß drei Jahre nach Krankheitsbeginn 82,8 % der Männer und 74,3 % der Frauen operiert waren.

3.1.7 Familiäre MG

Von 1439 Patienten gaben 30 (11 männliche und 21 weibliche) an, daß es in ihrer Familie (Eltern/Kinder/Geschwister) zumindest einen weiteren MG-Erkrankten gibt oder gab. Das entspricht einer Häufigkeit von 2,08 % bei dem untersuchten Patientengut.

3.1.8 Wohngebiet und Arbeitsplatz

Von den insgesamt 1383 in Deutschland wohnenden Patienten teilten 50 ihren Wohnort nicht mit, so daß noch 1333 zur Auswertung herangezogen werden konnten.

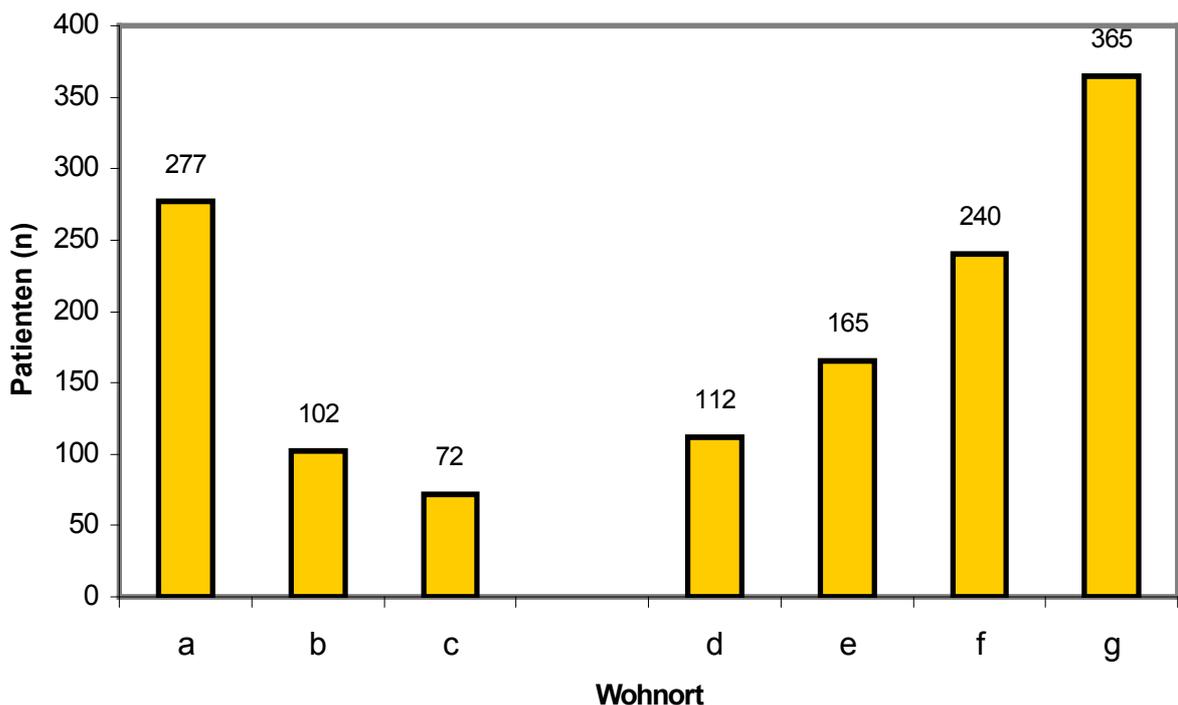


Abb. 18 Einteilung der deutschen Patienten (n = 1333) nach ihrem Wohngebiet, in dem sie zum Zeitpunkt des Beginns der MG lebten.

a = Großstadt mit Industrie
 b = Mittelgroße Stadt, viel Industrie
 c = Kleinstadt, viel Industrie

d = Großstadt, wenig Industrie
 e = Mittelgroße Stadt, wenig Industrie
 f = Kleinstadt, wenig Industrie
 g = Kleiner Ort auf dem Lande, wenig oder keine Industrie

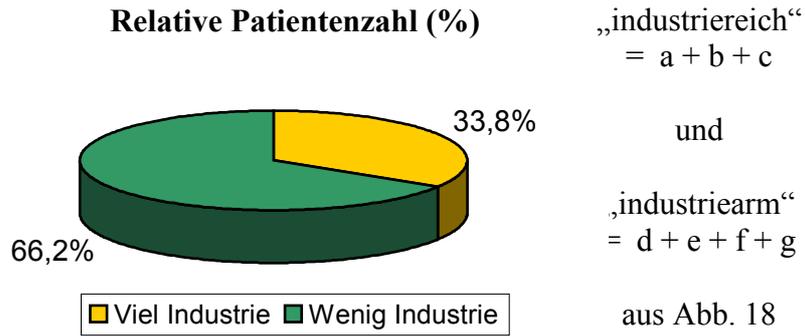


Abb. 19 Prozentuale Verteilung der deutschen Patienten (n = 1333) nach industriereichen (n = 451) und industriearmen (n = 882) Wohngebieten zum Zeitpunkt des Beginns der MG

134 deutsche Patienten aus 1106 in Bezug auf diese Fragestellung auswertbaren Fragebögen (= 12,1 %) gaben an, während der Ausübung ihres Berufes bzw. in unmittelbarer Nähe ihrer Wohnung längere Zeit bestimmten Stoffen (Chemikalien) ausgesetzt gewesen zu sein. 41 dieser Patienten wohnten außerdem in einem industriereichen Wohnort (nach Abb. 18) zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns oder kurz davor. Diese überdurchschnittlich stark chemischen Substanzen ausgesetzte Patientengruppe lässt sich folgendermaßen klassifizieren:

	Schweregrad (Klasse)			Medikation				
	0 + 1	2	3 + 4	Thymom	TE	keine	Sy	IS oder IS + Sy
Patienten (n)	13	23	5	7	19	4	16	21
Patienten (%)	31,7	56,1	12,2	17	46,3	9,8	39	51,2

Tab. 8 Klassifikation der in Beruf und Wohnort überdurchschnittlich stark bestimmten Stoffen ausgesetzten Patientengruppe (n = 41) nach Schweregrad zum Zeitpunkt der Befragung (siehe Tab. 2 auf Seite 21), Vorkommen eines Thymoms, erfolgter Thymektomie (TE) und Medikation zum Zeitpunkt der Befragung (Sy = nur symptomatische Medikation mit Cholinesterasehemmern; IS = immunsuppressive Medikation)

	Schweregrad (Klasse)			Medikation				
	0 + 1	2	3 + 4	Thymom	TE	Keine	Sy	IS oder IS + Sy
Patienten (n)	461	587	281	214	624	118	379	824
Patienten (%)	34,7	44,2	21,1	15,6	45,7	8,9	28,7	62,4

Tab. 9 Klassifikation der übrigen deutschen Patientengruppe nach Schweregrad zum Zeitpunkt der Befragung (n = 1329; siehe Tab. 2 auf Seite 21), Vorkommen eines Thymoms (n = 1376), erfolgter TE (n = 1364) und Medikation zum Zeitpunkt der Befragung (n = 1321)
 Sy = nur symptomatische Medikation mit Cholinesterasehemmern
 IS = immunsuppressive Medikation

Tab. 9 gibt die Verteilung der Schweregrade, das Vorkommen von Thymomen, durchgeführte Thymektomien und die momentane Medikation einer erfolgten TE, bezogen auf das gesamte restliche, deutsche Patientengut (Kontrollgruppe) an, so daß ein direkter Vergleich mit der Patientengruppe in Tab. 8 möglich ist.

3.1.9 Diagnose

Die Unterteilung des Patientengutes aus Deutschland ermöglicht einen Vergleich mit Patienten der ehemaligen DDR. Von den 1202 Patienten aus Westdeutschland beantworteten 48 die entsprechenden Fragen nicht, so daß noch 1154 Patienten-Fragebögen zur Auswertung zur Verfügung standen. Patienten aus Ostdeutschland (O und O-/W) beantworteten alle die Frage.

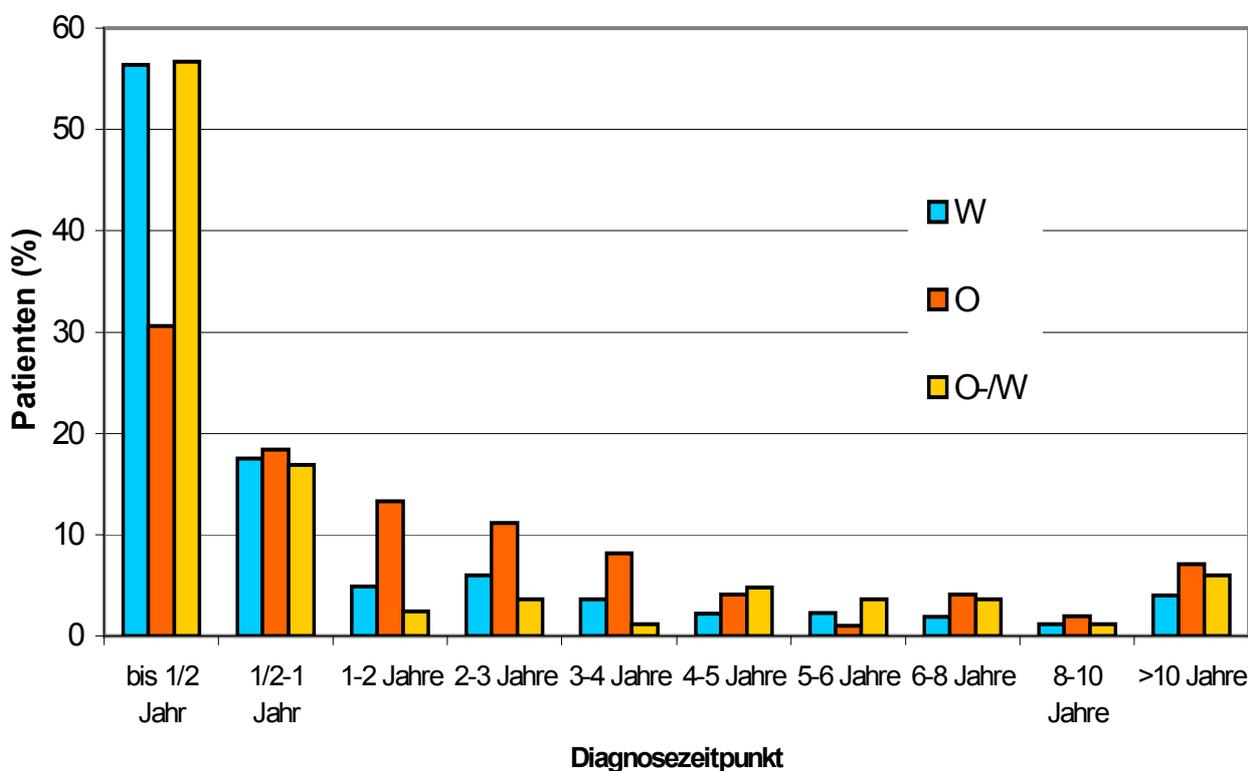


Abb. 20 Vergleich der Diagnosezeitpunkte deutscher Patienten aus W, O und O-/W (relative Patientenzahlen in %) in Jahren nach Erkrankungsbeginn

	Diagnosezeitpunkt (Jahre)										Σ Pat.
	Bis ½	½-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-8	8-10	>10	
Pat. (n) W	651	202	56	69	42	25	27	22	14	46	1154
Pat. (n) O	30	18	13	11	8	4	1	4	2	7	98
Pat. (n) O-/W	47	14	2	3	1	4	3	3	1	5	83
	Σ aller Pat.										1335

Tab. 10 Diagnosezeitpunkt der deutschen Patienten = Zeitspanne von Beginn der Erkrankung (Auftreten erster Symptome) bis zur Diagnosestellung,

Es zeigte sich, daß bei Patienten aus der ehemaligen DDR (O) besonders im ersten halben Jahr nach Krankheitsbeginn signifikant weniger ($p < 0,001$) oft die korrekte Diagnose gestellt wurde und dementsprechend relativ häufiger die Diagnose erst in späteren Jahren erfolgte: leider viele Beispiele einer in der Einleitung erwähnten „diagnostischen Odyssee“ (Abb. 20 und Tab 10). Keine gravierenden Unterschiede sind dagegen mehr bei der westdeutschen und ostdeutschen Patientengruppe festzustellen.

Von den Patienten, bei denen der Diagnosezeitpunkt im Zeitraum von bis zu einem halben Jahr nach Auftreten der ersten Symptome lag, wurden diejenigen, bei denen die Diagnose sofort richtig gestellt wurde, gesondert betrachtet und mit der Patientengruppe verglichen, bei denen die Diagnose erst später beim nächsten Arztbesuch oder weiteren Arztkonsultationen erfolgte (Tab. 11 und 12).

	Diagnose sofort	Neurologe	Diagnose später	Neurologe	Σ Pat.
<u>W</u>					
Männer	182	169	277	179	459
Frauen	208	191	487	291	695
<u>O</u>					
Männer	5	4	14	11	19
Frauen	14	13	65	29	79
<u>O-/W</u>					
Männer	12	11	16	15	28
Frauen	17	16	38	25	55

Tab. 11 Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten aus Deutschland (n = 1335).

„Diagnose sofort“ : die Diagnose wurde sofort richtig gestellt

„Diagnose später“ : die Diagnose wurde nicht bei der ersten Arztkonsultation richtig gestellt

„Neurologe“ : die Diagnose wurde bei der ersten bzw. einer späteren, weiteren Arztkonsultation von einem Neurologen gestellt

Dabei war auch wieder ein Vergleich zwischen West- und Ostdeutschland bzw. der ehemaligen DDR möglich. Bei der Fragestellung wurde auch berücksichtigt, ob ein Neurologe (ambulant oder stationär) die Diagnose stellte.

Insbesondere Patienten mit initial okulärer Symptomatik wandten sich oft zunächst an ihren Augenarzt, von denen relativ wenige einen Verdacht auf MG äußerten und den Patienten zur Abklärung an einen Neurologen verwiesen. Die prozentuale Anzahl der Neurologen, welche die Erkrankung sofort richtig diagnostizierten, ist aus Tab. 12 ersichtlich. Bei der recht großen Patientengruppe, deren MG erst später erkannt wurde, stellten erstaunlicherweise relativ viele Neurologen bei der Erstuntersuchung nicht die richtige Diagnose. Exakte Zahlen können hierzu nicht angegeben werden, da danach nicht spezifisch gefragt war; jedoch läßt sich dies an Hand der häufigen Bemerkungen und Ergänzungen betreffend dieser Frage ableiten.

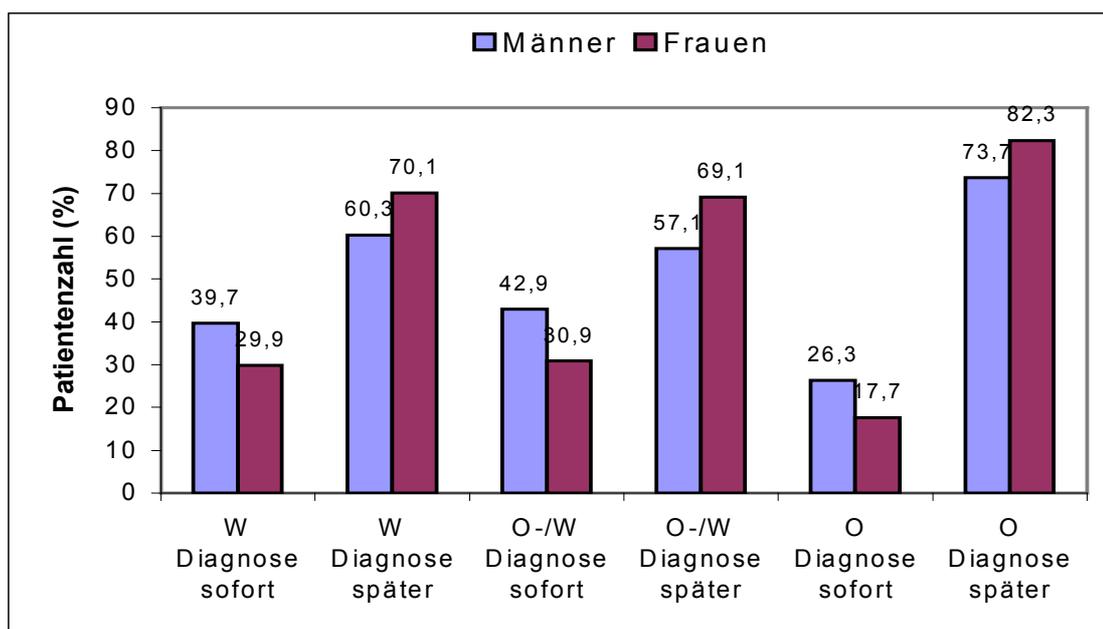


Abb. 21 Vergleich des Zeitpunktes der Diagnosestellung der Patienten aus Deutschland (relative Patientenzahlen in %, n = 1335), Erläuterung der Beschriftungen siehe Tab. 11

	Diagnose sofort durch Neurologen (I) Relative Patientenzahl (%)	Erst spätere Diagnose durch Neurologen (II) Relative Patientenzahl (%)
W		
Männer	92,8	64,6
Frauen	91,8	59,7
O		
Männer	80,0	78,6
Frauen	92,8	44,6
O-/W		
Männer	91,7	93,7
Frauen	94,1	65,8

Tab. 12

Vergleich der relativen Zahl deutscher Patienten bezüglich der Diagnosestellung durch einen Neurologen bei

- (I) sofortiger, korrekter Diagnose
- (II) erst später erfolgter Diagnose

3.1.10 Begleiterkrankungen

Mit Abstand am häufigsten kommen Schilddrüsenerkrankungen und fast nur bei Patientinnen vor, wobei bereits 73 Frauen vor Ausbruch der MG daran erkrankten. Nach Manifestation der MG erkrankten weitere 11 Patientinnen, so daß insgesamt 84 Frauen (9,4 % aller Frauen) Schilddrüsenerkrankungen aufwiesen. Bei den Männern dagegen waren es vor Erkrankungsbeginn lediglich sieben, danach erkrankte noch ein weiterer, so daß nur acht Männer (1,5 %

aller Männer) Schilddrüsenfehlfunktionen hatten. Weitere angeführte Erkrankungen, darunter auch weitere Autoimmunerkrankungen, waren u.a. Hepatitis B und C, Morbus Crohn, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis und die seltene Kombination von MG und Multipler Sklerose bei zwei Frauen.

3.1.11 Verhaltensänderungen

Eine verkürzte, vereinfachte Version des Freiburger Persönlichkeitsinventars (Tab. A 3) diente zur Analyse der Patientenantworten. Von den gesamten Patienten gaben 322 Erkrankte (22,4 %), darunter 118 (36,6 %) Patienten und 204 (63,4 %) Patientinnen, Beobachtungen von ihnen selbst oder von Angehörigen bezüglich Verhaltensänderungen nach Krankheitsbeginn an. Verglichen mit dem restlichen Patientengut (427 männliche und 690 weibliche Patienten) ergeben sich bezüglich der Häufigkeit von Thymektomien, Thymomen und der Medikation keine wesentliche Unterschiede (Tab. 13).

	P1 (%)		P2 (%)	
	m	w	M	w
TE	34,4	53,4	28,8	67,2
mit Thymom	12,7	22,5	14,1	17,0
<u>Medikation:</u>				
keine	5,1	8,8	7,2	10,8
Sy	27,1	30,9	24,0	30,8
IS und IS + Sy	67,8	60,3	68,8	58,4

Tab. 13

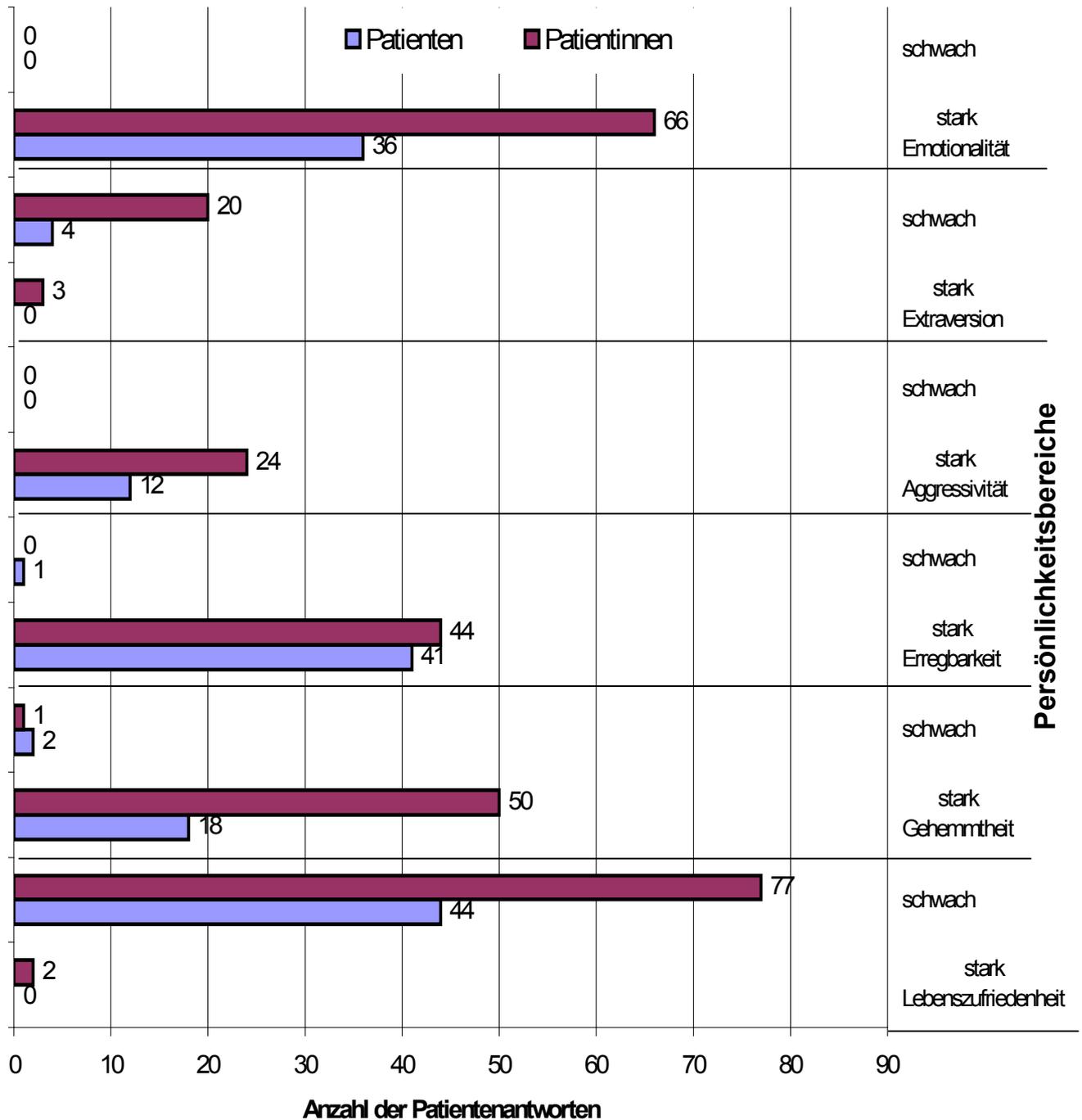
Vergleich des Patientenpools mit Verhaltensänderungen (P1) mit dem restlichen Patienten (P2) bezüglich der relativen Häufigkeit von Thymomen, TE und der Medikation. Beschriftungen wie in Tab. 8 und Abb. 23.

Bei der Analyse der Verteilung der Persönlichkeitsbereiche sind folgende Tendenzen auffallend (Abb. 22):

- Emotionalität ist stark ausgeprägt. Bei männlichen und weiblichen Patienten ist eine etwa gleich starke Ausprägung erkennbar.
- Lebenszufriedenheit ist bei beiden Geschlechtern relativ schwach ausgeprägt.
- Starke Ausprägung zeigen ebenfalls die Bereiche Erregbarkeit und Gehemmtheit.
- Starke Erregbarkeit geben verhältnismäßig mehr Patienten als Patientinnen an.
- Es besteht zumindest bei einem Teil der Patienten eine höhere Neigung zu Introversion als zu Extraversion.

Abb. 22 Verteilung der Persönlichkeitsbereiche mit starker und schwacher Ausprägung, nach FPI*, verändert. Männliche (n = 158) und weibliche (n = 287) MG-Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung mindestens eine Verhaltensänderung angaben.

* Freiburger Persönlichkeitsinventar, 6. ergänzte Auflage 1994.



3.2 Therapie

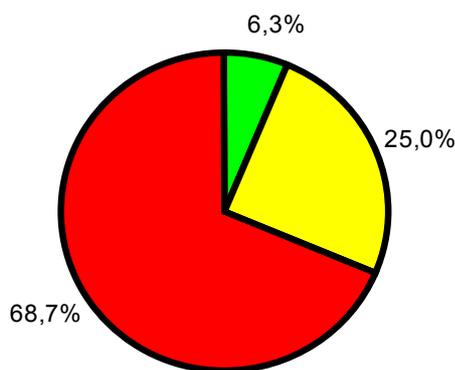
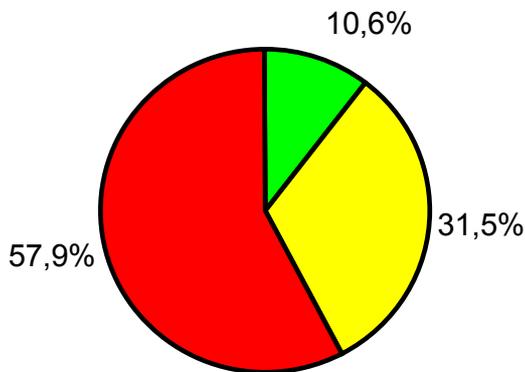


Abb. 23

Medikation der weiblichen deutschen Patienten (n = 841) zum Zeitpunkt der Befragung

„keine“ = Patientengruppe, die keine Medikamente nimmt

„nur Sy“ = Patientengruppe, die nur symptomatisch wirkende Medikamente nimmt

„IS und IS + Sy“ = Patientengruppe, die immunsuppressive Medikamente oder immunsuppressive in Kombination mit symptomatisch wirkenden Medikamenten nimmt

Abb. 24

Medikation der männlichen deutschen Patienten (n = 521) zum Zeitpunkt der Befragung

Von den 1383 deutschen Patienten machten 21 keine Angaben zur Medikation, so daß noch 1362 (521 männliche und 841 weibliche) zur Auswertung zur Verfügung standen. Abb. 23 und 24 zeigen eine grobe Gliederung des männlichen und weiblichen Patientengutes bezüglich ihrer momentanen Medikation im Vergleich.

	keine	Sy	IS und IS + Sy
Männliche Pat. (n)	33	130	358
Weibliche Pat. (n)	89	265	487

Tab. 14 Medikation deutscher Patienten und Patientinnen (n) zum Zeitpunkt der Befragung, Abkürzungen siehe Abb. 23 u. 24

Aus Abb. 23 und 24 sowie Tab. 14 ergibt sich, daß weibliche Patienten im Vergleich zu männlichen häufiger mit keinen oder nur symptomatischen Medikamenten auskommen (354 von 841 Frauen). Dagegen benötigen männliche Patienten häufiger Immunsuppressiva (358 von 521 Patienten) im Gegensatz zu weiblichen (487 von 841 Patientinnen). Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0,005$).

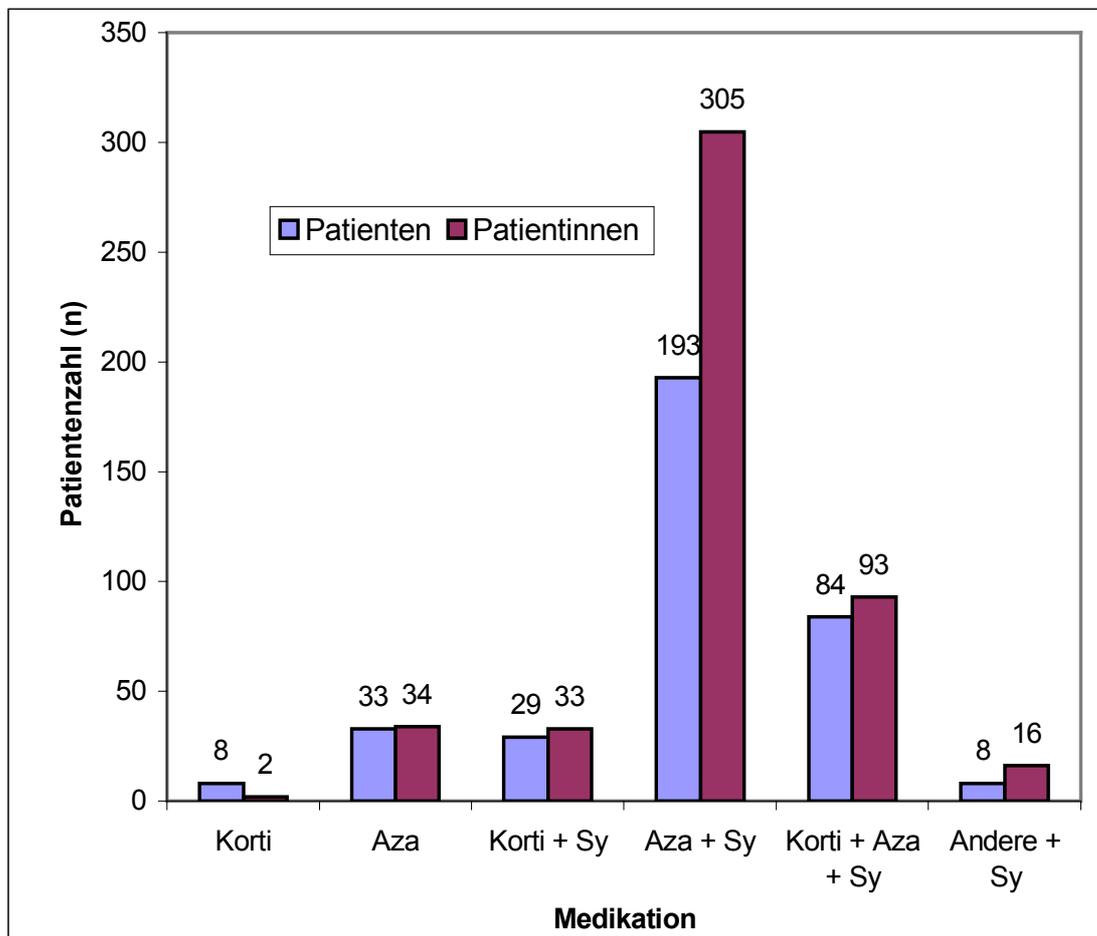


Abb. 25 Immunsuppressiva und Kortikosteroide, die deutsche Patienten ($n = 358$) und Patientinnen ($n = 487$) zum Zeitpunkt der Befragung einnahmen. In der Abbildung sind 3 Männer und 4 Frauen, die Cyclosporin A bzw. Methotrexat als Monotherapie oder in Kombination mit Kortikosteroiden nehmen, nicht berücksichtigt.

Korti	=	Kortikosteroide als Monotherapie
Aza	=	Azathioprin als Monotherapie
Aza + Sy	=	Azathioprin + Cholinesterasehemmer
Korti + Sy	=	Kortikosteroide + Cholinesterasehemmer
Korti + Aza + Sy	=	Kortikosteroide + Azathioprin + Cholinesterasehemmer
Andere + Sy	=	Cyclosporin A oder Methotrexat oder Cyclophosphamid, jeweils kombiniert mit Cholinesterasehemmern

Abb. 25 spezifiziert die von den Patienten zum Zeitpunkt der Befragung eingenommenen Immunsuppressiva inklusive der Kortikosteroide. Man erkennt, daß die bei den MG-Patienten weitaus am häufigsten angewendete immunsuppressive Therapie eine Kombination von Azathioprin mit Cholinesterasehemmern (Aza + Sy) ist. Relativ häufig findet sich auch eine Kombinationstherapie mit Azathioprin, Cholinesterasehemmern und Kortikosteroiden. Allerdings ist zu beachten, daß Kortikosteroide nur in Ausnahmen als Dauertherapie gegeben werden, dagegen meist für begrenzte Zeit als Stoßtherapie in höherer Dosis.

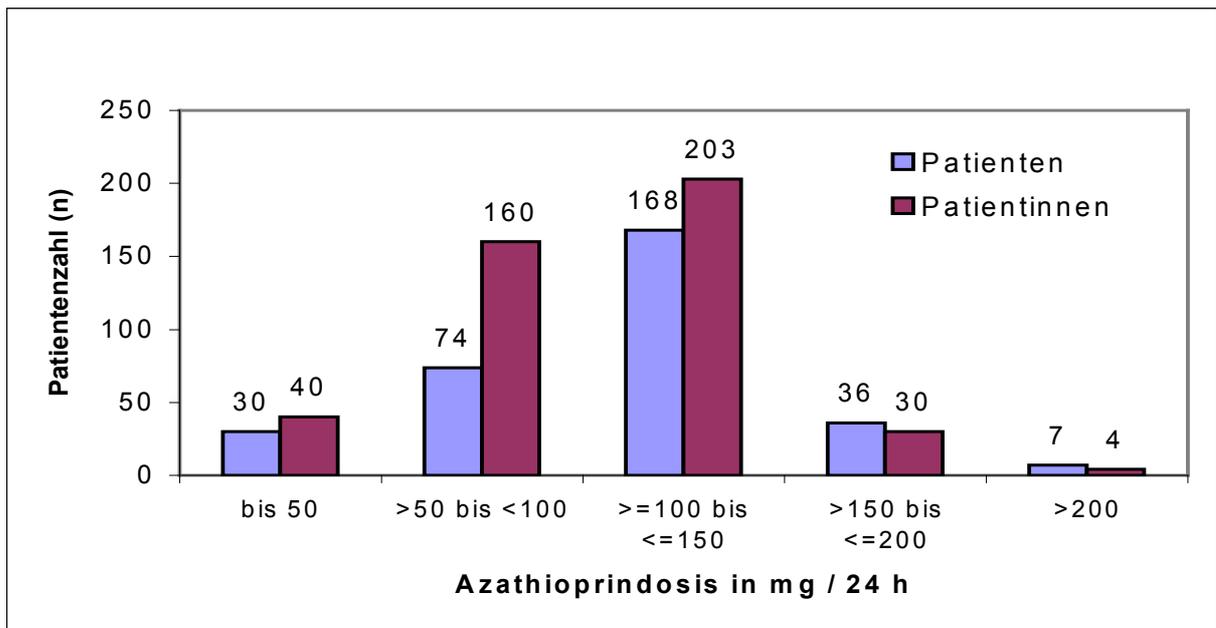


Abb. 26 Azathioprindosierungen bei männlichen und weiblichen deutschen Patienten

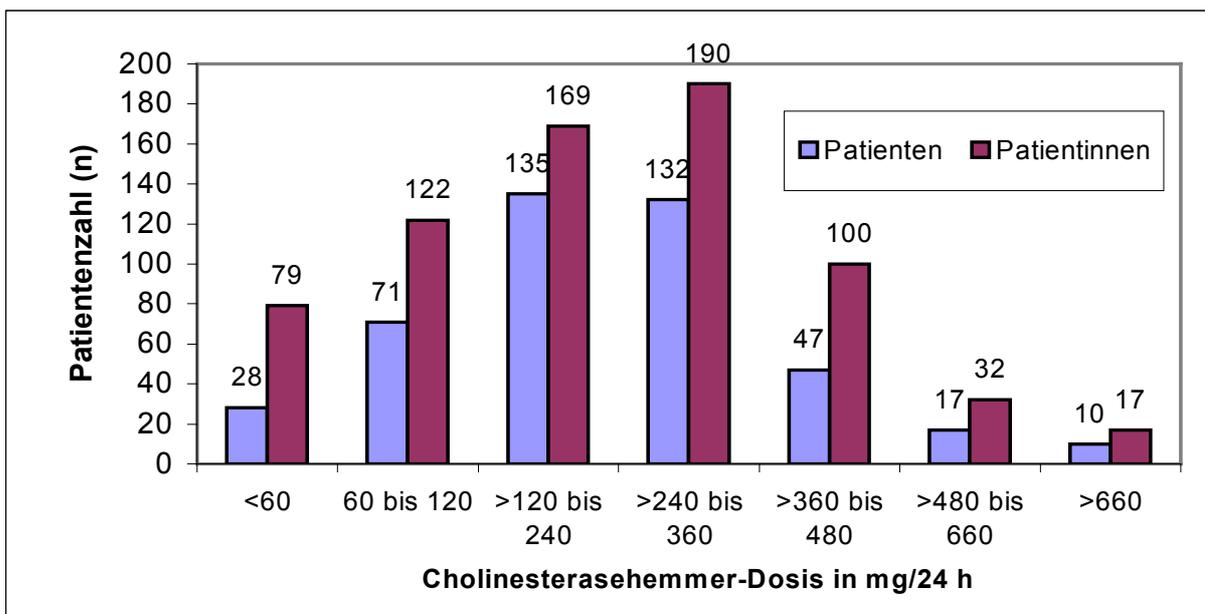


Abb. 27 Cholinesterasehemmer-Dosierungen bei männlichen und weiblichen deutschen Patienten

Die tägliche Azathioprin-Dosis liegt bei beiden Geschlechtern meist im Bereich zwischen > 50 mg und ≤ 150 mg (Abb. 26). Cholinesterasehemmer werden am häufigsten, ebenfalls ohne geschlechtsspezifische Unterschiede, im Dosierungsbereich zwischen 60 und 360 mg pro Tag eingenommen (Abb. 27). Dosen von über 660 mg pro Tag können gefährlich werden, da diese toxisch wirken und eine cholinerge Krise provozieren können. Immerhin nehmen 27 Patienten diese Substanzen in hoher Dosierung, dabei fünf über 1000 mg pro Tag (die höchste angegebene Dosierung lag bei 1500 mg!).

Hochdosierte Immunglobuline erhielten nur relativ wenige Patienten (11 männliche und 27 weibliche). Zwar ist diese Therapie erwiesenermaßen wirkungsvoll, allerdings sehr kostenintensiv.

Plasmapheresen werden meist nur bei Krisensituationen eingesetzt oder um solchen vorzubeugen. Eine Übersicht gibt Tab. 15. Es zeigt sich, daß diese relativ eingreifende Maßnahme für den Patienten meist zu guter oder zufriedenstellender Besserung führte (bei 90 von 103 Patienten, was 87,4 % entspricht).

	<u>Plasmaphereseerfolg</u>		
	gut	Zufriedenstellend	Kein Erfolg
Männliche Pat. (n)	16	14	3
Weibliche Pat. (n)	32	28	10

Tab. 15

Plasmaphereseerfolg bei deutschen Patienten (n = 33) und Patientinnen (n = 70)

3.3 Verlauf der Erkrankung

3.3.1 Verlauf vor Krankheitsausbruch und bei Manifestationsbeginn

3.3.1.1 Symptome vor Ausbruch

Die Patienten wurden nur nach Symptomen befragt, die eventuell kurz (wenige Tage bis Wochen) vor dem Auftreten erster Muskelschwächen bemerkt wurden. Die Abb. 28 bezieht sich auf den gesamten Patientenpool abzüglich den weiter unten angeführten Erkrankten, wobei berücksichtigt werden muß, daß manche Patienten mehr als nur ein Symptom angaben. Von 1439 Patienten beantworteten 143 die Frage nicht. Von den restlichen 1296 gaben 414 (31,9 %) an, daß sie keinerlei Symptome kurz vor Krankheitsausbruch bemerkten („0“ in Abb. 28).

Somit blieben 882 Patienten (290 männliche und 592 weibliche), die Besonderheiten angaben. Außer den in Abb. 28 angeführten Symptomen wurden noch weitere, sehr unterschiedliche angeführt, allerdings nur bei insgesamt 11 Patienten, welche in Abb. 28 nicht berücksichtigt worden sind. Abb. 28 bezieht sich also auf einen Patientenpool von 871 Patienten (286 männliche und 585 weibliche). Von den 286 männlichen Patienten machten insgesamt 523 Angaben zu Symptomen (manche machten zwei, wenige drei Angaben), von den 585 weiblichen insgesamt 1041 Angaben 0 (A - F in Abb. 28).

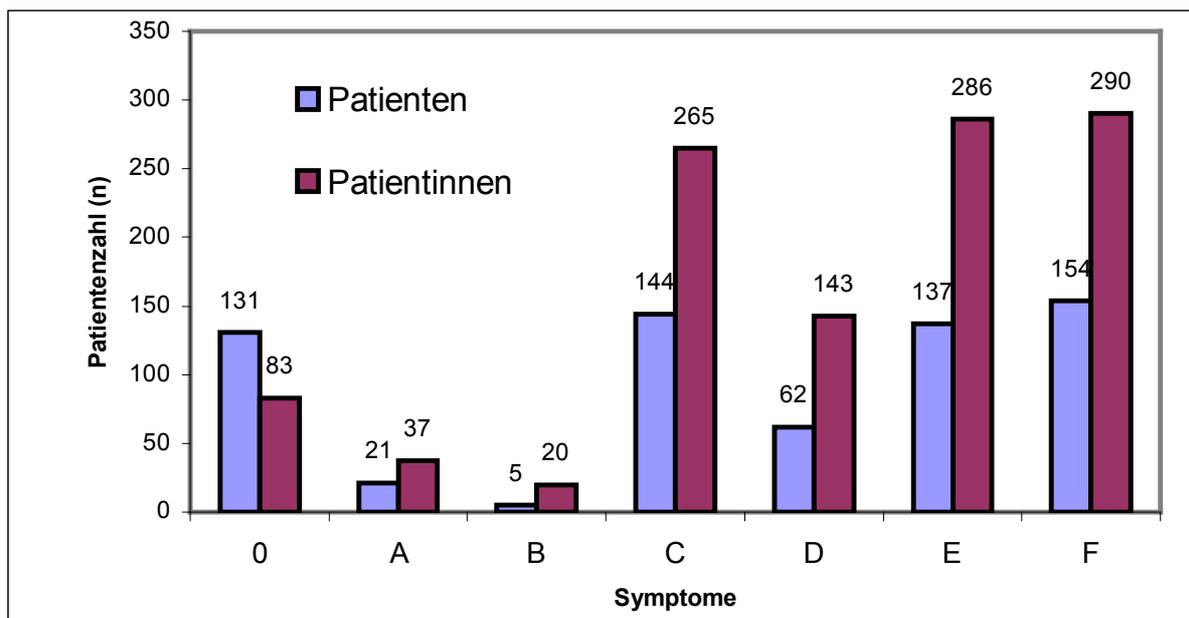


Abb. 28 Angaben zu Symptomen, die kurz vor Ausbruch der MG auftraten, bezogen auf 1296 Patienten der gesamten Patientenzahl. Angaben von Symptomen von 286 männlichen (523 Angaben: mindestens eine und maximal drei Angaben pro Patient) und 585 weiblichen (1041 Angaben) Patienten.

0 = keine Besonderheiten

A = allgemeine Schwäche

B = Schwindel

C = Einschränkung der allgemeinen Belastbarkeit

D = schnelles Ermüden

E = Bedürfnis nach vermehrten Ruhepausen

F = schlappes, lustloses Gefühl

3.3.1.2 Mögliche Auslösefaktoren für die Erstmanifestation

Die Frage nach besonderen Umständen kurz vor Krankheitsmanifestation beantworteten 291 Erkrankte nicht, so daß noch 1148 Fragebögen von 425 Patienten und 723 Patientinnen zur Auswertung zur Verfügung standen. 155 männliche (36,5 %) und 169 weibliche (23,4 %) Patienten bemerkten keine besonderen Umstände. Die restlichen (63,5 % der männlichen und 76,6 % der weiblichen Patienten) gaben mindestens einen Faktor (manche bis zu drei Faktoren) an, der als Auslösefaktor für die Erstmanifestation in Frage kommen könnte (Tab. 16).

		<u>Mögliche Auslösefaktoren</u>														
		0	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
m (n)		155	34	22	143	16	31	11	37	-	15	45	27	12	-	31
w (n)		169	120	49	203	67	95	18	73	29	58	105	55	16	47	45
Σ		324	154	71	346	83	126	29	110		73	150	82	28		76

Tab. 16 Mögliche Auslösefaktoren für die Krankheitsmanifestation, angegeben von 425 männlichen (m) und 723 weiblichen (w) Patienten. Jeder Patient gab mindestens einen Faktor an.

- 0 = Keine Faktoren
- A = Große familiäre Probleme
- B = Große schulische oder berufliche Probleme
- C = Starke Beanspruchung / Streß ohne Erholungsphasen
- D = Depressive Verstimmungen
- E = Trauerfall
- F = Unfall
- G = Operation
- H = Im Verlauf einer Schwangerschaft
- I = Erkrankung eines nahestehenden Menschen
- J = Infekte oder andere Erkrankungen
- K = Einnahme eines bestimmten Medikaments
- L = Impfung
- M = Geburt eines Kindes
- N = Urlaub im Ausland

Streßsituationen ohne Ruhepausen mit starker Beanspruchung wurden von allen Faktoren am häufigsten angeführt. Ebenso sind familiäre Probleme verschiedener Art (A, E, I) noch relativ häufig angegeben, auch können Erkrankungen und damit im Zusammenhang stehende Operationen (auch die Anästhesie) und Medikamente auslösend wirken.

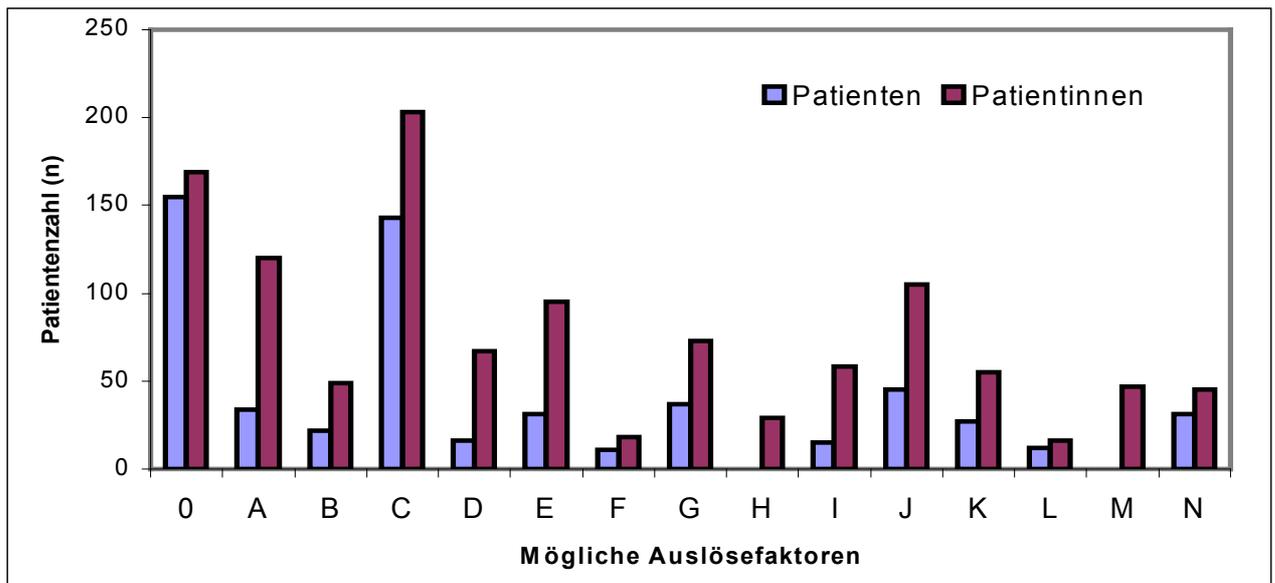


Abb. 29 Mögliche Auslösefaktoren für die Krankheitsmanifestation der Patienten von Tab. 16. Abkürzungen wie in Tab. 16.

3.3.1.3 Initiale Symptome

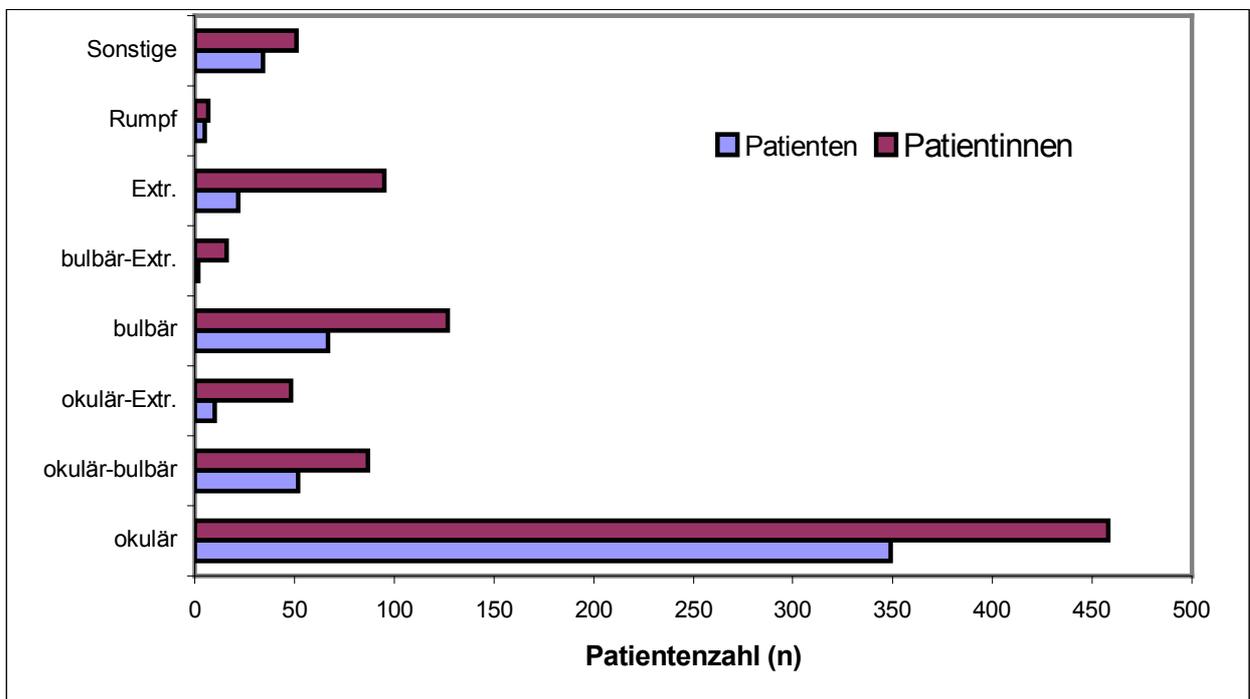


Abb. 30 Verteilung der initialen Symptome (S.), bezogen auf 1430 Patienten (541 männliche und 889 weibliche) der gesamten Patientenzahl. Erklärung der Abkürzungen in Tab. 17.

	<u>Männer</u>		<u>Frauen</u>	
	n	%	n	%
Okulär (nur okuläre S.)	349	64,5	458	51,5
Okulär-bulbär (okuläre und bulbäre S.)	52	9,6	87	9,8
Okulär-Extr. (okuläre und Extremitäten-S.)	10	1,8	48	5,4
Bulbär (nur bulbäre S.)	67	12,4	127	14,3
Bulbär-Extr. (bulbäre und Extremitäten-S.)	2	0,4	16	1,8
Extr. (nur Extremitäten-S.)	22	4,1	95	10,7
Rumpf (nur Rumpf-S.)	5	0,9	7	0,8
Sonstige (sonstige S.)	34	6,3	51	5,7

Tab. 17 Verteilung der initialen Symptome (S.) der Patienten von Abb. 30: absolute (n) und relative (%) Patientenzahlen. „Sonstige“: okuläre bzw. bulbäre bzw. Extremitäten- und Rumpfsymptome, Harn- und Stuhlinkontinenz

Das Verteilungsmuster der initialen Symptome (Abb. 30 und Tab. 17) zeigt, daß die Augenmuskeln weitaus am häufigsten betroffen sind. So traten bei initialen Symptomen bei 75,9 % der Patienten und 66,7 % der Patientinnen Paresen der äußeren Augenmuskeln auf. Bulbäre Paresen als zweithäufigste Erstsymptome wurden von insgesamt 22,4 % der männlichen und 25,9 % der weiblichen Patienten angegeben. Unterschiede bei den Geschlechtern sind nur bei den okulären (Tendenz: häufiger bei männlichen Patienten) und den Extremitäten-Paresen (Tendenz: häufiger bei Patientinnen) zu erkennen.

Aus dem Verteilungsmuster der Augenmuskelparesen (Tab. 18 und Abb. 31) ist zu entnehmen, daß zwischen den Geschlechtern praktisch kein Unterschied besteht. So dominierten bei beiden mit knapp der Hälfte der okulären Initialsymptome eine ein- oder beidseitige Ptosis mit 47,8 % bei Patienten und 49,7 % bei Patientinnen. Dagegen kamen Ptosis und Doppelbilder zusammen weniger oft vor.

	Pt 1	Pt 2	Db	Db + Pt
Patienten	133	34	132	50
Patientinnen	148	80	171	59

Tab. 18 Spezifizierung der okulären Paresen als initiale Symptome (männliche Patienten n = 349 und weibliche n = 458)

Pt 1 = einseitige Ptosis
 Pt 2 = beidseitige Ptosis
 Db = Doppelbilder
 Db + Pt = Doppelbilder und Ptosis

	Hände	Arme	Beine
Patienten	3	6	13
Patientinnen	7	24	64

Tab. 19 Spezifizierung der Extremitäten-Paresen als initiale Symptome (männliche Patienten n = 22 und weibliche n = 95)

Auch das Verteilungsmuster der Extremitätenparesen (Tab. 19 und Abb. 31) zeigt keine wesentliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Arme bei 40,9 % und Beine bei 59,1 % der Patienten bzw. 32,7 % und 67,3 % der Patientinnen).

	Schlucken	Kauen	Sprechen	Mimik	Kopfhaltung
Patienten	7	16	21	12	11
Patientinnen	15	22	56	29	5

Tab. 20 Spezifizierung der bulbären Paresen als initiale Symptome (männliche Patienten n = 67 und weibliche n = 127)

Das Verteilungsmuster der bulbären Symptome zeigt bei beiden Geschlechtern Einschränkungen des Sprechens als häufigstes Symptom (Tab. 20 und Abb. 32). Weitere Aussagen sind wegen der relativ geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll.

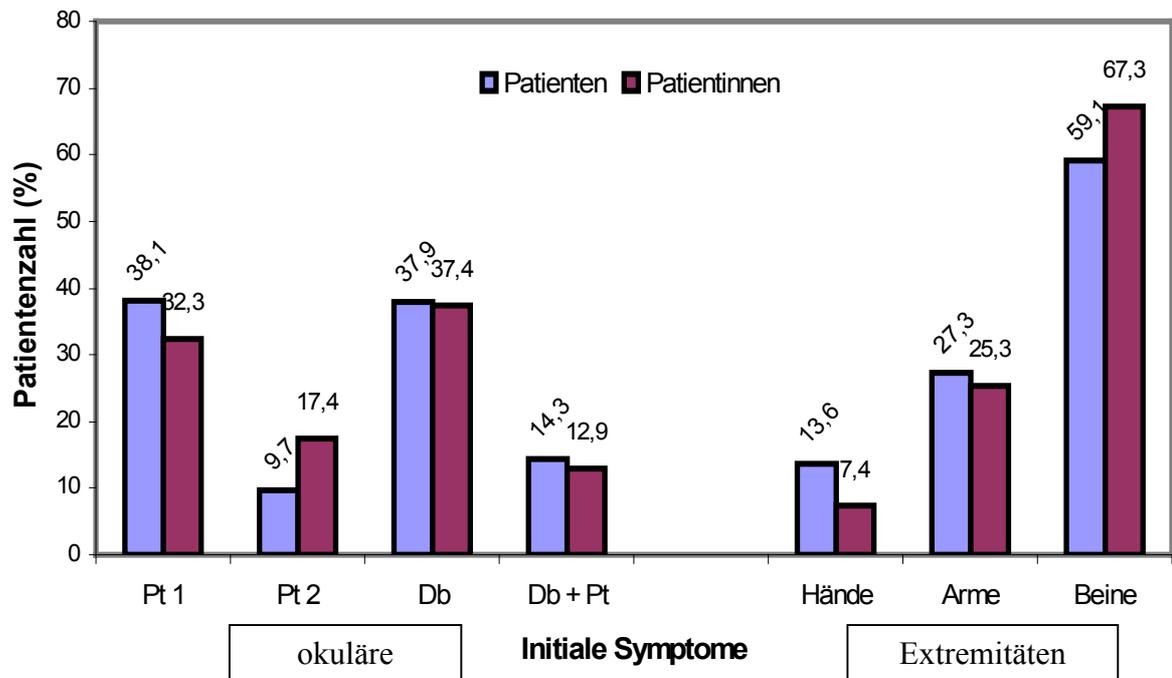


Abb. 31 Spezifizierung der initialen okulären und Extremitätenparesen in die relative Zahl (%) männlicher und weiblicher Patienten. Patientenzahlen und Abkürzungen siehe Tab. 18 und 19.

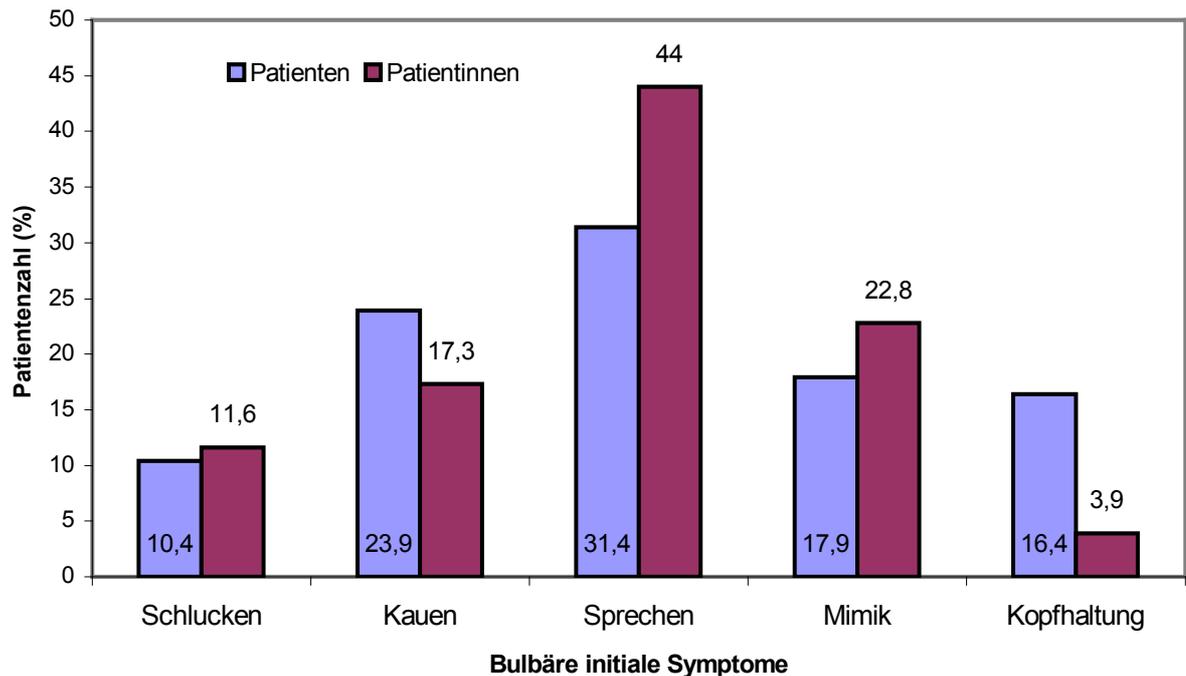


Abb. 32 Spezifizierung der initialen bulbären Paresen in die relative Zahl (%) männlicher und weiblicher Patienten. Patientenzahlen siehe Tab. 20.

3.3.2 Verlaufsentwicklung in den ersten Monaten nach Krankheitsmanifestation

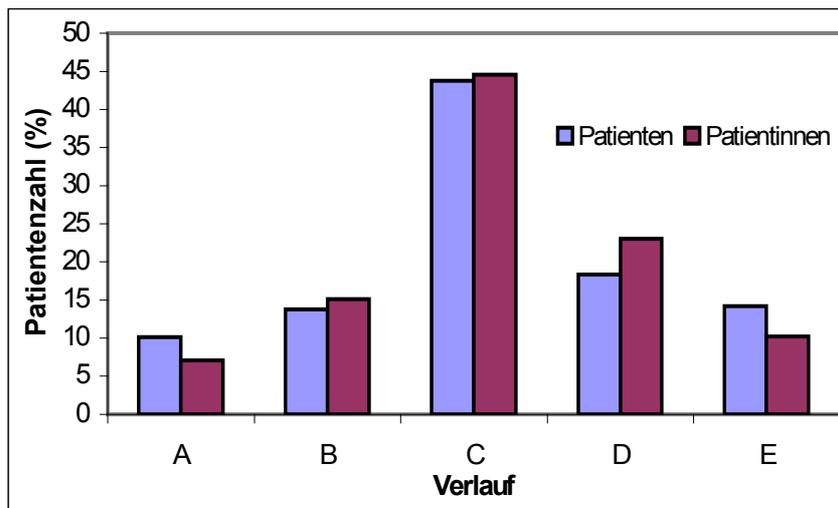
Die MG kann kaum merkbar schleichend mit symptomfreien Zeitspannen, aber auch dramatisch progredient beginnen. Bezogen auf alle befragten Patienten wurde die Frage von 1092 Patienten (415 männliche und 677 weibliche) beantwortet.

	A	B	C	D	E	Σ
Patienten n / (%)	42 (10,1)	57 (13,7)	181 (43,7)	76 (18,3)	59 (14,2)	415
Patientinnen n / (%)	48 (7,1)	102 (15,1)	302 (44,6)	156 (23,0)	69 (10,2)	677

Tab. 21 Unterteilung des Verlauf zu Krankheitsbeginn von Patienten des gesamten Patientenpools (n = 1092 Erkrankte) in Gruppen verschieden schneller Progredienz, in Klammer die relativen Patientenzahlen in %.

A = kaum Veränderung des Verlaufs D = Symptome wurden dramatisch schlechter
 B = Symptome wurden etwas schlechter E = wechselnder Verlauf
 C = Symptome wurden zunehmend schlechter

Aus Tab. 21 und Abb. 33 ist ersichtlich, daß ein Verlauf mit zunehmender Verschlechterung der Symptome anfangs am häufigsten vorkommt. Verläufe mit dramatischen Verschlechterungen kommen im Durchschnitt etwa bei einem Fünftel der Erkrankten vor. Bei den Geschlechtern finden sich keine wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Gruppierung in Krankheitsverläufe zu Beginn.

**Abb. 33**

Unterteilung des Verlaufs zu Krankheitsbeginn von 415 männlichen und 677 weiblichen Patienten (relative Anzahl in %) in Gruppen verschieden schneller Progredienz. Abkürzungen wie in Tab. 21.

3.3.3 Ausbreitung der Paresen auf andere Muskelgruppen

Die Patienten wurden detailliert über das Auftreten und die zeitliche Aufeinanderfolge weiterer Paresen gefragt. Dabei wurde(n) außer dem bzw. den Initialsymptom(en) die aufeinanderfolgenden mit 2., 3. usw. Symptom durchnummeriert. Die umfangreichen Verteilungsmuster mit absoluten und relativen Zahlen sind in Tab. 22 ersichtlich. Da die Patientenzahl bei „Symptomen an 12. Stelle“ zu gering war, wurde auf eine Auflistung verzichtet.

Einen Vergleich der Verteilungsmuster bei den beiden Geschlechtern bieten die Tab. 22 und Abb. 34 und 35 (Seite 65). Dabei zeigte sich grundsätzlich ein sehr ähnlicher Verlauf bei männlichen und weiblichen Patienten.

Zusammenfassend gilt für beide Geschlechter:

Bei den im Verlauf der MG neu hinzukommenden Symptome

- sind die okulären weitaus weniger häufig als initial und werden immer seltener
- werden die bulbären zunächst häufiger, dann auch immer seltener
- werden die Extremitätenparesen zunehmend häufiger, dann wieder seltener
- werden die Rumpfmuskelparesen und Sonstige deutlich häufiger.

Okuläre Symptome sind also typische Anfangssymptome und treten als Spätsymptome kaum auf.

Spätsymptome sind vorwiegend die Rumpfmuskel- und die Extremitätenparesen sowie die Sonstigen. Zu den Sonstigen zählen Harn- und Stuhlinkontinenz, zu den Rumpfmuskeln z.B. Rückenmuskeln wie der Wirbelsäulenhalter und die Atemmuskulatur. Betrachtet man bei den Rumpfmuskeln die Atemmuskulatur gesondert, so zeigt sich, daß Atemmuskellähmungen sich während der Anfangszeit der Erkrankung nur selten einstellen; dagegen treten sie als typisches Spätsymptom bei beiden Geschlechtern häufig auf (Abb. 36 auf Seite 66).

Bulbäre Symptome treten in dem Maße häufiger auf wie die okulären weniger werden und finden sich bei den Symptomen, die an 2. bis 6. Stelle auftreten, am häufigsten.

	Okulär		Bulbär		Extr.		Rumpf		Sonstige		Σ m	Σ w
	Absolute Patientenzahl (n) und relative (%) in Klammer											
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w		
2.	179 (38,4)	280 (33,3)	222 (47,6)	355 (42,2)	54 (11,6)	176 (20,9)	10 (2,2)	25 (2,9)	1 (0,2)	6 (0,7)	466 (100)	842 (100)
3.	73 (15,7)	104 (13,2)	297 (63,9)	438 (55,6)	85 (18,3)	213 (27,0)	9 (1,9)	28 (3,6)	1 (0,2)	5 (0,6)	465 (100)	783 (100)
4.	42 (10,5)	52 (7,2)	263 (65,9)	420 (58,0)	62 (15,5)	204 (28,3)	25 (6,3)	39 (5,4)	7 (1,8)	9 (1,2)	399 (100)	724 (100)
5.	12 (3,6)	54 (8,3)	188 (56,1)	365 (56,7)	99 (29,6)	173 (26,9)	28 (8,4)	41 (6,4)	8 (2,3)	11 (1,7)	335 (100)	644 (100)
6.	10 (3,8)	30 (5,4)	118 (45,0)	282 (51,1)	93 (35,5)	185 (33,6)	34 (13,0)	46 (8,3)	7 (2,7)	9 (1,6)	262 (100)	552 (100)
7.	7 (3,5)	18 (3,9)	67 (33,3)	185 (40,2)	82 (40,8)	178 (38,7)	42 (20,9)	67 (14,6)	3 (1,5)	12 (2,6)	201 (100)	460 (100)
8.	8 (5,5)	18 (4,7)	28 (19,3)	110 (29,6)	71 (49,0)	152 (40,5)	27 (18,6)	69 (18,3)	11 (7,6)	27 (6,9)	145 (100)	376 (100)
9.	3 (3,1)	11 (4,0)	12 (12,2)	66 (23,7)	48 (49,0)	100 (36,1)	29 (29,6)	85 (30,7)	6 (6,1)	15 (5,5)	98 (100)	277 (100)
10.	1 (1,6)	6 (3,2)	3 (4,9)	38 (20,6)	23 (37,7)	49 (26,5)	30 (49,2)	71 (38,7)	4 (6,6)	20 (11,0)	61 (100)	184 (100)
11.	0 (0,0)	3 (2,8)	1 (2,6)	10 (9,5)	7 (18,4)	9 (8,5)	23 (60,6)	65 (61,3)	7 (18,4)	19 (17,9)	38 (100)	106 (100)

Tab. 22 Verteilungsmuster der Ausbreitung der Paresen auf andere Muskelgruppen bei zunehmender Krankheitsdauer, ausgehend vom Patientenpool von Tab. 17 der initialen Symptome (541 Patienten und 889 Patientinnen).

2. – 11. = Symptome, die an 2. – 11. Stelle auftraten: in oberster Reihe stehen die absoluten, darunter in Klammer die prozentualen Patientenzahlen.
Die Symptome der fünf aufgeführten Gruppen sind in Kapitel 1.4.1 genau aufgeführt.

m = männlich und w = weiblich

„Sonstige“: Harn- und Stuhlinkontinenz. Weitere Abkürzungen wie in Tab. 17.

Bei den meisten Patienten mit initial nur okulärer Symptomatik wurden im Laufe der Erkrankung auch weitere Muskelgruppen befallen. So blieben von den anfangs 349 männlichen Patienten (64,5 %) nur 54 (15,5 %) übrig, die zumindest drei Jahre lang weiterhin lediglich okuläre Symptome aufwiesen. Das heißt, daß also 84,5 % der initial von nur okulären Symptomen betroffenen Patienten eine generalisierte MG entwickeln. Von den entsprechend 458 weiblichen Patienten bleiben 52 (11,4 %) mit rein okulären Symptomen übrig, d.h. 88,6 % entwickeln eine generalisierte MG.

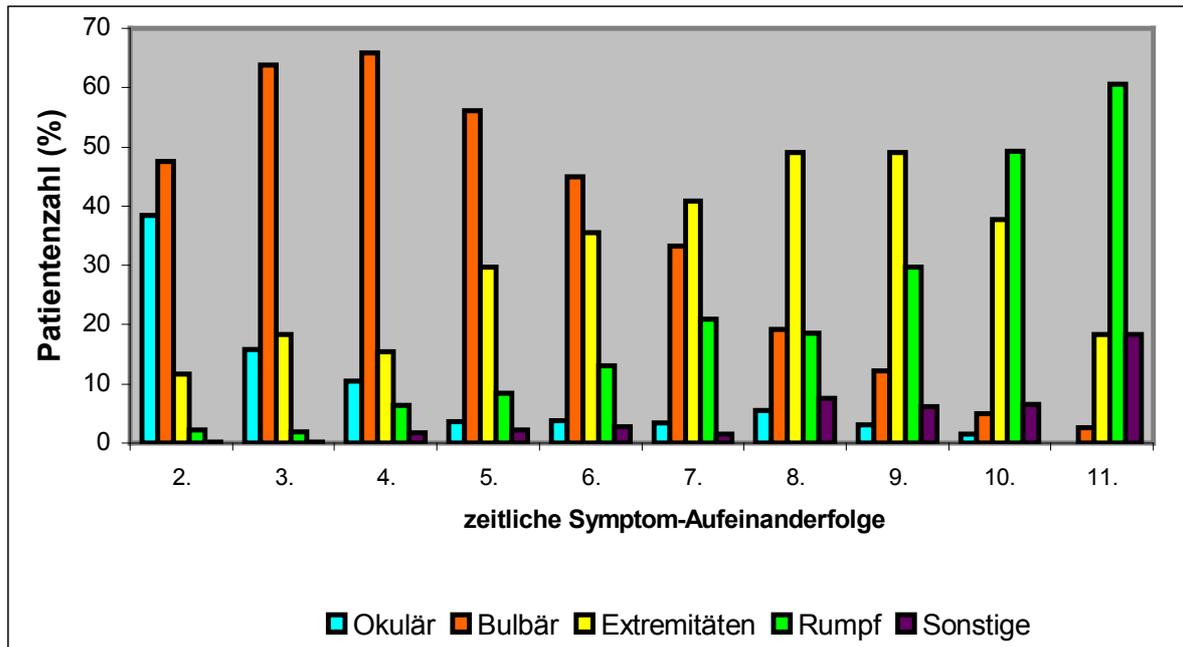


Abb. 34 Verteilung der Ausbreitung der Paresen auf andere Muskelgruppen bei männlichen Patienten (relative Patientenzahlen in %) und bei zunehmender Krankheitsdauer. Beschriftung und Patientenpool wie in Tab. 22.

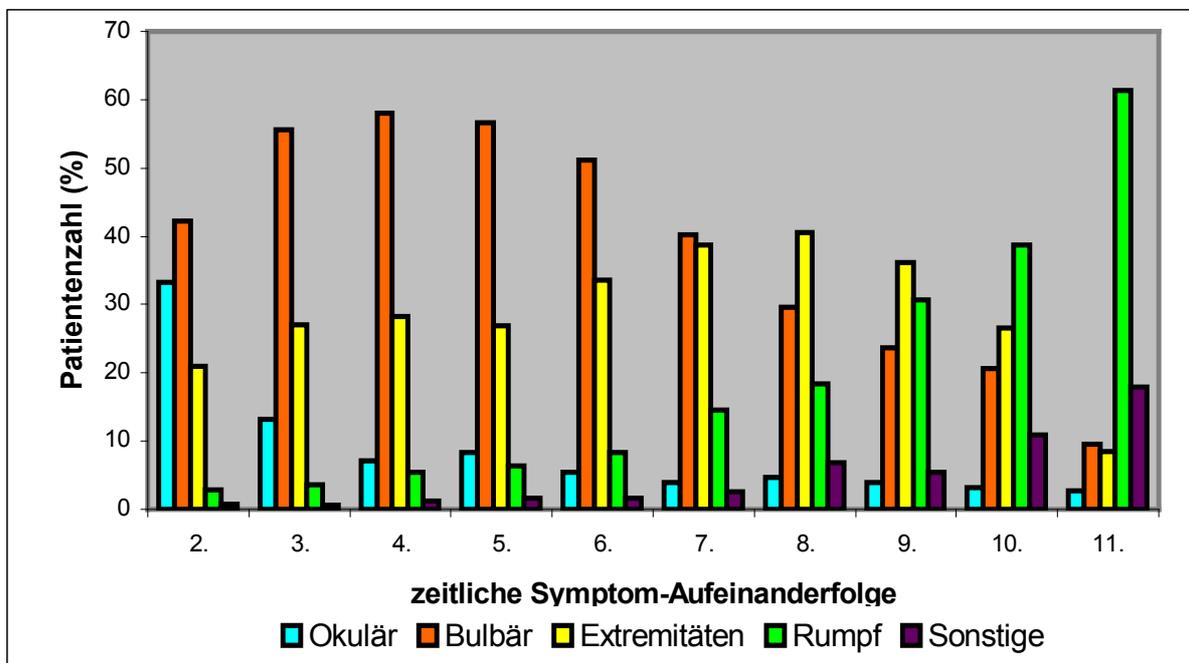


Abb. 35 Verteilung der Ausbreitung der Paresen auf andere Muskelgruppen bei weiblichen Patienten (relative Patientenzahlen in %) und bei zunehmender Krankheitsdauer. Beschriftung und Patientenpool wie in Tab. 22.

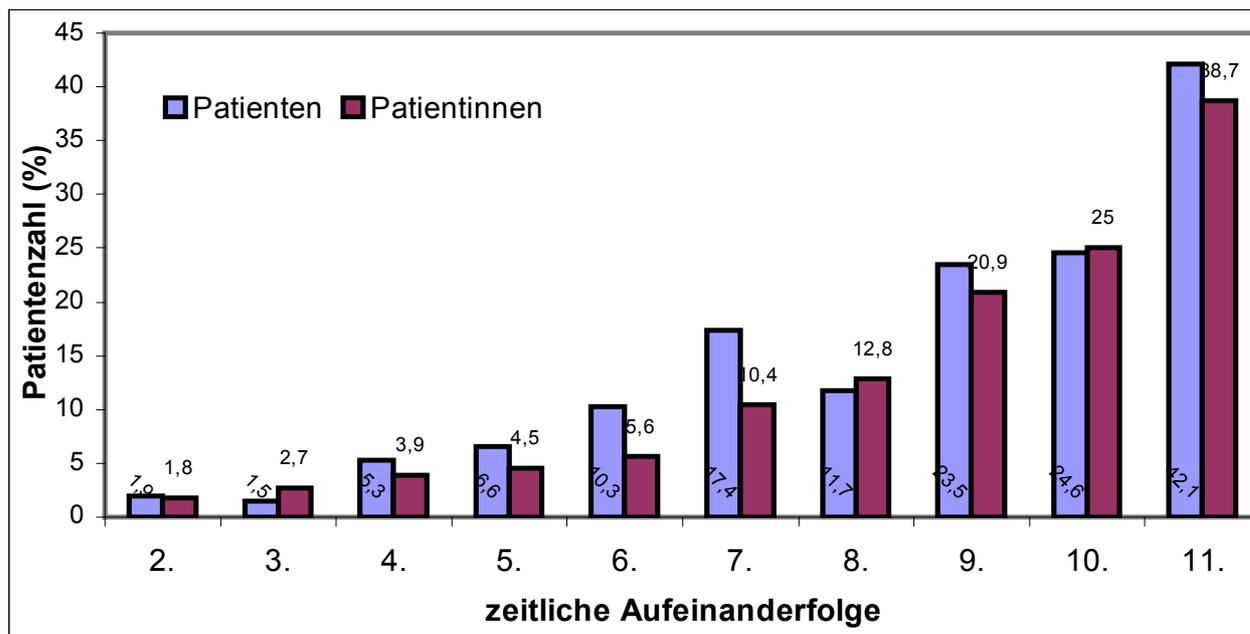


Abb. 36 Prozentuale Häufigkeit von Atemmuskellähmungen bei zunehmender Krankheitsdauer. Beschriftung und Patienten wie in Tab. 22 auf Seite 64. „2. – 11.“ gibt an, an welcher Stelle – folgend auf andere Symptome – Atemmuskellähmungen auftraten.

3.3.4 Schweregrad zum Zeitpunkt der Befragung

3.3.4.1 Übersicht

		Klasse des Schweregrads								Σ
		0a	0b	1a	1b	2a	2b	3	4	
Patienten	n	21	61	7	107	5	245	84	20	540
	(%)	(3,9)	(9,4)	(1,3)	(19,8)	(0,9)	(45,4)	(15,6)	(3,7)	(100)
Patientinnen	n	43	54	19	182	12	373	160	43	886
	(%)	(4,9)	(6,1)	(2,1)	(20,5)	(1,4)	(42,1)	(18,0)	(4,9)	(100)

Tab. 23 Übersicht über die Schweregrad-Klassen zum Zeitpunkt der Befragung, bezogen auf den gesamten Patientenpool (n = 1426).

- 0a = Remission = R
- 0b = Pharmakologische Remission = PR
- 1a = Geringfügige Beschwerden, keine Medikation, keine Behinderungen
- 1b = Geringfügige Beschwerden, mit Medikation, keine Behinderungen
- 2a = Leichte Beschwerden und Behinderungen nach Anstrengung, keine Medikation
- 2b = Leichte Beschwerden und Behinderungen nach Anstrengung, mit Medikation
- 3 = Mäßige bis mittelschwere Beschwerden und Behinderungen auch in Ruhe, mit Medikation
- 4 = Schwere Beschwerden und Behinderungen

Wie in Kapitel 2.1.4.1 erläutert, wurden die Patienten nach Symptomen und Befinden in Schweregrade eingeteilt (siehe Tab. 2 auf Seite 21). Dabei konnten die Angaben von 540 männlichen und 886 weiblichen Patienten vom gesamten Patientenpool ausgewertet werden. In Abb. 37 wurden die Schweregrad-Klassen 0a als R (Remission) und 0b als PR (Pharmakologische Remission) bezeichnet; die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden jeweils zusammengefaßt.

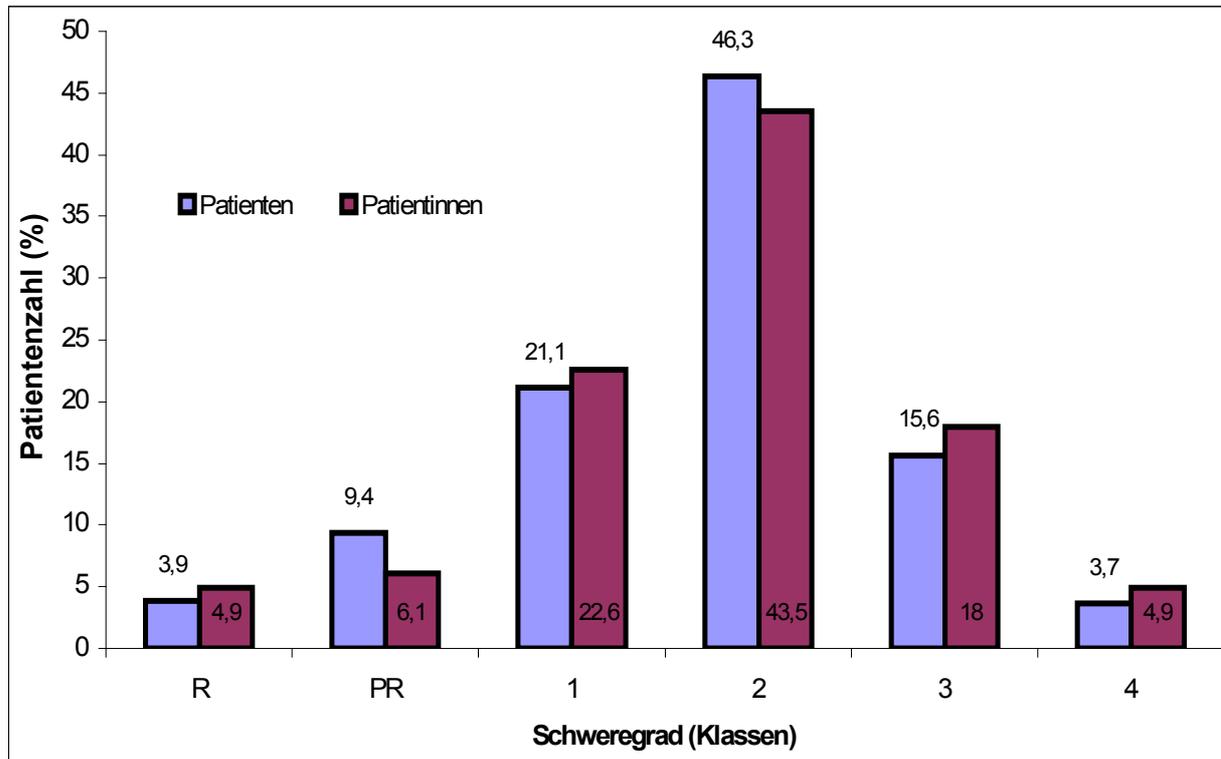


Abb. 37 Schweregrad-Klassen von 540 männlichen und 886 weiblichen Patienten (relative Patientenzahl in %) zum Zeitpunkt der Befragung. Abkürzungen wie in Tab. 23; die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefaßt.

Beim Vergleich der Verteilung der Schweregrade fanden sich geschlechtsspezifisch keine wesentlichen Unterschiede. Dabei ist zu berücksichtigen, daß sich im Patientenpool alle seropositiven und seronegativen, Patienten mit und ohne Thymom, okuläre und generalisierte MG und Patienten mit und ohne TE befinden.

In Remission (R und PR) befanden sich 13,3 % der männlichen und 11 % der weiblichen Patienten.

Ein Vergleich von Patienten aus Westdeutschland (W-) mit Patienten der damaligen DDR (O-) zeigt, daß bei westdeutschen Patienten häufiger Remissionsphasen und weniger Patienten der Klasse 4 mit schweren Symptomen zu finden sind (Abb. 38).

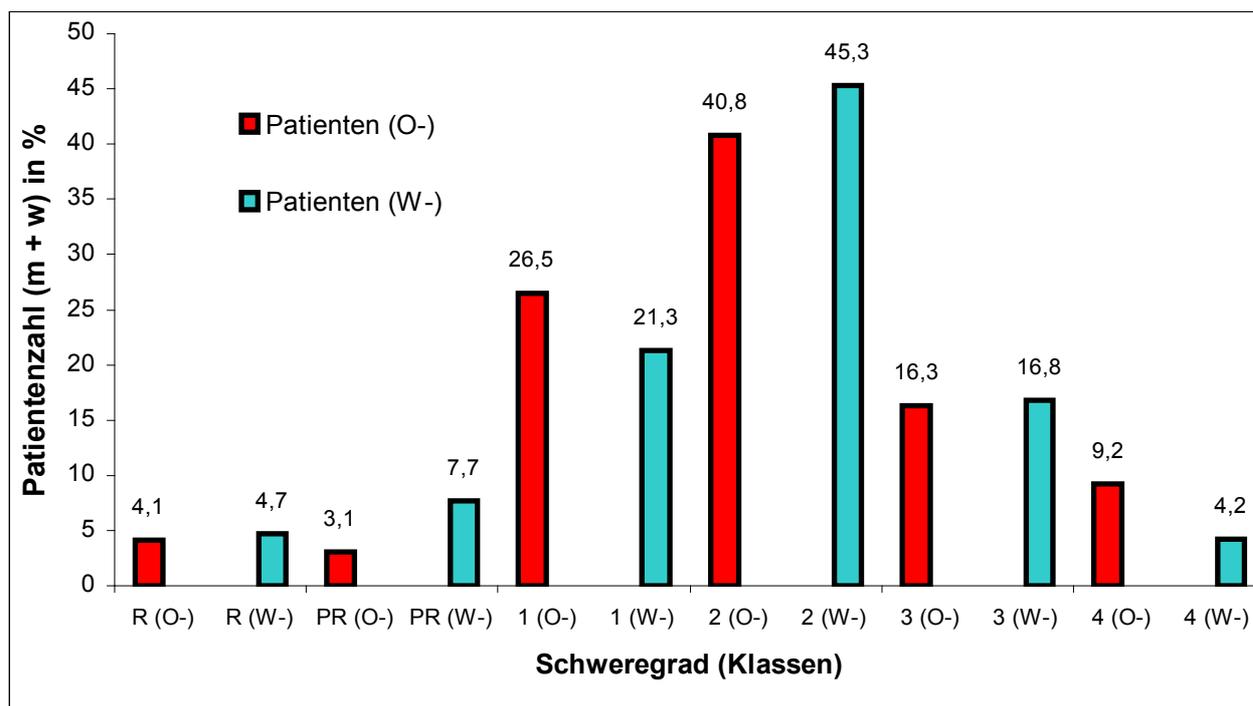


Abb. 38 Schweregrad-Klassen zum Zeitpunkt der Befragung von 98 Patienten der ehemaligen DDR (O-) und 1190 westdeutschen Patienten (W-; relative Patientenzahl in %), jeweils männliche (m) und weibliche (w) zusammen. Abkürzungen wie in Tab. 23; die Gruppen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefaßt.

3.3.4.2 Postthymektomie-Syndrom (PTS)

Das seltene PTS fand sich fast nur bei Frauen (1 Mann und 13 Frauen). 11 der Patienten hatten ein Thymom, die restlichen Thymushyperplasien. Der Verlauf ist signifikant schwerer als bei den anderen Patientengruppen, was aus der Tab. 24 deutlich hervorgeht.

So kommt kein Patient ohne Medikamente und nur relativ wenige mit lediglich symptomatischer Medikation aus. Remissionen kamen nicht vor, der Anteil mit deutlichen Symptomen in Ruhe (Klasse 3) und schweren Symptomen (Klasse 4) war hoch.

	<u>Klasse des Schweregrads</u>						<u>Medikation</u>		
	R	PR	1	2	3	4	keine	Sy	IS und IS + Sy
Patienten (m + w) / (%)	0,0	0,0	7,1	42,9	42,9	7,1	0,0	14,3	85,7

Tab. 24 Schweregrad-Klassen und Medikation zum Zeitpunkt der Befragung von Patienten mit PTS (n = 14). Abkürzungen wie in Tab. 23 und Abb. 23 (Seite 53), m = männlich und w = weiblich.

3.3.4.3 Seronegative MG

Von sämtlich erfassten Patienten hatten 32 männliche und 27 weibliche Patienten eine seronegative MG. Von den 32 Patienten wurden acht thymektomiert, wobei vier ein Thymom und einer eine Hyperplasie aufwies. 13 der 27 Patientinnen wurden thymektomiert (drei mit Thymom und sieben mit Hyperplasie).

Neun der männlichen Patienten (28,1 %) hatten eine okuläre MG, deutlich mehr als das durchschnittliche Vorkommen (8,8 %) beim übrigen Patientenpool. Bei den Patientinnen dagegen fand sich keine okuläre MG. Im Vergleich zu den Patientinnen kamen Patienten mit mittelschweren und schweren Behinderungen deutlich weniger vor, auch hatten sie markant mehr Remissionsphasen (Tab. 25).

	<u>Klasse des Schweregrads</u>					
	R	PR	1	2	3	4
Patienten (%)	12,5	15,6	18,8	40,6	9,4	3,1
Patientinnen (%)	3,7	0,0	11,1	59,3	22,2	3,7

Tab. 25

Schweregrad-Klassen bei seronegativen Patienten zum Zeitpunkt der Befragung. Abkürzungen wie in Tab. 23 (Seite 66).

	keine	Sy	IS und IS + Sy
Patienten (%)	15,6	31,2	53,2
Patientinnen (%)	11,1	33,3	55,6

Tab. 26

Medikation der Patienten mit seronegativer MG. Abkürzungen wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

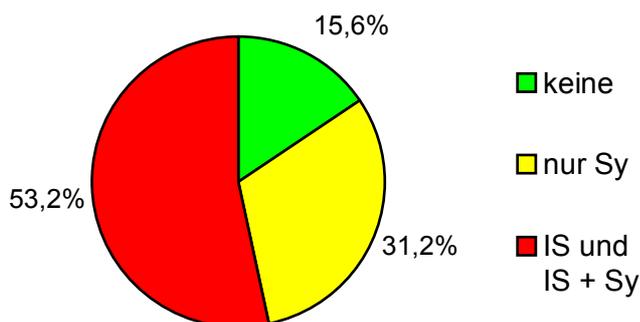


Abb. 39

Medikation der männlichen Patienten mit seronegativer MG zum Zeitpunkt der Befragung (n = 32). Beschriftung wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

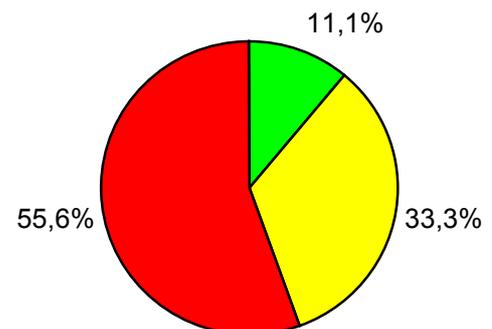


Abb. 40

Medikation der weiblichen Patienten mit seronegativer MG zum Zeitpunkt der Befragung (n = 27)

Zwar sind die Patientenzahlen für eindeutige Aussagen zu gering, jedoch lassen sich im Vergleich zum übrigen Patientenpool (Kapitel 3.1.6.1) folgende Tendenzen ableiten:

- Bei seronegativen Patienten kommen bei beiden Geschlechtern Thymome etwas weniger häufig vor, und Thymektomien werden seltener durchgeführt.
- Männliche Patienten weisen mehr Remissionen (R und PR) und weniger Schweregrade mit gravierenden Symptomen (Gruppen 3 und 4) als der Durchschnitt des übrigen Patientenpools auf (Tab. 25).
- Weibliche Patienten weisen häufiger stärkere Ausbildungen der Symptome (3 und 4) und weniger Remissionen (P und PR) auf.
- Beim Vergleich der seronegativen Patienten untereinander kommen Remissionen bei männlichen Patienten weitaus häufiger vor, dagegen gravierende Symptome seltener.
- Okuläre MG kommt bei den männlichen Patienten überdurchschnittlich häufig vor.
- Seronegative Patienten benötigen weniger oft immunsuppressive Medikamente, dagegen häufiger nur symptomatische oder keinerlei Medikation (Tab. 26 und Abb. 39 und 40).

3.3.4.4 Okuläre MG

Von sämtlich erfassten Patienten wiesen 52 männliche und 54 weibliche Erkrankte eine okuläre MG auf. Ein TE wurde bei 27,8 % der männlichen und 30,8 % der weiblichen Patienten durchgeführt.

Im Vergleich zu den übrigen Patienten waren bei beiden Geschlechtern mit okulärer MG wenig mehr Patienten in Remission (R und PR zusammen 11,8 % im Durchschnitt im Gegensatz zu 10,1 % bei den übrigen). Dagegen fanden sich Patienten von Schweregrad-Klasse 1 mit durchschnittlich 36,8 % (17,6 % bei den übrigen) etwa doppelt so häufig.

	Keine	Sy	IS und IS + Sy
Patienten (%)	18,5	31,5	50,0
Patientinnen (%)	17,3	42,3	40,4

Tab. 27

Medikation der Patienten mit okulärer MG zum Zeitpunkt der Befragung. Abkürzungen wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

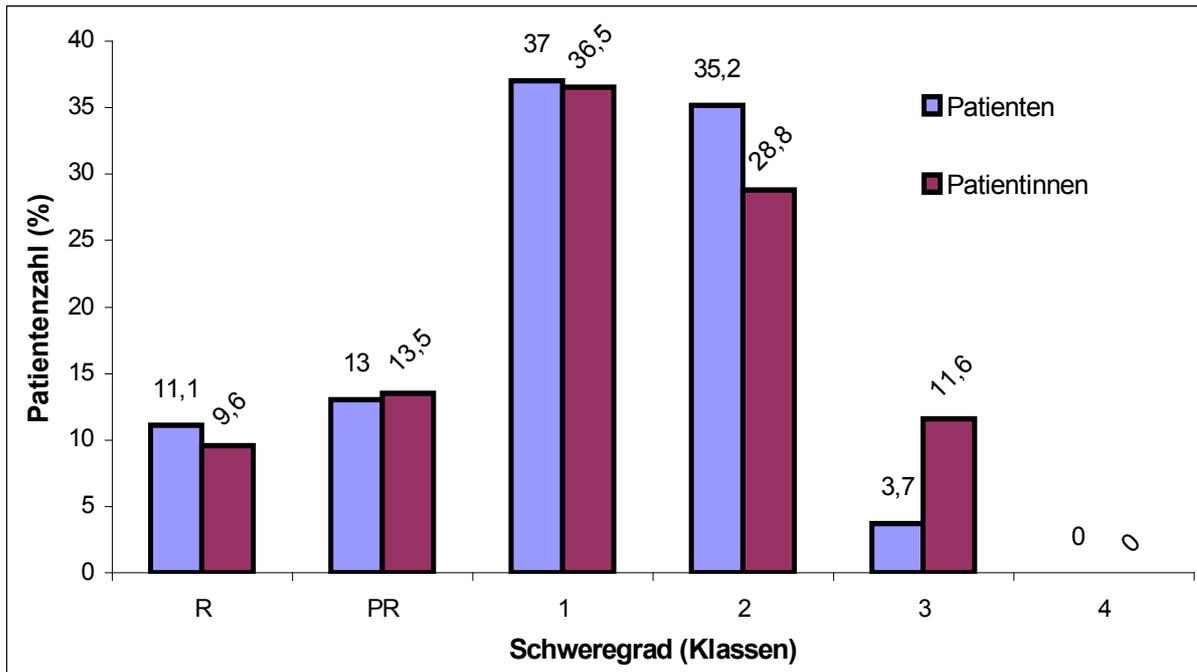


Abb. 41 Schweregrad-Klassen zum Zeitpunkt der Befragung von 54 männlichen und 52 weiblichen Patienten mit okulärer MG (relative Patientenzahl in %) des gesamten Patientenpools. Abkürzungen wie in Tab. 23 (Seite 66); die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefaßt.

Zwar sind die Patientenzahlen auch hier für eindeutige Aussagen zu gering, jedoch lassen sich im Vergleich zu den übrigen Patienten (Kapitel 3.1.6.1) folgende Tendenzen ableiten:

- Patienten mit okulärer MG weisen geringfügig mehr Remissionen (R und PR), weitaus mehr geringgradige Beschwerden (Klasse 1) und weniger Schweregrade mit gravierenden Symptomen (3 und 4) als der Durchschnitt der übrigen Patienten auf (Abb. 41).
- Thymome kommen seltener vor, und Thymektomien werden weniger häufig durchgeführt.
- Unter männlichen Patienten finden sich deutlich mehr mit einer seronegativen MG.
- Patienten mit okulärer MG benötigen deutlich weniger häufig immunsuppressive Medikamente, dagegen viel öfter nur symptomatische oder keinerlei Medikation - auch im Vergleich mit den seronegativen Patienten -, was mit den oben angeführten günstigeren Verteilung der Schweregrade einhergeht (Tab. 27 und Abb. 42 und 43).

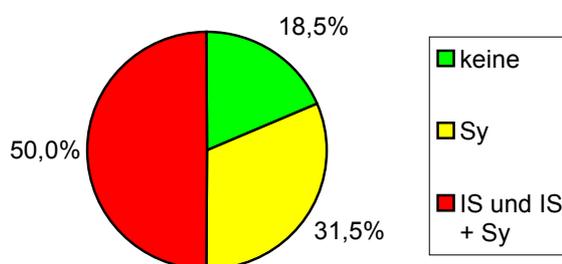


Abb. 42 Medikation der männlichen Patienten mit okulärer MG zum Zeitpunkt der Befragung (n = 52), Beschriftung wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

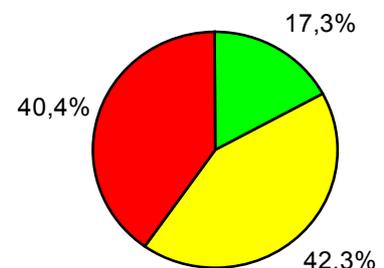


Abb. 43 Medikation der weiblichen Patienten mit okulärer MG zum Zeitpunkt der Befragung (n = 54)

3.3.4.5 Patienten mit Thymom

Bei 75 männlichen (13,8 %) und 160 weiblichen (17,9 %) Patienten, bezogen auf alle befragten Erkrankten, fand sich ein Thymom. Bezüglich der Medikation gab es bei den Geschlechtern praktisch keine Unterschiede, Patienten befanden sich jedoch häufiger in Remissionsphasen als Patientinnen (Tab. 28 und Abb. 44 - 46).

		<u>Medikation</u>			<u>Klasse des Schweregrads</u>					
		Keine	Sy	IS und IS + Sy	R	PR	1	2	3	4
Patienten	n	9	13	53	6	11	17	18	14	9
	(%)	(12,0)	(17,3)	(70,7)	(8,0)	(14,7)	(22,6)	(24,0)	(18,7)	(12,0)
Patientinnen	n	16	31	113	9	11	40	53	39	8
	(%)	(10,0)	(19,4)	(70,6)	(5,6)	(6,9)	(25,0)	(33,1)	(24,4)	(5,0)

Tab. 28 Medikation und Schweregrad-Klassen von Patienten mit Thymom. Abkürzungen wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53) sowie Tab. 23 (Seite 66).

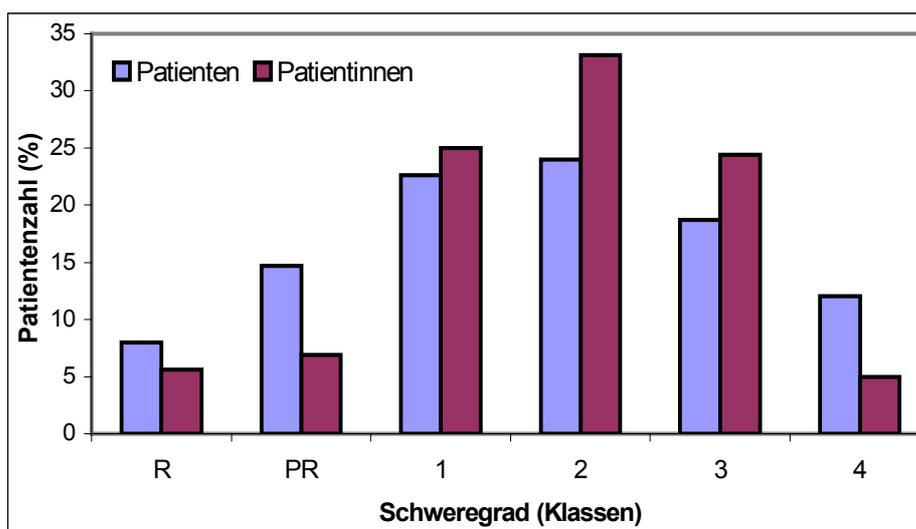


Abb. 44

Schweregrad-Klassen zum Zeitpunkt der Befragung von 75 männlichen und 160 weiblichen Patienten mit Thymom (relative Patientenzahl in %). Abkürzungen wie in Tab. 23 (Seite 66). Die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefaßt.

Im Vergleich zu den übrigen Patienten läßt sich zusammenfassend feststellen:

- Patienten mit Thymom haben häufiger Remissionen als Patientinnen mit Thymom.
- Patienten mit Thymomen (beide Geschlechter) benötigen mehr immunsuppressive Medikamente und kommen weniger oft nur mit symptomatischer Medikation aus (übrige : Patienten 26,0 % Sy und 68,2 % IS und IS + Sy
Patientinnen 33,8 % Sy und 55,7 % IS und IS + Sy).
- Beim Vergleich der Schweregrade finden sich relativ mehr Patienten (beide Geschlechter) mit Thymom in Schweregrad-Klassen mit mittelschweren und schweren Symptomen (3 und 4), dagegen weniger mit nur leichten Symptomen (2) und Remissionen (R und PR) als bei den restlichen.

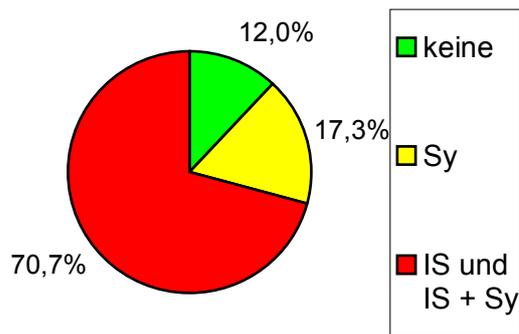


Abb. 45 Medikation der männlichen Patienten mit Thymom zum Zeitpunkt der Befragung (n = 75), Beschriftung wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

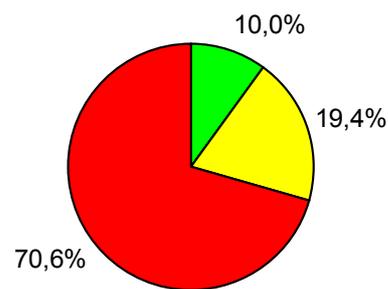


Abb. 46 Medikation der weiblichen Patienten mit Thymom zum Zeitpunkt der Befragung (n = 160).

3.3.4.6 Alters-MG

Von sämtlich erfaßten Patienten waren 232 männliche (42,5 %) und 126 weibliche (14,7 %) bei Erstmanifestation der MG im Alter von 60 Jahren oder älter; die Verteilung der Schweregradklassen ist aus Abb. 47 ersichtlich..

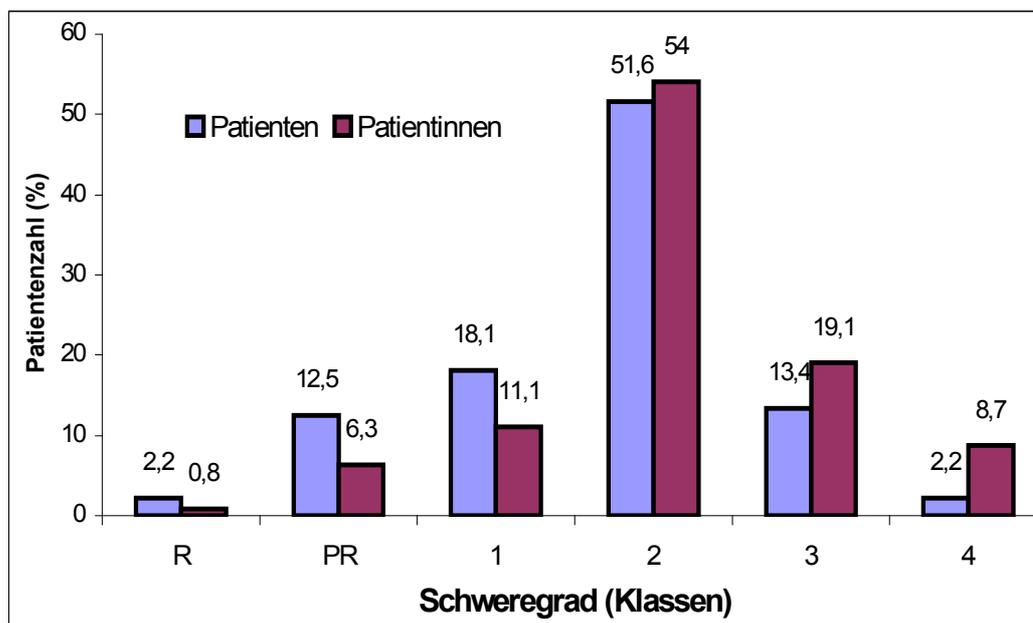


Abb. 47 Prozentuale Verteilung der Schweregrad-Klassen von 232 männlichen und 126 weiblichen Patienten mit Alters-MG zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftungen wie in Tab. 23 (Seite 66). Die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefaßt.

Beim Vergleich der Schweregrade mit den übrigen Patienten ergeben sich insbesondere bei Frauen Unterschiede:

Bei Frauen verlief die Alters-MG etwas häufiger mit gravierenderen Symptomen (Klasse 3 mit 17,9 % und Klasse 4 mit 4,2 % bei den übrigen Patienten).

Weniger häufig kamen Remissionen (0a) und geringgradige Beschwerden (1) vor (5,5 % bzw. 24,5 % bei den übrigen Patienten).

Dagegen fand sich die Schweregradklasse 2 überdurchschnittlich häufig (41,8 % bei den übrigen Patienten).

Bei Männern sind die Unterschiede zu den restlichen Patienten nicht so ausgeprägt, jedoch wiesen sie bei Betrachtung der Schweregradklassen-Verteilung (Abb. 47) ein insgesamt besseres Befinden als Frauen zum Zeitpunkt der Befragung auf.

Remissionen (Klasse 0a) und geringgradige Beschwerden (Klasse 1) kamen weniger häufig vor (5,5 % bzw. 24,5 % bei den übrigen Patienten). Im Vergleich zu den restlichen Patienten fanden sich Männer weniger in den Klassen 3 und 4 (17,2 % bzw. 4,9 % bei den übrigen), jedoch wie bei den Frauen mehr in Klasse 2 (42,2 % bei den übrigen).

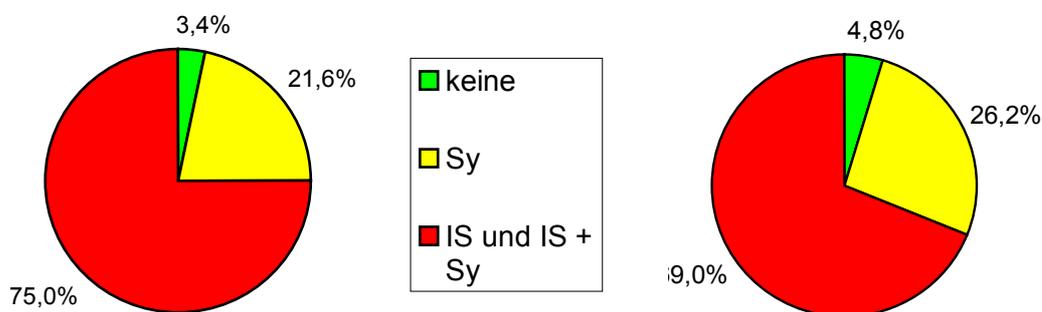


Abb. 48 Medikation männlicher Patienten (n = 232) mit Alters-MG zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftungen wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

Abb. 49 Medikation weiblicher Patienten (n = 126) mit Alters-MG zum Zeitpunkt der Befragung

Beim Vergleich der Medikation von Patienten mit Alters-MG mit derjenigen der übrigen Patientengruppe gilt für beide Geschlechter (Abb. 48 und 49):

Die Alters-MG-Patienten nahmen mehr immunsuppressive Medikamente und kamen weniger oft mit keinen oder lediglich symptomatischen Medikamenten aus. Vergleichszahlen der übrigen Patienten sind 63,6 % Immunsuppressiva bei Männern und 56,3 % bei Frauen; ebenso nahmen 9,1 % der Männer und 11,2 % der Frauen keine sowie 27,3 % der Männer und 32,5 % der Frauen nur symptomatisch wirkende Medikation ein.

3.3.4.7 Infantile und juvenile MG

Wegen der geringen Zahl von Jungen und Mädchen wurden die infantile und juvenile MG zusammengefasst. Jungen benötigten vergleichsweise mehr Immunsuppressiva als Mädchen. Die Mädchen kamen dafür öfter nur mit symptomatischen Medikamenten aus (Abb. 51 und 52). Bezüglich der Medikation kamen beide Geschlechter deutlich mehr ohne Medikamente im Vergleich zur restlichen Patientengruppe (6,4 % der Patienten und 9,2 % der Patientinnen) aus. Beim Vergleich der Schweregrade zwischen den Geschlechtern (Abb. 50) und mit dem restlichen Patienten zeigen sich nur Unterschiede bei der Klasse mit schweren Symptomen (Klasse 4): hier fanden sich insbesondere mehr Jungen mit 14,3 % (übrige Patienten 3,3 %).

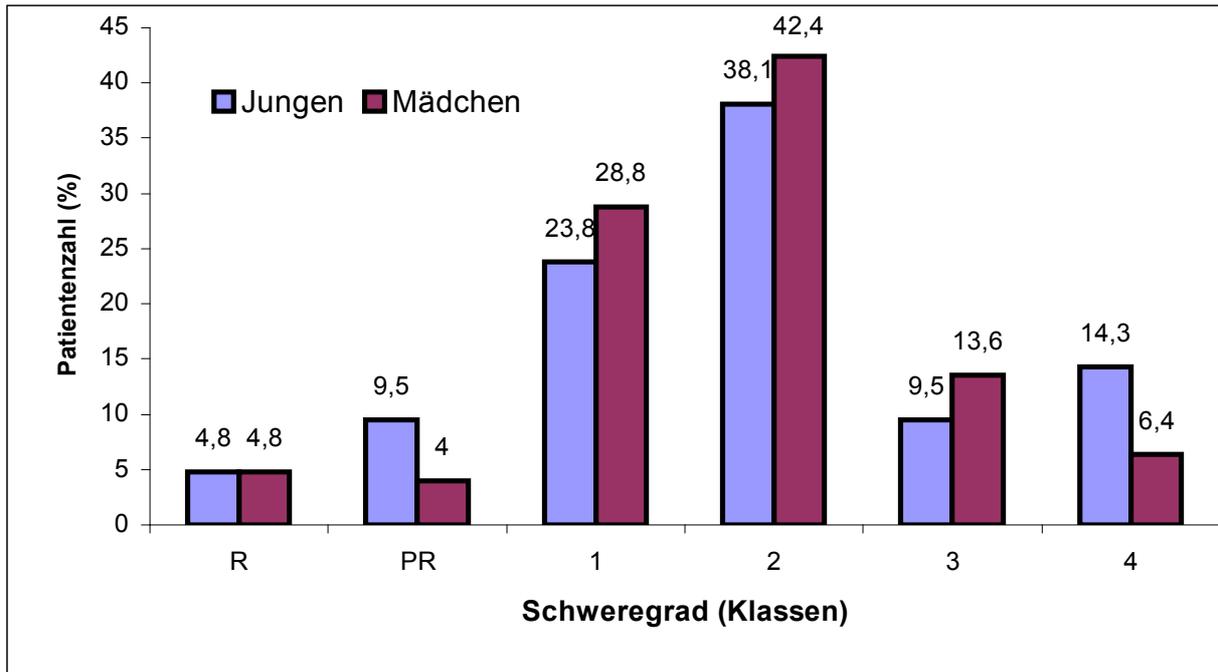


Abb. 50 Prozentuale Verteilung der Schweregrad-Klassen von 21 Jungen und 123 Mädchen mit infantiler und juveniler MG zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftungen wie in Tab. 23 Seite 66), die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefasst.

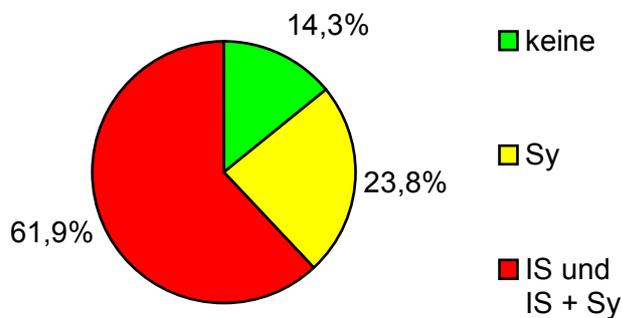


Abb. 51 Medikation von Jungen (n = 21) mit infantiler und juveniler MG zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftung wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

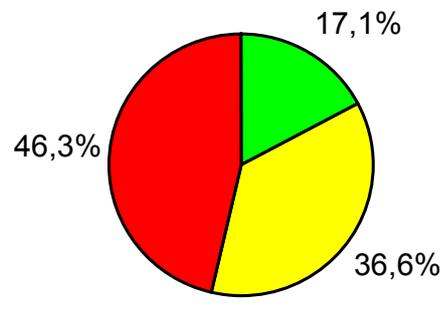


Abb. 52 Medikation von Mädchen (n = 123) mit infantiler und juveniler MG zum Zeitpunkt der Befragung.

3.3.4.8 Frühmanifestations-MG

Männer fanden sich häufiger in den Schweregrad-Klassen mit gravierenden Symptomen (Klasse 3 und 4) und hatten weniger Remissionsphasen als Frauen (Abb. 53). Beim Vergleich mit den übrigen Patienten fanden sich ebenfalls relativ mehr Männer mit Frühmanifestations-MG in den Klassen 3 (restliche Patienten 14,2 %) und 4 (restliche Patienten 3,4 %). Bei den Frauen zeigen sich bezüglich der Schweregrad-Klassen und Medikation keine wesentlichen

Unterschiede beim Vergleich mit den übrigen Patienten (Abb. 55). Die vergleichsweise bei Männern ein wenig häufigere Einnahme von Immunsuppressiva sowie die geringere Zahl von Remissionsphasen ist durch die entsprechende Schweregrad-Klassen-Verteilung erklärbar (Abb. 54). Im Vergleich zu den restlichen Patienten mit 71,1 % Immunsuppressiva-Einnahme bei männlichen Patienten ist die Häufigkeit der Anwendung dieser Medikamentengruppe jedoch geringer.

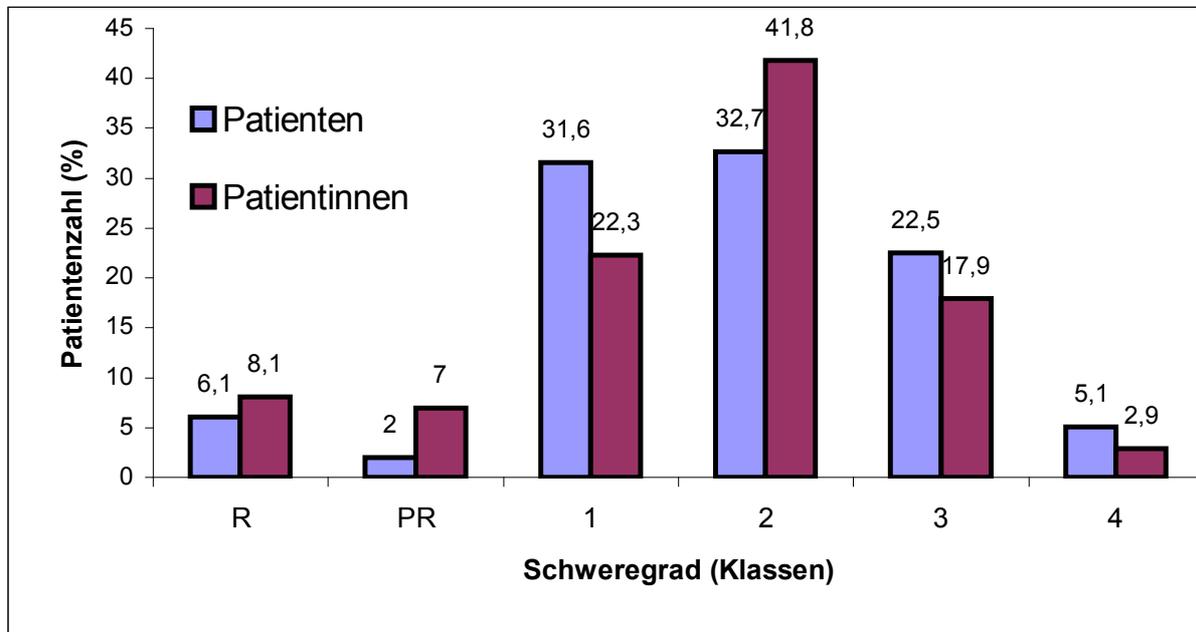


Abb. 53 Prozentuale Verteilung der Schweregrad-Klassen von männlichen (n = 98) und weiblichen (n = 385) Patienten mit Frühmanifestations-MG (18. – 39. Lebensjahr) zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftungen wie in Tab. 23 (Seite 66), die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefaßt.

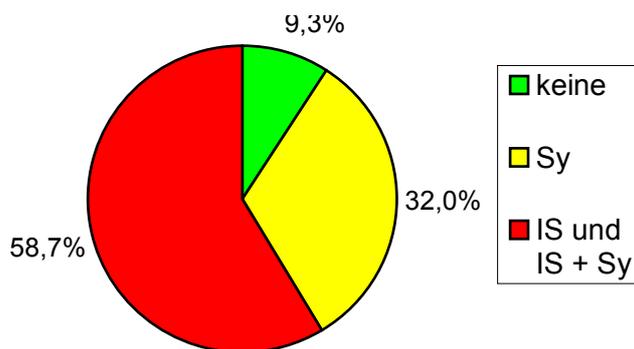


Abb. 54 Medikation von männlichen Patienten (n = 97) mit Frühmanifestations-MG (18. – 39. Lebensjahr) zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftung wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53)

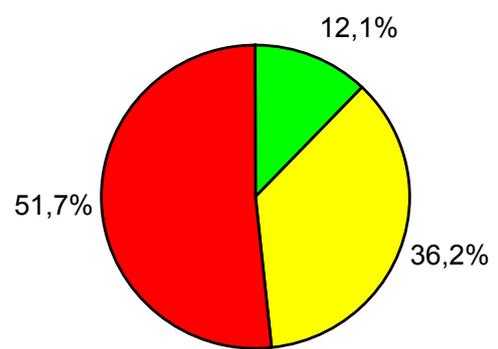


Abb. 55 Medikation von weiblichen Patienten (n = 381) mit Frühmanifestations-MG zum Zeitpunkt der Befragung

3.3.4.9 Spätmanifestations-MG

Männer fanden sich häufiger in Remissionsphasen (R und PR) oder weniger oft in Schweregrad-Klassen mit gravierenden Symptomen (3 und 4) als Frauen (Abb. 56); im Vergleich zu den restlichen Patienten zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. In Bezug auf die Medikation waren keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Geschlechtern erkennbar (Abb. 57 und 58), beim Vergleich mit den übrigen Patienten ergaben sich nur bei Frauen Unterschiede: sie benötigten mehr Immunsuppressiva (Frauen der restlichen Patientengruppe 54,3 %) und kamen weniger oft mit symptomatischer (restliche Frauen 34,5 %) sowie ohne Medikation (restliche Frauen 11,2 %) aus.

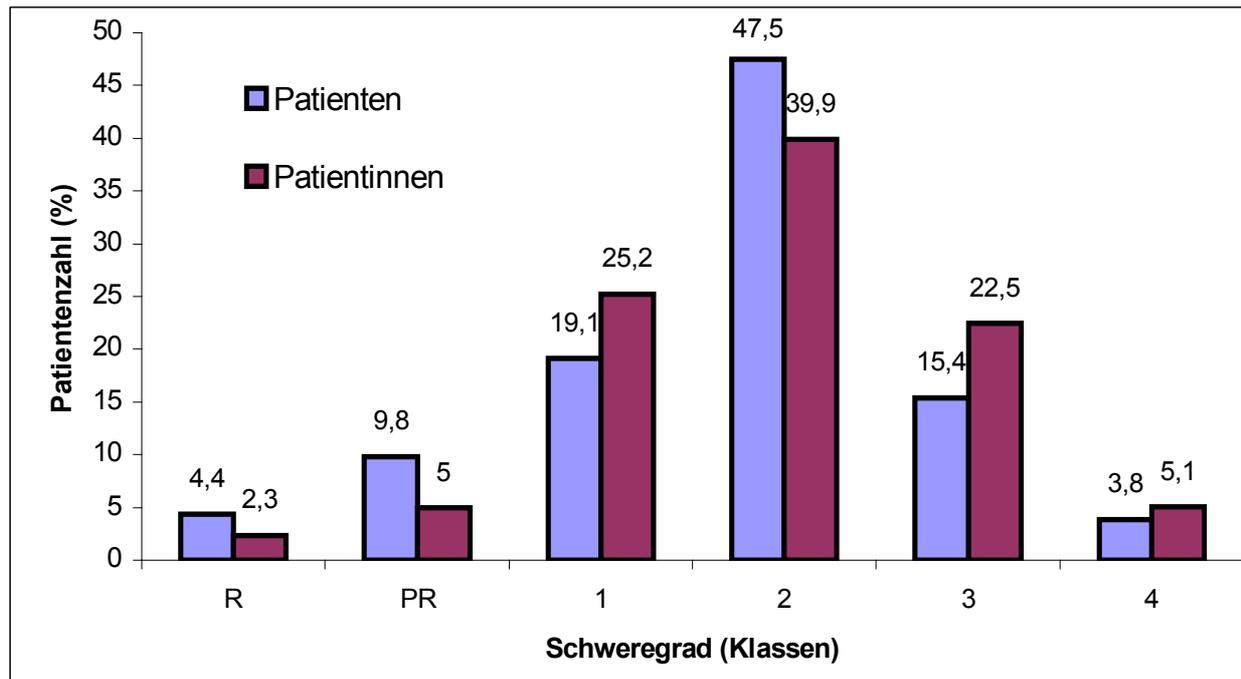


Abb. 56 Prozentuale Verteilung der Schweregrad-Klassen von männlichen (n = 182) und weiblichen (n = 28) Patienten mit Spätmanifestations-MG (40. – 59. Lebensjahr) zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftungen wie in Tab. 23 (Seite 66), die Klassen 1a und 1b sowie 2a und 2b wurden zusammengefasst.

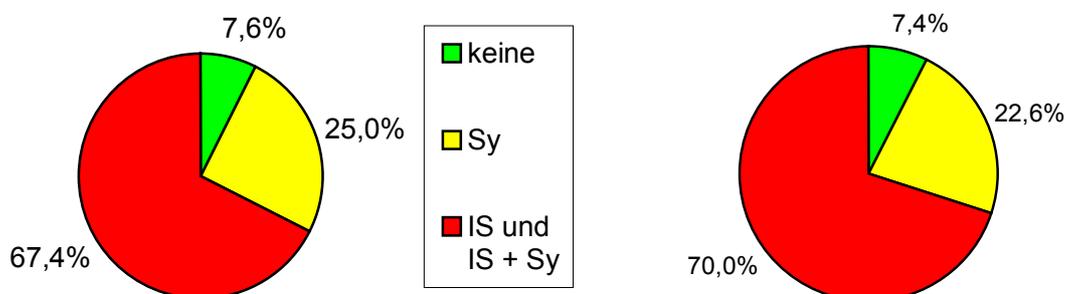


Abb. 57 Medikation von männlichen Patienten (n = 184) mit Spätmanifestations-MG (40. – 59. Lebensjahr) zum Zeitpunkt der Befragung. Beschriftung wie in Abb. 23 und 24 (Seite 53).

Abb. 58 Medikation von weiblichen Patienten (n = 217) mit Spätmanifestations-MG zum Zeitpunkt der Befragung.

3.3.5 Verlauf bei Patienten mit TE

3.3.5.1 Verlauf in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE und vom TE-Zeitpunkt

176 männliche und 499 weibliche Patienten von allen befragten Erkrankten konnten den Verlauf ihrer Erkrankung nach erfolgter TE dokumentieren, dabei 64 Patienten und 229 Patientinnen über einen Zeitraum von über acht Jahren (Tab. 29). Obwohl die Patienten die Angaben nach Möglichkeit in Zusammenarbeit mit ihrem Arzt machen sollten, beinhalten sie auch eine subjektive Komponente. Dennoch sind die Angaben relativ verlässlich, da Erfahrungen bei MG-Patienten zeigen, daß diese ihren Krankheitsverlauf und ihren Schweregrad gut selbst einschätzen können. Dies gilt um so mehr, je länger sie die Erkrankung haben und somit Erfahrung sammeln konnten, und die klinischen Werte korrelieren gut mit der subjektiven Zustandsbeschreibung.

Männliche (m) und weibliche (w) Patientenzahl (n)

<u>Befinden</u>	nach TE	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	>8 Jahre
a (m)	21	33	32	40	35	35	35	37	33	27
b (m)	55	56	53	43	28	24	21	16	16	17
c (m)	25	25	31	22	18	21	20	18	18	9
d (m)	48	43	25	27	19	18	15	14	14	8
e (m)	27	10	5	4	5	5	3	5	4	3
Σ	176	167	146	136	105	103	94	90	85	64
a (w)	51	72	88	102	89	99	104	108	96	83
b (w)	165	168	145	138	119	96	83	76	70	64
c (w)	74	95	114	82	85	74	67	61	58	45
d (w)	135	125	64	63	49	43	36	37	40	29
e (w)	74	19	10	15	11	16	10	9	9	8
Σ	499	479	421	400	353	328	300	291	273	229

Tab. 29 Verlauf der Erkrankung bei männlichen (m) und weiblichen (w) thymektomierten Patienten in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE.

„nach TE“ = bis zu drei Wochen nach der TE; „1 Jahr - >8 Jahre“ = Zeiträume nach TE

a = Beschwerden (Symptome) fast oder völlig verschwunden

b = Deutliche Besserung der Beschwerden

c = Nur leichte Besserung der Beschwerden, z.T. nur manche Symptome verbessert

d = Beschwerden unverändert, etwa wie vor der TE

e = Verschlechterung der Beschwerden

Nach in vielen Fällen anfänglich sehr wechselhaftem Verlauf des Befindens war ein Jahr nach der Operation bei beiden Geschlechtern eine Stabilisierung zu erkennen. Je größer der Zeitraum nach der TE, um so mehr Patienten (m und w) waren fast oder völlig symptomfrei; dieser Zustand stabilisierte sich etwa sechs Jahre nach der Operation. Die relative Patientenzahl der Gruppe mit „Befinden = a“ nahm etwa in dem Maße zu wie gleichzeitig die Patientenzahlen der Gruppen „Befinden = b und d“ abnahm. Die Patientenzahlen der Gruppen mit verschlechtertem

(e) und nur leicht gebessertem Befinden (c) blieben ab dem Zeitraum 1-2 Jahre nach der TE im Mittelwert bei beiden Geschlechtern etwa konstant (Abb. 59 und 60).

Befinden	nach TE	Anzahl männlicher Patienten (%)								
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	>8 Jahre
a	11,9	19,8	21,9	29,4	33,3	34,0	37,2	41,1	38,8	42,2
b	31,3	33,5	36,3	31,6	26,7	23,3	22,3	17,8	18,8	26,6
c	14,2	15,0	21,2	16,2	17,1	20,4	21,3	20,0	21,2	14,1
d	27,3	25,7	17,2	19,9	18,1	17,5	16,0	15,6	16,5	12,4
e	15,3	6,0	3,4	2,9	4,8	4,8	3,2	5,5	4,7	4,7
Σ :	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Tab. 30 Verlauf der Erkrankung bei männlichen Patienten (%) in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE. Abkürzungen wie in Tab. 29.

Befinden	Nach TE	Anzahl weiblicher Patienten (%)								
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	>8 Jahre
a	10,2	15	20,9	25,5	25,2	30,2	34,7	37,1	35,2	36,2
b	33,1	35,1	34,4	34,5	33,7	29,3	27,7	26,1	25,6	27,9
c	14,8	19,8	27,1	20,5	24,1	22,6	22,3	21	21,2	19,7
d	27,1	26,1	15,2	15,8	13,9	13,1	12	12,7	14,7	12,7
e	14,8	4	2,4	3,7	3,1	4,8	3,3	3,1	3,3	3,5
Σ :	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Tab. 31 Verlauf der Erkrankung bei weiblichen Patienten (%) in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE. Abkürzungen wie in Tab. 29.

Faßt man die Patienten, deren Befinden sich nach der TE gebessert hat (leichte Besserung bis Remission = a + b + c) in Abhängigkeit von der Zeitspanne nach der Operation zusammen, so erkennt man eine um so höhere Zunahme der relativen Patientenzahlen, je größer der Zeitraum nach der TE (Tab. 32). Eine ähnliche relative Zunahme ergibt sich ebenfalls, wenn man nur die Patientengruppen mit deutlicher bis starker Besserung bis Remission betrachtet (a + b).

Befinden	Anzahl Patienten (%)			Anzahl Patientinnen (%)		
	1 Jahr	8 Jahre	>8 Jahre	1 Jahr	8 Jahre	>8 Jahre
a + b + c	68,3	78,8	82,9	69,9	82,0	83,8
a + b	53,3	57,6	68,8	50,1	60,8	64,1

Tab. 32 Prozentuale Verteilung des Befinden von männlichen und weiblichen Patienten in Abhängigkeit vom TE-Zeitpunkt. Beschriftung, absolute Patientenzahlen und Abkürzungen wie in Tab. 29.

Bei genauerer Analyse der Patientengruppe, deren Befinden sich bis zu drei Wochen nach TE nicht gebessert hat, findet sich kein signifikant erhöhtes Vorkommen von Patienten, die ein

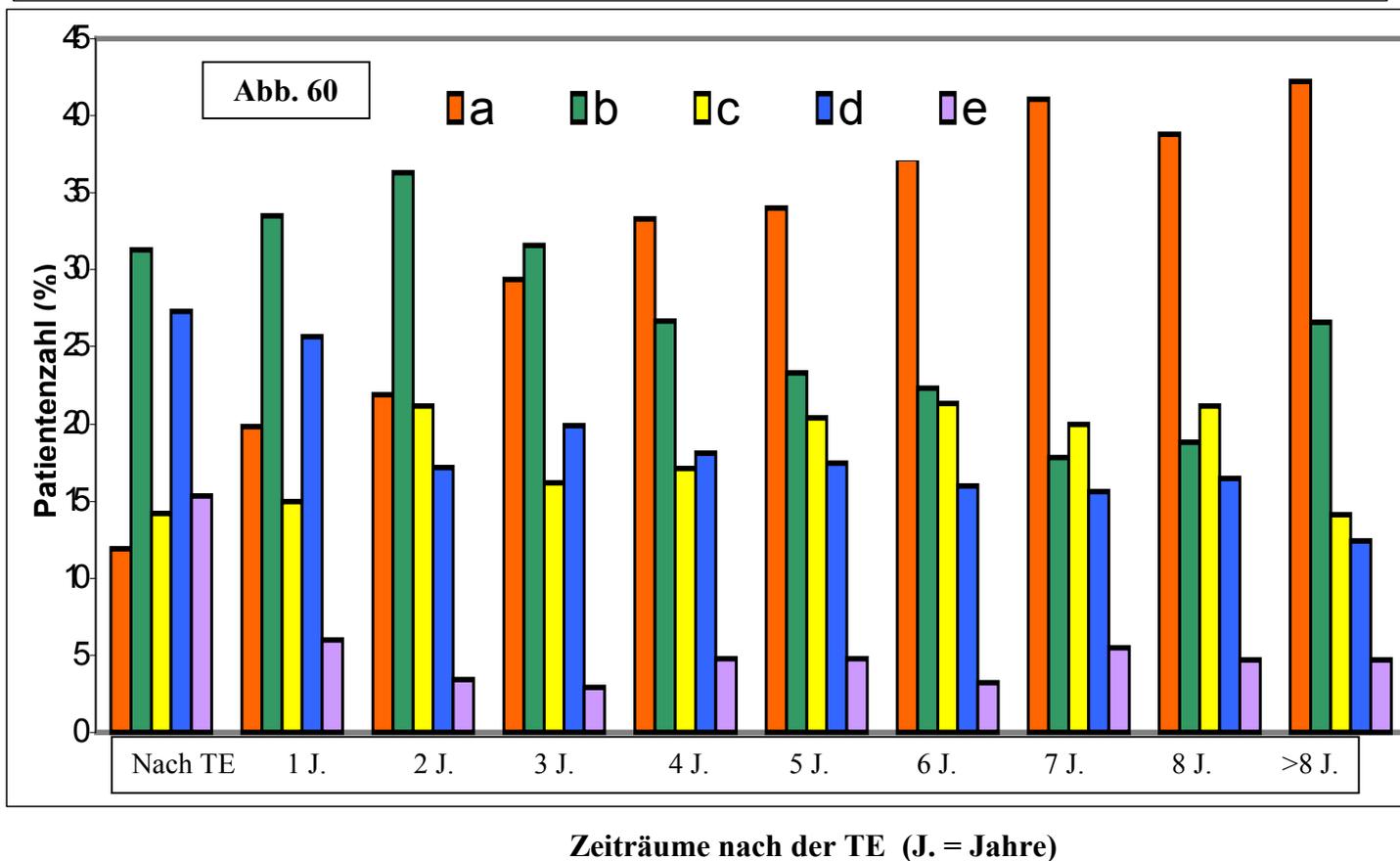
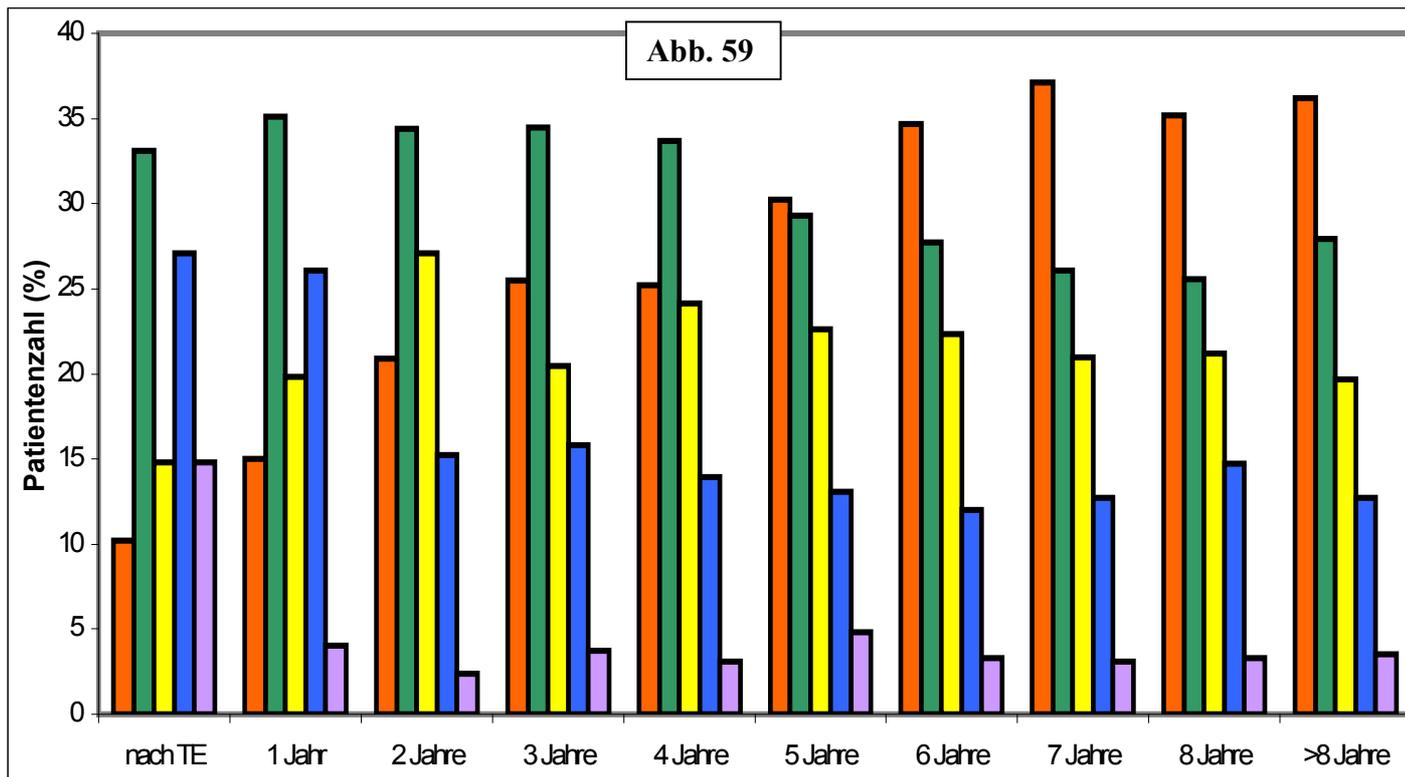


Abb. 59 und 60 Verlauf der Erkrankung bei männlichen (Abb. 59) und weiblichen Patienten (Abb. 60) in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE. Abkürzungen wie in Tab. 29 auf Seite 78. Relative Patientenzahlen in %.

Thymom hatten, sowie von okulären und seronegativen Myasthenien. Signifikante Unterschiede ($p < 0,005$) ergeben sich jedoch bei der Einteilung nach dem Manifestationsalter. So gehören 64,6 % der männlichen (83 von 128 Patienten) und 68,3 % der weiblichen Patienten (372 von 545 Patientinnen) in die Gruppe der Krankheitsmanifestationen vor dem 40. Lebensjahr - im Gegensatz zu 22,9 % der männlichen bzw. 36,6 % der weiblichen, bezogen auf die übrigen Patienten mit dem Manifestationsalter >39 Jahre. Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine TE mit zunehmendem Alter - außer beim Vorliegen eines Thymoms - immer weniger häufig durchgeführt wird. So operieren die meisten Zentren mit Thoraxchirurgie in Deutschland wenig Patienten, die über 60 Jahre alt sind.

Auch nach über acht Jahren nach der TE findet sich in der Patientengruppe ohne Symptombesserung kein signifikant erhöhtes Vorkommen von Patienten mit Thymom zum TE-Zeitpunkt, okulären und seronegativen Myasthenien, jedoch wieder bei der Manifestationsalter-Gruppierung mit sogar 81,8 % der männlichen und 78,4 % der weiblichen Patienten mit einem Manifestationsalter von unter 40 Lebensjahren ($p < 0,005$).

Immer noch kontrovers diskutiert wird die Frage, ob ein möglichst früher TE-Zeitpunkt sich auch entsprechend positiv auf den Verlauf der MG auswirkt. Oder wirkt sich eine TE um so weniger auf den Verlauf aus, je länger damit gewartet wird ?

Um dieser Frage nachzugehen, wurden bei den Zeiträumen „8 Jahre nach TE“ und „ >8 Jahre nach TE“ die Patientengruppen mit deutlich verbesserten Beschwerden (a + b) denen mit nicht verbesserten bzw. verschlechterten Beschwerden (d + e) bezüglich des Zeitraumes vom Auftreten erster Symptome bis zur TE gegenübergestellt. Eine Übersicht gibt Tab. 33.

	Zeitraum nach der TE							
	8 Jahre				>8 Jahre			
	Befinden a + b		Befinden d + e		Befinden a + b		Befinden d + e	
TE-Zeit	m (%)	w (%)	m (%)	w (%)	m (%)	w (%)	m (%)	w (%)
bis ½ Jahr	49,0	28,9	38,9	20,4	45,5	29,9	45,5	10,8
½-1 Jahr	24,5	18,8	33,3	16,3	27,3	19,0	18,2	18,9
1-2 Jahre	10,2	14,5	0,0	14,3	9,1	12,9	0,0	13,5
2-3 Jahre	4,1	6,6	5,6	20,5	4,5	6,8	0,0	21,6
3-4 Jahre	6,1	8,4	16,6	10,3	6,8	8,8	27,2	13,5
4-5 Jahre	0,0	7,2	0,0	2,0	0,0	7,5	0,0	5,4
5-6 Jahre	2,0	4,2	0,0	2,0	2,3	4,1	0,0	0,0
6-8 Jahre	0,0	5,4	0,0	4,0	0,0	4,8	0,0	2,8
8-10 Jahre	0,0	3,0	0,0	2,0	0,0	2,7	0,0	5,4
>10 Jahre	4,1	3,0	5,6	8,2	4,5	3,5	9,1	8,1
Σ :	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Tab. 33 Befinden von männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten 8 und >8 Jahre nach der TE in Abhängigkeit von der TE-Zeit (= Zeitraum vom Auftreten 1. Symptome bis zur TE). Relative Patientenzahl (%), sonstige Beschriftung und absolute Patientenzahlen wie in Tab. 29 auf Seite 78.

Unterschiede sind beim Vergleich der beiden extremen Gruppen bezüglich der TE-Zeit insbesondere bei Patientinnen zu erkennen:

Bei frühem Operationstermin (bis zu einem halben Jahr nach Krankheitsmanifestation) zeigten nach acht Jahren relativ mehr männliche und weibliche Patienten deutlich verbesserte Beschwerden oder eine Remission (a und b), dagegen weniger Patienten keine Besserungen oder Verschlechterungen (d und e). Nach über acht Jahren ist eine ähnliche Verteilung bei den Patientinnen zu erkennen.

Bei sehr spätem TE-Termin (über 10 Jahre nach Krankheitsmanifestation) ist die Verteilung im Vergleich zum frühen TE-Termin umgekehrt: es sind relativ mehr Patienten beiderlei Geschlechtes mit keinen Symptombesserungen oder Verschlechterungen zu finden.

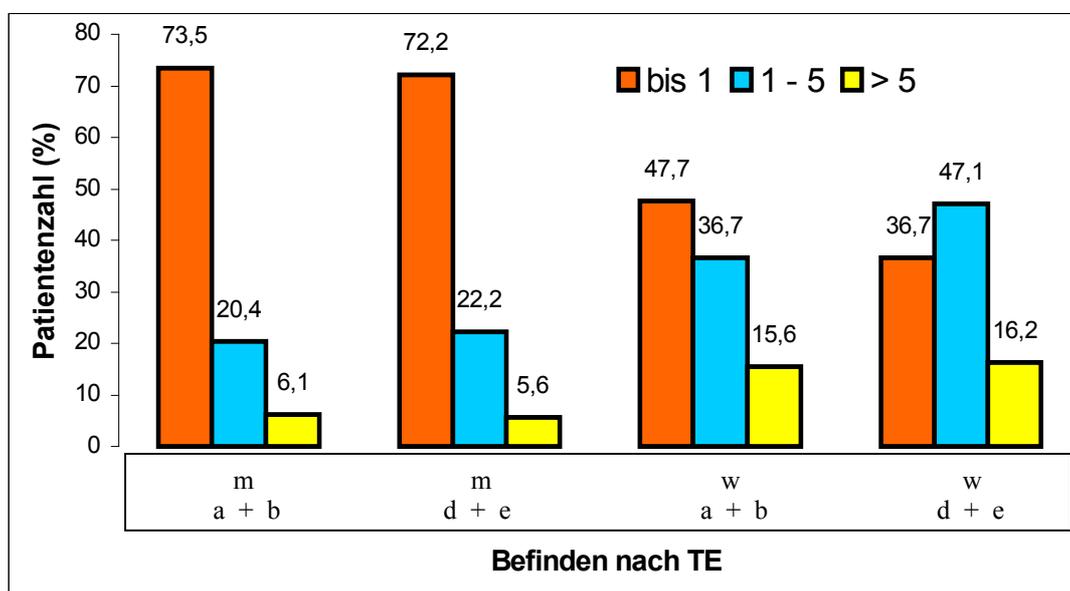


Abb. 61 Prozentuale Verteilung des Befinden von männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten 8 Jahre nach der TE in Abhängigkeit von der TE-Zeit (Beschriftung wie in Tab. 29 auf Seite 78):

bis 1 = TE bis zu einem Jahr nach Krankheitsmanifestation

1 – 5 = TE 1 – 5 Jahre nach Krankheitsmanifestation

>5 = TE >5 Jahre nach Krankheitsmanifestation

In den beiden Grafiken Abb. 61 und 62 mit der Verlaufsbefragung 8 und >8 Jahren nach der Operation wurden die Zeiträume nach der TE in drei Abschnitte untergliedert:

- 1) in einen relativ frühen TE-Termin,
- 2) in einen späteren bis ziemlich späten und
- 3) in einen sehr späten Termin.

Auch hier zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem TE-Zeitpunkt und dem Verlauf: je später der TE-Termin gewählt wurde, desto mehr Patienten fanden sich ohne Symptomverbesserungen oder gar mit verschlechterten Beschwerden.

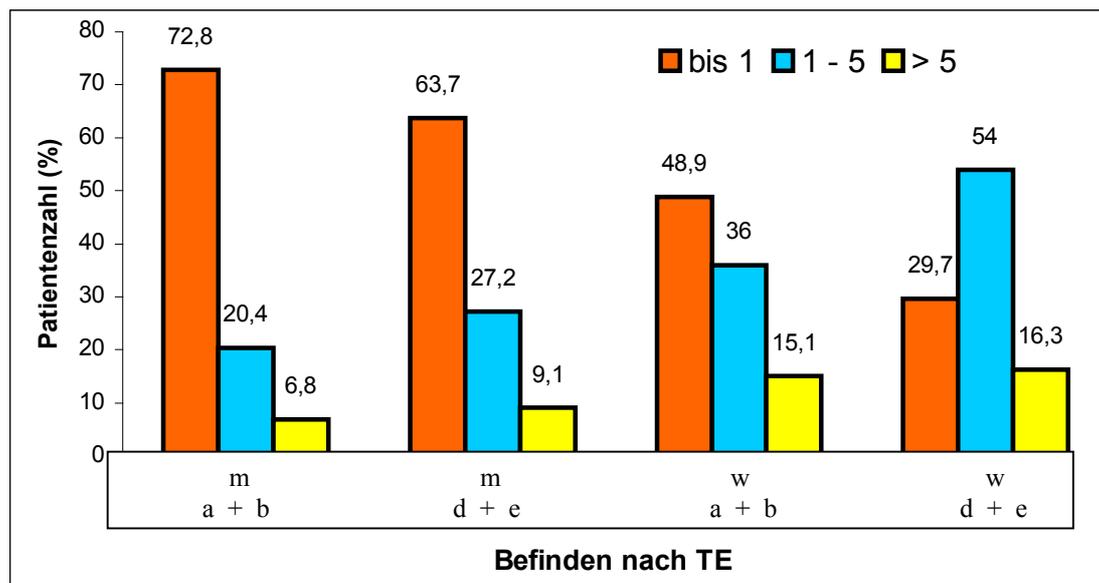


Abb. 62 Prozentuale Verteilung des Befinden von männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten >8 Jahre nach der TE in Abhängigkeit von der TE-Zeit. Beschriftung wie Abb. 61 und Tab. 29 auf Seite 78.

3.3.5.2 Medikation

Beim Vergleich der Medikation von Patienten, die schon vor über acht Jahren thymektomiert wurden, zeigt sich erwartungsgemäß, daß diejenigen mit nicht verbesserten oder verschlechterten Beschwerden (d + e) alle nicht ohne Medikamente auskamen (Abb. 63 und 65) und der Anteil von Immunsuppressiva sehr hoch ist.

Dagegen benötigten die Patienten, die sich in Remission befanden und diejenigen mit deutlich verbesserten Beschwerden im Durchschnitt nur etwa 50 % Immunsuppressiva, etwa ein weiteres Viertel nur symptomatische Medikation und etwa ein Viertel kam ganz ohne Medikamente aus (Abb. 64 und 66).

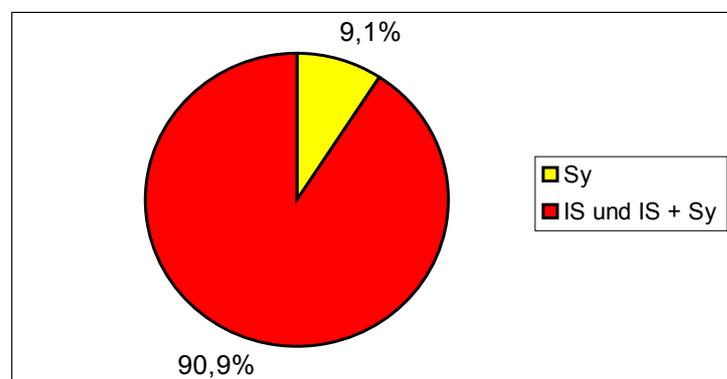


Abb. 63 Prozentuale Verteilung der Medikation der männlichen Patienten (n = 11) >8 Jahre nach TE mit Befinden = „d + e“. Beschriftungen wie in Abb. 23 und 24 auf Seite 53, ebenso für Abb. 64 - 66.

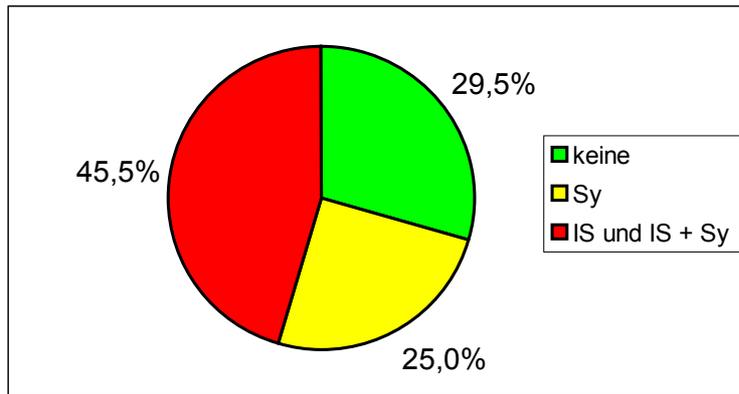


Abb. 64 Prozentuale Verteilung der Medikation der männlichen Patienten (n = 44) >8 Jahre nach TE mit Befinden = „a + b“

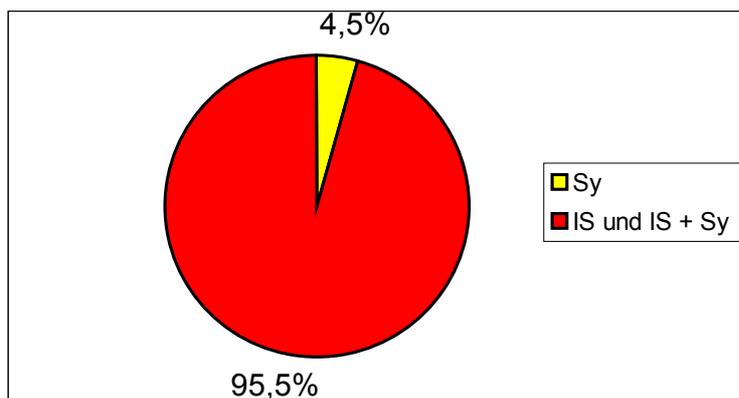


Abb. 65 Prozentuale Verteilung der Medikation der weiblichen Patienten (n = 44) >8 Jahre nach TE mit Befinden = „d + e“

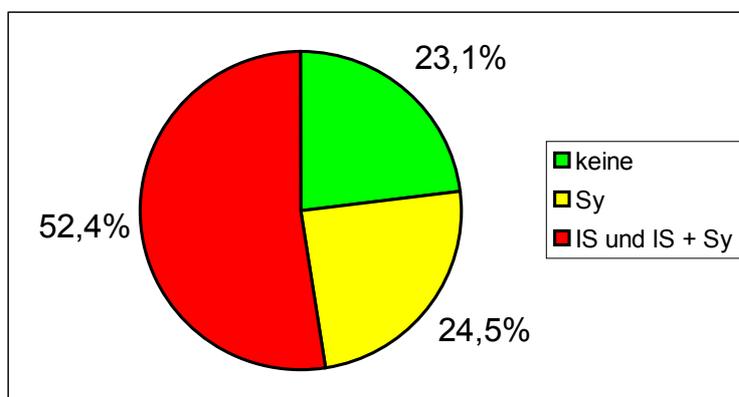


Abb. 66 Prozentuale Verteilung der Medikation der weiblichen Patienten (n = 147) >8 Jahre nach TE mit Befinden = „a + b“

3.3.5.3 Vergleich des Verlaufs bei thymektomierten Patienten mit und ohne Thymom

Beim Vergleich der beiden Tabellen 34 und 35 zeigt sich, daß das Vorliegen eines Thymoms keinen Einfluß auf den Verlauf nach einem Zeitraum von acht oder über acht Jahren nach dem TE-Zeitpunkt hat. Bei beiden Geschlechtern waren die Patienten mit und ohne Thymom etwa gleich auf die Gruppen mit Remission oder deutlich verbesserten Beschwerden (a + b) sowie mit unveränderter oder verschlechterter Symptomatik (d + e) verteilt.

	<u>Zeitraum nach der TE</u>							
	<u>8 Jahre</u>				<u>>8 Jahre</u>			
	<u>Befinden a + b</u>		<u>Befinden d + e</u>		<u>Befinden a + b</u>		<u>Befinden d + e</u>	
	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl <u>mit</u> Thymom (n und %)	23 (57,5 %)	45 (59,2 %)	8 (20,0 %)	11 (14,5 %)	20 (71,4 %)	37 (58,7 %)	4 (14,3 %)	10 (15,9 %)

Tab. 34 Befinden von männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten mit Thymom 8 und > 8 Jahre nach der TE . Absolute Patientenzahlen (n) und in Klammer relative in %, bezogen auf eine Gesamtzahl von 40 männlichen und 76 weiblichen Patienten nach 8 Jahren sowie 28 männlichen und 63 weiblichen Patienten nach >8 Jahren. Beschriftungen wie in Tab. 29 auf Seite 78.

	<u>Zeitraum nach der TE</u>							
	<u>8 Jahre</u>				<u>>8 Jahre</u>			
	<u>Befinden a + b</u>		<u>Befinden d + e</u>		<u>Befinden a + b</u>		<u>Befinden d + e</u>	
	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl <u>ohne</u> Thymom (n und %)	26 (57,8 %)	121 (61,4 %)	10 (22,2 %)	38 (19,3 %)	24 (66,7 %)	110 (66,3 %)	7 (19,4 %)	27 (16,3 %)

Tab. 35 Befinden von männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten mit Thymom 8 und > 8 Jahre nach der TE . Absolute Patientenzahlen (n) und in Klammer relative in %, bezogen auf eine Gesamtzahl von 45 männlichen und 197 weiblichen Patienten nach 8 Jahren sowie 36 männlichen und 166 weiblichen Patienten nach >8 Jahren. Beschriftungen wie in Tab. 29 auf Seite 78.

3.3.5.4 Manifestationsalter und Verlauf

Auf die Frage, ob sich das Manifestationsalter auf den Verlauf acht Jahre nach TE auswirkt, kann mit Hilfe von Tab. 36 eingegangen werden. Dabei wurden die Alters-Myasthenien wegen der geringen Anzahl thymektomierter Patienten nicht berücksichtigt.

Bei den Patientinnen hatte das Manifestationsalter keinen Einfluß auf den Verlauf, da sich die beiden Altersgruppen in der prozentualen Verteilung des Befindens kaum unterscheiden.

Dagegen verlief die Erkrankung bei männlichen Patienten mit Spätmanifestations-MG deutlich günstiger als bei denjenigen mit Frühmanifestations-MG.

Patientenzahl mit Befinden	Manifestationsalter					
	< 40		40 – 59		>=60	
	m	w	m	w	m	w
a + b + c	28 (65,1 %)	171 (82,2 %)	34 (91,9 %)	44 (81,5 %)	3	2
d + e	15 (34,9 %)	37 (17,8 %)	3 (8,1 %)	10 (18,5 %)	0	2

Tab. 36 Befinden von thymektomierten männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten 8 Jahre nach TE in Abhängigkeit vom Manifestationsalter (Früh- und Spätmanifestations- MG). Absolute und in Klammer relative Patientenzahlen (%). Beschriftungen wie in Tab. 29 auf Seite 78.

3.3.5.5 Verteilung der Paresen, die sich nach TE nicht besserten

Aus Abb. 67 ist ersichtlich, daß sich die Zahl der Patienten beider Geschlechter, bei denen sich bestimmte Symptome nach der TE nicht besserten, mit zunehmender Zeitspanne immer mehr verringerte. Am hartnäckigsten blieben bulbäre und Extremitätenrennparenesen manifest, wobei vor allem die bulbären dominierten. Bei den bulbären Symptomen überwogen bei beiden Geschlechtern Schwächen des Sprech- und Schluckapparates vor Kau-, Kopfhalt- und mimischen Schwächen. Armmuskeln waren ebenfalls bei beiden Geschlechtern häufiger betroffen als Beinmuskeln. Bei den okulären Muskeln kamen vor allem Doppelbilder allein sowie Ptosis mit Doppelbildern kombiniert häufig vor, dagegen kam Ptosis allein weniger oft vor. Bei den Rumpfmuskeln überwog die Atemmuskulatur, deren Schwächen sich aber erst später zunehmend herausbildeten. Zu den sonstigen wurden vor allem Harn- und Stuhlinkontinenzen gerechnet, wobei bei den Altersmyasthenien eine Differenzierung, ob die Schwäche tatsächlich myastheniebedingt war oder nicht, schwierig sein konnte. Acht Jahre nach TE waren es vor allem die bulbären und Extremitätenrennparenesen, die sich aus unbekanntem Gründen nicht besserten.

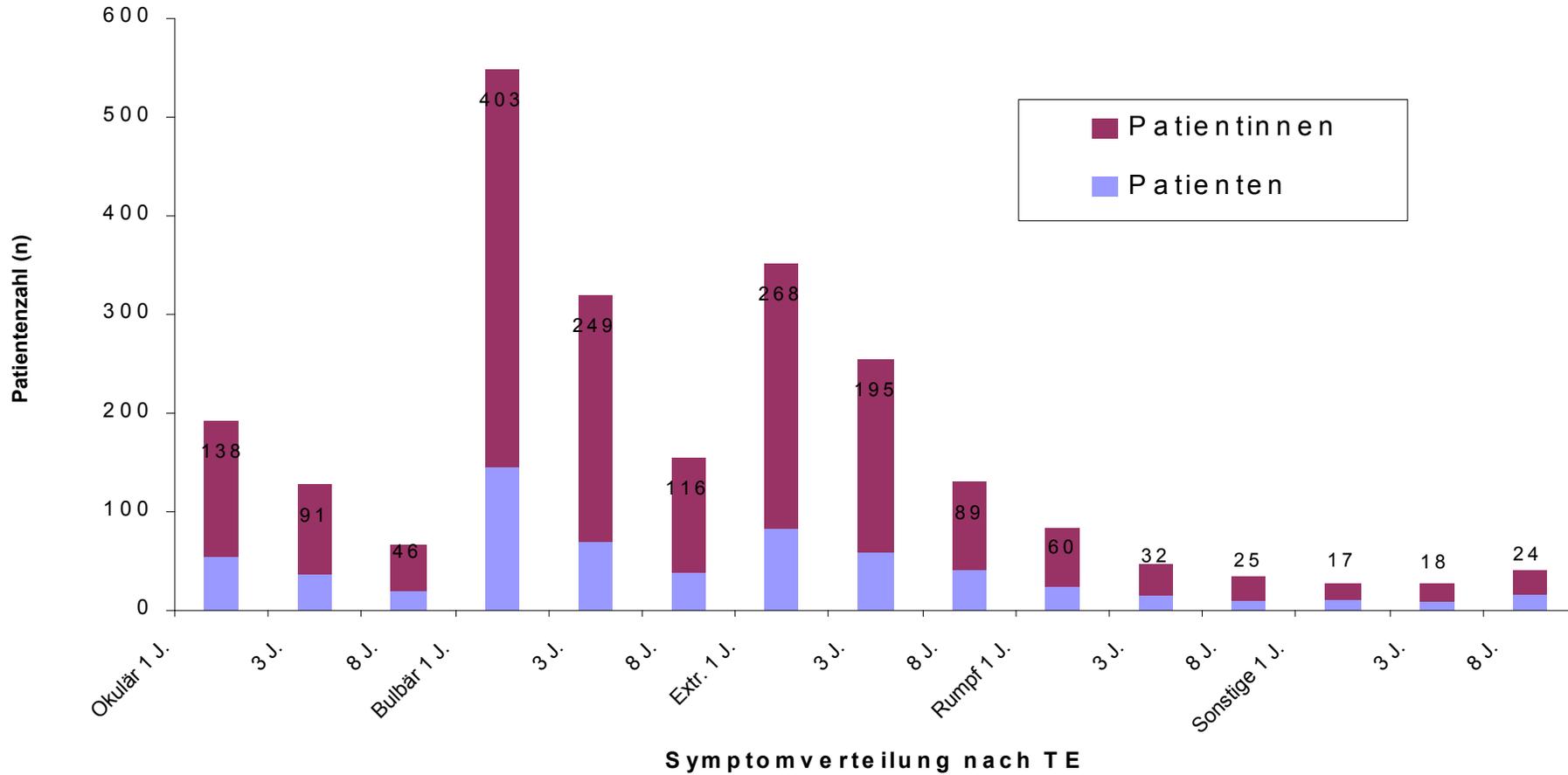


Abb. 67 Verteilung der okulären, bulbären, Extremitäten- und Rumpfparesen sowie sonstigen Paresen, die sich 1 Jahr, 3 und 8 Jahre nach dem TE-Zeitpunkt nicht besserten. „1 J., 2. J., 8.J.“ = 1 Jahr, 3 Jahre und 8 Jahre nach TE-Zeitpunkt.

3.3.5.6 Schweregrade bei thymektomierten und nichtthymektomierten Patienten

Die Abbildungen 68 und 69 vergleichen die Verteilung der Schweregrad-Klassen bei thymektomierten (TE) und nichtthymektomierten (NT) Patienten zum Zeitpunkt der Befragung. Die Verteilung der Schweregrade von TE und NT-Patienten ist bei männlichen und weiblichen Patienten ähnlich. Die Schweregradgruppe mit geringfügigen Symptomen (1) weist bei beiden Geschlechtern eine relative Mehrheit der TE-Patienten auf, während umgekehrt bei der Gruppe mit leichten Symptomen (2) die NT-Patienten die Mehrheit bilden.

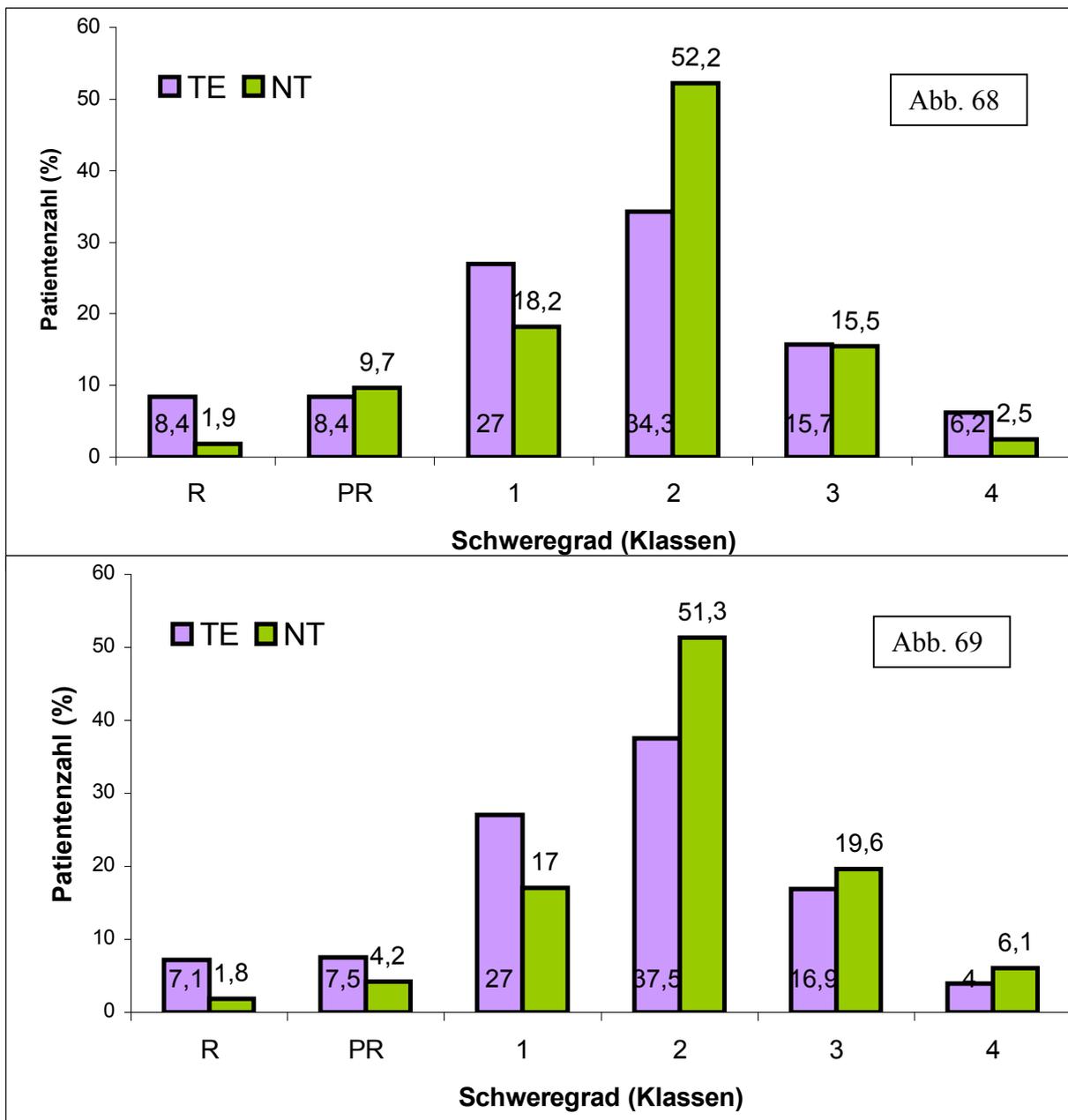


Abb. 68 und 69 Prozentuale Verteilung der Schweregrade zum Zeitpunkt der Befragung bei männlichen (Abb. 68) und weiblichen (Abb. 69) Patienten mit Thymektomie (TE) und ohne Thymektomie (NT). Abkürzungen wie in Tab. 23 auf Seite 66.

3.3.6 Verlaufsfaktoren

3.3.6.1 Jahreszeit

Bei der großen Mehrheit der Patienten beider Geschlechter waren Sommer und Winter diejenigen Jahreszeiten, die vor allem ihre MG-Beschwerden negativ beeinflussten (Abb. 70). Auch die Ergebnisse von Kapitel 3.3.6.4 (Abb.74 auf Seite 92) zeigen deutlich, daß große Wärme als auch Kälte die Symptome der MG verstärken können.

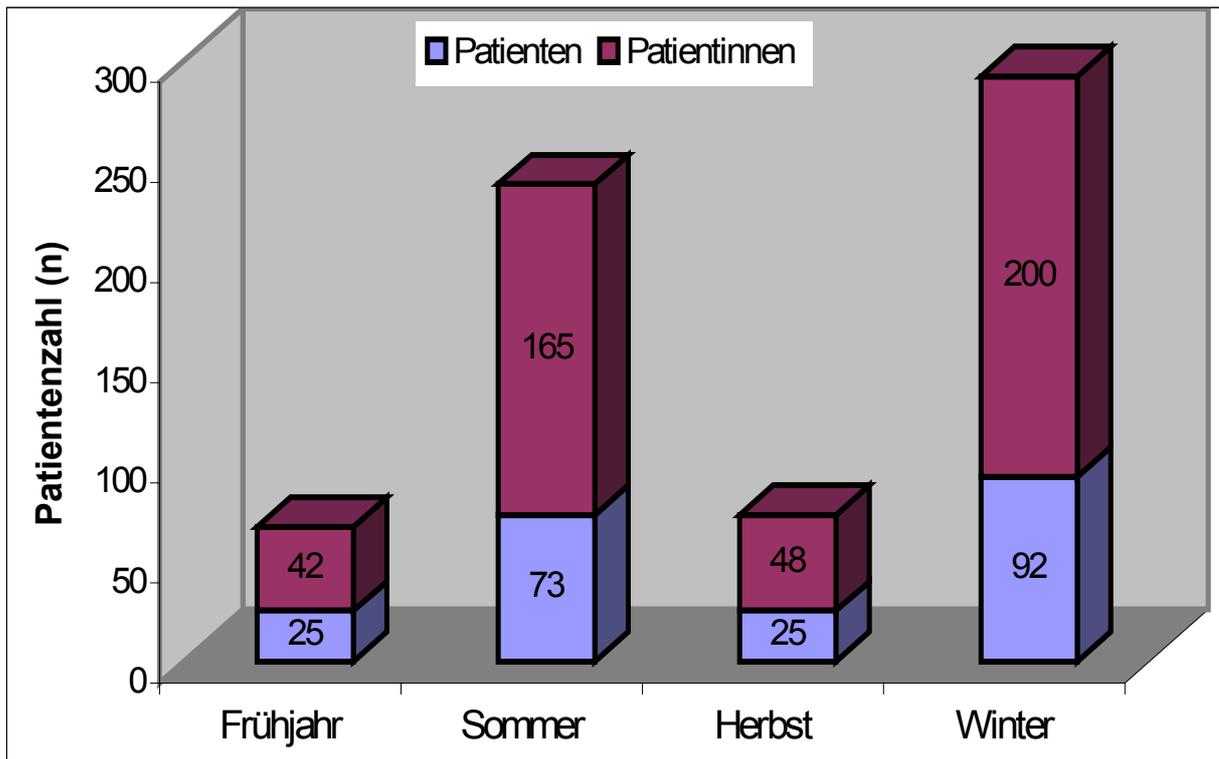


Abb. 70 Jahreszeiten, an denen die Symptome der MG am stärksten ausgeprägt sind. Anzahl männlicher (n = 215) und weiblicher (n = 455) Patienten mit stärkeren Beschwerden, bezogen auf die Jahreszeit.

3.3.6.2 Tageszeit

Auch hier sind die Krankheitsbeschwerden ähnlich gleichartig auf beide Geschlechter wie bei den Jahreszeiten verteilt. Die meisten Patienten hatten morgens weniger Symptome als abends („I“ in Abb. 71). Aus der Abb. 71 wird deutlich, daß die MG bei den meisten Patienten (71,2 % der männlichen und 83,3 % der weiblichen) auch innerhalb eines Tages mit zum Teil erheblichen Fluktuationen verläuft.

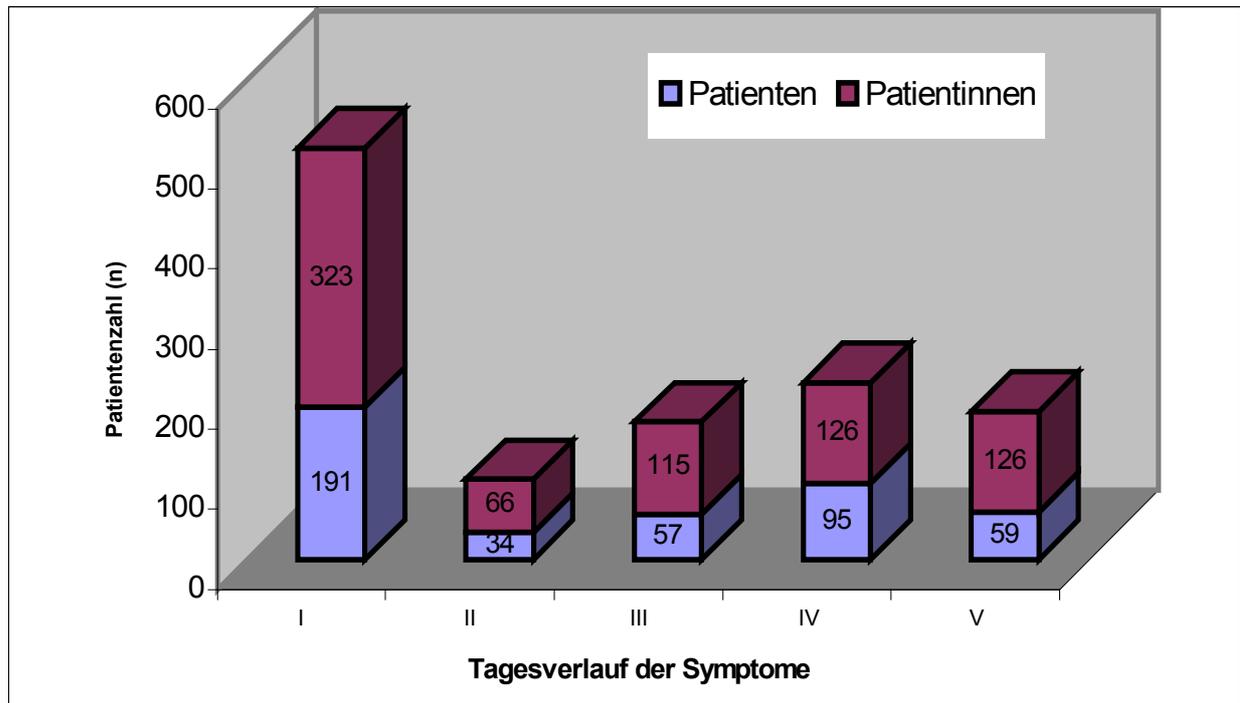


Abb. 71 Fluktuation der Symptome im Tagesverlauf bei männlichen (n = 436) und weiblichen (n = 756) Patienten, bezogen auf sämtliche befragte Patienten.

- I = Symptome morgens weniger ausgeprägt als abends
- II = Symptome abends weniger ausgeprägt als morgens
- III = Symptome morgens und abends ausgeprägter, im Tagesverlauf aber besser
- IV = Symptome über den ganzen Tag etwa gleichmäßig stark oder schwach ausgeprägt
- V = Symptomausprägung im Tagesverlauf wechselnd

3.3.6.3 Verschiedene weitere Verlaufsfaktoren

Abbildungen 72 und 73 verdeutlichen den Einfluß verschiedener Faktoren auf den Verlauf (Änderungen der MG-Symptome während der Einwirkungszeit des Faktors) der Erkrankung.

Ärger, Streß und Schlafmangel verschlechterten bei über 90 % der Patienten ohne wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede die Symptomatik der MG. Etwa 80 – 90 % der Patienten bemerkten Verschlechterungen bei Infekten und depressiven Verstimmungen. Rauchen hatte bei etwa 70 % der Patienten keinen Einfluß, Alkohol in kleinen Mengen bewirkte bei Männern weniger Verschlechterungen als bei Frauen und bei 6,4 % der Männer sogar eine kleine, kurzzeitige Verbesserung. Eine kurzfristige Besserung wurde bei etwa 1/5 der Patienten durch leichtes Training betroffener Muskeln erreicht; bei knapp 2/5 hatte Muskeltraining keinen Einfluß auf die Beschwerden, und bei den restlichen Patienten wurde eine Verschlechterung bemerkt.

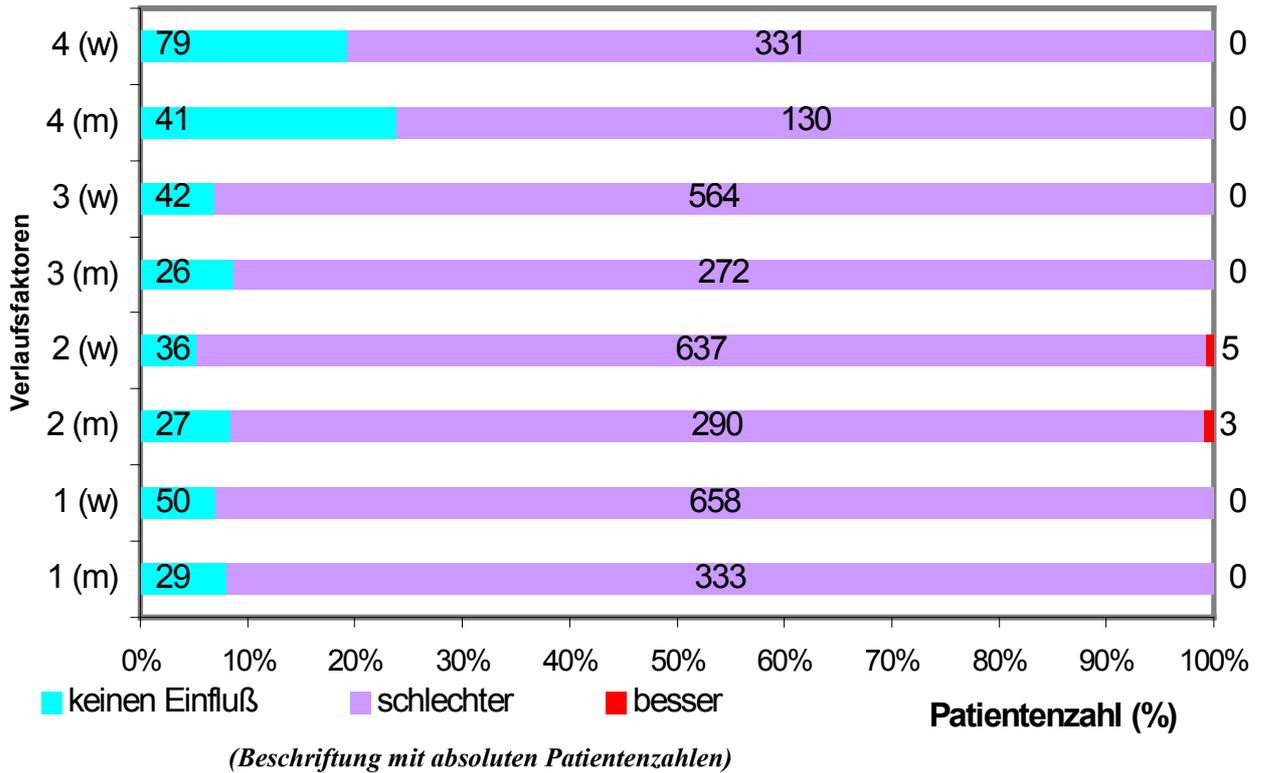
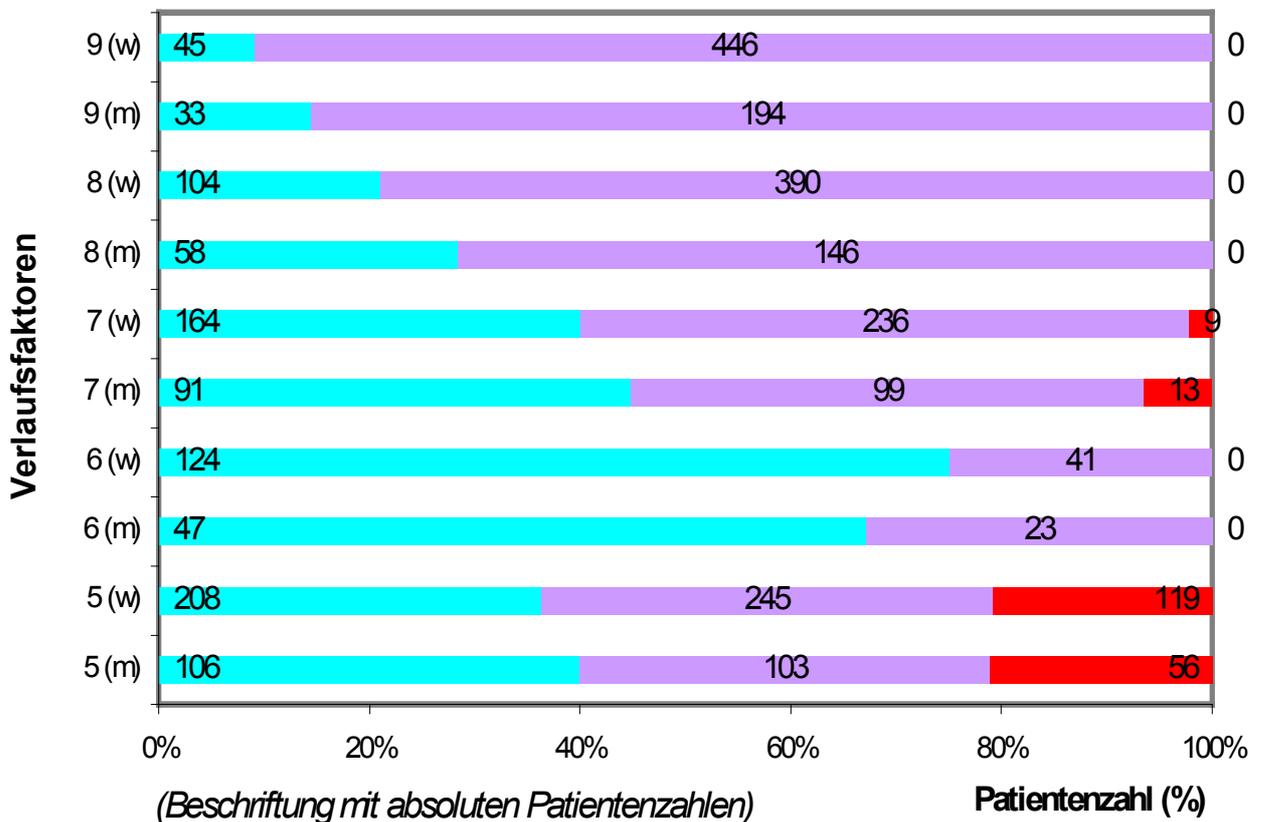


Abb. 72 und 73 Einfluß verschiedener Faktoren auf den Verlauf der Erkrankung bei männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten (Bezug = alle befragten Pat.).
 1 = Ärger 2 = Streß 3 = Schlafmangel 4 = depressive Verstimmungen
 5 = Leichtes Muskeltraining 6 = Rauchen 7 = Alkohol in kleinen Mengen
 8 = Infekt ohne Fieber 9 = Infekt mit Fieber



3.3.6.4 Extreme Temperaturen und grelles Licht

Grelles Licht konnte insbesondere bei Patienten mit okulären Symptomen eine Verstärkung der Ptosis und Doppelbilder bewirken (Abb.74). Extreme Temperaturen, die von außen einwirken, können sich positiv und negativ auswirken. Warme und kalte Getränke hatten zwar bei der Mehrzahl der Patienten keinen Einfluß auf die Symptomatik, bei kalten Getränken und Speiseeis traten jedoch kurzzeitige Verbesserungen, insbesondere bei Patienten mit Schluck- und Kauschwächen, häufiger als Verschlechterungen auf; bei heißen Getränken war es umgekehrt. Auch ein warmes Bad, ein warmer Sommertag und sogar Sauna konnte bei einigen Patienten eine Besserung bewirken. Fieber als innerer Wärmefaktor bewirkte jedoch bei über 4/5 der Patienten eine Verschlechterung der Symptomatik.

Grundsätzlich können extreme Temperaturen Verbesserungen und Verschlechterungen der Symptomatik bewirken, was individuell verschieden und nicht voraussagbar ist. Allerdings traten bei großer Wärme meist mehr Verschlechterungen auf, wie schon in Kapitel 3.3.6.1 bei den Jahreszeiten festgestellt wurde; ebenso Verschlechterungen bei großer äußerer Kälte (Winter).

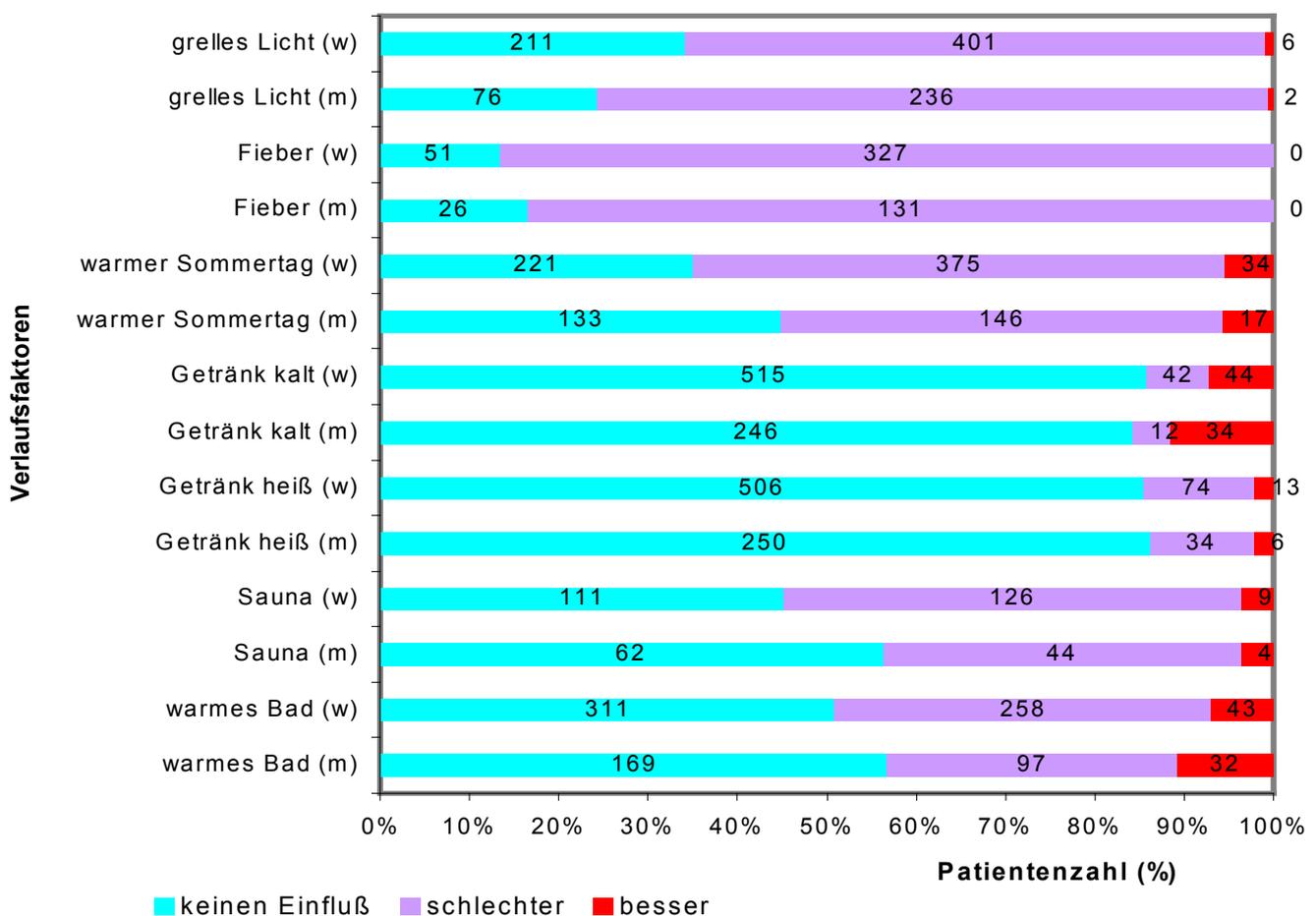
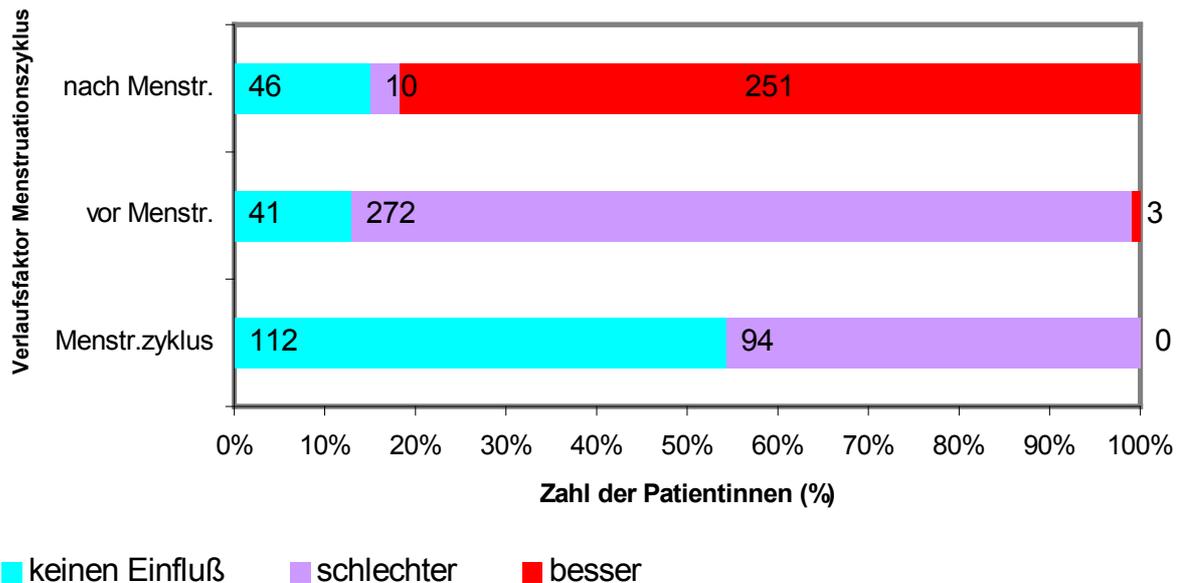


Abb. 74 Einfluß verschiedener Faktoren auf den Verlauf der Erkrankung bei männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten der gesamten Patientenzahl. Die Verlaufsfaktoren sind mit den absoluten Patientenzahlen beschriftet.

3.3.6.5 Menstruationszyklus

Die meisten der Frauen bemerkten eine Änderung ihrer myasthenen Beschwerden zu bestimmten Zeiten des Menstruationszyklus (Abb. 75), die bei jedem Zyklus mehr oder weniger deutlich hervortraten. Meist wurden kurz vor der Menstruation Verschlechterungen, kurz danach wieder Verbesserungen festgestellt, es kamen aber auch Beschwerdeänderungen in der übrigen Zeit des Zyklus vor.



(Beschriftung mit absoluten Patientenzahlen)

Abb. 75 Einfluß des Menstruationszyklus auf MG-Symptome bei Frauen (Bezug: alle befragten Frauen mit Menstruationszyklus).

- „nach Menstr.“ = Änderungen der Symptomatik kurz nach der Menstruation
 „vor Menstr.“ = Änderungen der Symptomatik kurz vor der Menstruation
 „Menstr.zyklus“ = Änderungen der Symptomatik während des übrigen Zyklusverlaufs

Da die Änderungen der MG-Symptome von den Frauen sehr oft beobachtet wurden, führte diese Feststellung zum praktischen Teil der vorliegenden Arbeit. Es sollte der Frage nachgegangen werden, welche und wie stark Symptome sich ändern und ob diese Schwankungen während des Zyklus auch von Änderungen der AChR-Ak-Konzentrationen im Serum begleitet werden.

3.4 Menstruationszyklus: Score und AChR-Ak

Die 20 Patientinnen (P 1 – P 20) wurden in Gruppen mit und ohne TE sowie mit seropositiver und seronegativer MG unterteilt. Eine nichtthymektomierte Patientin hatte eine okuläre MG (P 15).

Bei zwei Patientinnen konnten die AChR-Ak nicht bestimmt werden, da kein Serum, sondern Vollblut eingeschickt wurde (P 3 und P 12). Bei einer Patientin, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen symptomfrei war, wurden zwar die Ak bestimmt, aber der Score gleich Null gesetzt (P 9).

Die Patientin P 19 hatte einen grenzwertigen Ak-Titer um den Bereich 0,4 nmol/l.

Die verwendeten Abkürzungen für die Schweregrade und die Medikation sind in Tab. 23 auf Seite 66 bzw. Abb. 23 und 24 auf Seite 53 erläutert.

Einen Überblick über Alter, Krankheitsdauer, Medikation, Schweregrad, Symptome, Thymus, TE, Begleiterkrankungen, mögliche Auslösefaktoren der Erkrankung und tageszeitliche Fluktuationen der Symptome gibt die Tab. A 4 auf Seite 148.

Die nachfolgenden Tabellen 37 - 56 geben eine Übersicht über die Ergebnisse der Muskelbelastungstests (Ausprägungsgrade und Score) und die AChR-Ak-Titer der 20 Patientinnen.

Tab. 37 – 56 Ausprägungsgrade der Symptome der 20 Patientinnen P 1 – P 20 mit Score (wie im Scoreblatt Tab. 3 auf Seite 27) und AChR-Ak-Titer im Verlauf der Untersuchung.

P 1, P 2, P 4, P 7 – 14, P 16 – 18, P 20 = Patientinnen mit TE (Seite 94 - 97)
 P 5 und P 15 = Patientinnen ohne TE (Seite 98)
 P 3, P 6 und P 19 = Patientinnen mit seronegativer MG (Seite 98 – 99)
 (P 6 grenzwertig)
 P 15 = Patientin mit okulärer MG (Seite 98)

Tab. 37 Ausprägungsgrade der Symptome 1. bis 10.2
 (laut Tab. 3 auf Seite 27) von P 1

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
23.06.98	3	3	4	3	3	2	1	1	1	1	2	-	2,2	1371
03.07.98	2	1	2	2	1	0	0	0	1	1	1	-	1,0	1214
09.07.98	2	2	3	3	2	0	0	0	1	1	2	-	1,5	1450
14.07.98	2	3	3	2	1	0	0	0	1	1	2	-	1,4	1454
20.07.98	3	2	4	3	2	1	1	0	1	1	2	-	1,8	1360

Tab. 38 Ausprägungsgrade der Symptome von P 2

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
07.05.98	2	3	1	-	1	-	-	-	-	-	2	-	1,8	7,92
11.05.98	2	3	1	-	0	-	-	-	-	-	1	-	1,4	8,13
13.05.98	2	3	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1,6	9,21
15.05.98	2	3	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1,6	9,10
18.05.98	2	3	0	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1,4	8,27

**Tab.
39****Ausprägungsgrade der Symptome von P 4**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
19.01.98	2	3	3	0	-	1	-	1	2	-	1	1	1,6	11,08
22.01.98	2	3	3	1	-	2	-	1	2	-	2	1	1,9	12,42
26.01.98	1	3	3	1	-	1	-	1	1	-	1	0	1,3	14,23
29.01.98	2	3	2	1	-	1	-	1	1	-	1	1	1,4	12,47
02.02.98	2	3	2	1	-	1	-	1	2	-	1	1	1,6	11,98
05.02.98	2	3	3	1	-	1	-	1	1	-	1	0	1,4	12,10
09.02.98	2	3	2	1	-	1	-	1	1	-	1	1	1,4	11,08
12.02.98	2	3	3	2	-	1	-	1	1	-	1	1	1,7	11,18

**Tab.
40****Ausprägungsgrade der Symptome von P 7**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
12.02.98	2	2	-	-	2	-	-	-	0	-	1	2	1,5	67,7
23.02.98	2	2	-	-	1	-	-	-	0	-	1	1	1,2	78,8
13.03.98	3	3	-	-	3	-	-	-	1	-	1	1	2,0	54,4
16.03.98	3	3	-	-	3	-	-	-	1	-	2	2	2,3	68,8
24.03.98	1	2	-	-	1	-	-	-	1	-	1	1	1,2	66,1

**Tab.
41****Ausprägungsgrade der Symptome von P 8**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
09.02.98	2	3	2	2	1	-	-	-	-	1	1	3	1,9	163,0
10.02.98	2	2	2	1	1	-	-	-	-	1	1	1	1,4	167,2
11.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	0	2	2	1,6	167,7
12.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	0	2	2	1,6	181,3
13.02.98	2	2	3	2	1	-	-	-	-	0	2	1	1,6	186,2
16.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	0	2	1	1,5	171,3
17.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	0	2	1	1,5	179,6
18.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,6	178,3
19.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,6	175,1
20.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,6	156,9
23.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	3	1	1,7	179,2
24.02.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	3	1	1,7	159,6
25.02.98	2	3	2	2	1	-	-	-	-	1	3	1	1,9	159,1
26.02.98	2	3	2	2	1	-	-	-	-	1	3	2	2,0	165,5
27.02.98	2	3	2	2	1	-	-	-	-	1	3	1	1,9	162,4
02.03.98	2	3	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,8	156,1
03.03.98	2	3	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,8	151,9
04.03.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,6	172,3
05.03.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,6	175,0
06.03.98	2	2	2	2	1	-	-	-	-	1	2	1	1,6	159,6

**Tab.
42****Ausprägungsgrade der Symptome von P 9**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
21.04.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1,571
24.04.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1,560
30.04.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1,497

**Tab.
43****Ausprägungsgrade der Symptome von P 10**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
21.04.98	1	1	1	1	0	-	-	-	-	0	0	-	0,6	181
23.04.98	2	2	2	2	0	-	-	-	-	1	0	-	1,3	218
27.04.98	2	2	2	1	1	-	-	-	-	1	1	-	1,4	180
29.04.98	2	2	2	2	0	-	-	-	-	0	0	-	1,1	197

**Tab.
44****Ausprägungsgrade der Symptome von P 11**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
10.03.98	2	3	3	1	2	1	1	1	1	1	2	0	1,5	18,1
13.03.98	2	3	3	1	2	1	0	1	1	1	2	0	1,4	18,7
17.03.98	2	2	2	2	3	1	1	1	1	1	2	1	1,6	16,3
20.03.03	2	3	3	1	2	1	1	1	1	1	1	0	1,4	16,9
24.03.98	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	0	1,2	17,4

**Tab.
45****Ausprägungsgrade der Symptome von P 12**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
10.03.98	1	1	2	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0,6	-
13.03.98	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	1,1	-
17.03.98	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0,4	-
20.03.03	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0,7	-
24.03.98	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0,6	-
08.04.98	1	1	1	1	1	2	3	2	2	2	0	1	1,4	-

**Tab.
46****Ausprägungsgrade der Symptome von P 13**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
30.04.98	-	-	-	-	2	1	1	0	1	2	-	-	1,2	2,262
04.05.98	-	-	-	-	2	1	1	1	2	1	-	-	1,3	2,473
07.05.98	-	-	-	-	1	0	0	0	1	0	-	-	0,3	2,468

**Tab.
47****Ausprägungsgrade der Symptome von P 14**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
09.03.98	1	1	1	1	0	-	-	-	0	1	-	-	0,7	158
13.03.98	2	2	2	2	1	-	-	-	1	1	-	-	1,6	308
18.03.98	0	1	1	1	0	-	-	-	1	0	-	-	0,6	246
20.03.98	0	0	0	0	1	-	-	-	1	0	-	-	0,3	283

**Tab.
48****Ausprägungsgrade der Symptome von P 16**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
28.04.98	1	2	2	1	2	-	-	-	-	-	1	-	1,5	4,47
18.05.98	2	2	2	1	2	-	-	-	-	-	1	-	1,7	4,89

**Tab.
49****Ausprägungsgrade der Symptome von P 17**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
13.03.98	1	1	1	-	0	-	1	1	1	1	1	-	0,9	13,66
19.03.98	1	2	1	-	1	-	0	0	1	1	1	-	0,9	12,75
24.03.98	0	2	1	-	0	-	0	0	1	1	1	-	0,7	12,81
01.04.98	1	1	1	-	0	-	0	0	1	1	1	-	0,7	13,21

**Tab.
50****Ausprägungsgrade der Symptome von P 18**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
06.04.98	2	2	2	2	1	-	-	1	1	-	2	2	1,7	236
07.04.98	2	2	3	2	2	-	-	1	1	-	2	2	1,9	324
14.04.98	2	2	2	1	0	-	-	1	0	-	2	2	1,3	314

**Tab.
51****Ausprägungsgrade der Symptome von P 20**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
23.01.98	1	2	1	0	-	-	-	-	-	1	-	1	1,0	39,8
25.01.98	1	2	1	1	-	-	-	-	-	2	-	1	1,3	33,8
27.01.98	1	2	1	1	-	-	-	-	-	2	-	1	1,3	36,8
29.01.98	1	2	1	0	-	-	-	-	-	1	-	1	1,0	31,7
31.01.98	0	1	0	0	-	-	-	-	-	1	-	1	0,5	32,0
02.02.98	0	1	0	0	-	-	-	-	-	0	-	1	0,3	33,4

**Tab.
52****Ausprägungsgrade der Symptome von P 5**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
04.02.98	1	1	2	-	-	1	0	1	1	1	-	-	1,0	22,77
06.02.98	1	2	2	-	-	1	1	1	1	1	-	-	1,2	24,40
09.02.98	1	1	2	-	-	1	0	1	1	1	-	-	1,0	23,47
11.02.98	1	2	2	-	-	1	0	1	1	1	-	-	1,1	23,99
13.02.98	1	2	3	-	-	1	2	2	2	1	-	-	1,8	23,22
16.02.98	1	2	2	-	-	1	1	1	1	1	-	-	1,2	21,97
18.02.98	1	1	2	-	-	1	0	1	1	1	-	-	1,0	21,13
20.02.98	1	1	2	-	-	1	0	1	1	1	-	-	1,0	19,95
23.02.98	1	1	2	-	-	1	0	1	1	1	-	-	1,0	21,55

**Tab.
53****Ausprägungsgrade der Symptome von P 15**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
30.04.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	0,5	6,13
05.05.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	0,5	7,32
08.05.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1,0	6,32
12.05.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	0,5	6,48

**Tab.
54****Ausprägungsgrade der Symptome von P 3**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
20.04.98	4	3	2	3	3	0	-	-	1	-	2	-	2,3	-
23.04.98	4	3	3	3	4	2	-	-	1	-	1	-	2,6	-
27.04.98	3	3	2	3	3	0	-	-	1	-	0	-	1,9	-
29.04.98	3	3	2	2	2	0	-	-	1	-	1	-	1,8	-

**Tab.
55****Ausprägungsgrade der Symptome von P 6**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
05.02.98	3	3	3	3	2	2	1	1	2	1	1	0	1,8	0,201
07.02.98	4	4	4	4	3	3	2	2	3	2	2	1	2,8	0,225
09.02.98	4	4	4	4	3	3	2	2	3	2	2	1	2,8	0,219
11.02.98	3	3	3	3	2	2	1	1	2	1	1	0	1,8	0,215
13.02.98	2	2	2	2	1	1	0	0	1	0	1	0	1,0	0,235
16.02.98	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0,7	0,202

**Tab.
56****Ausprägungsgrade der Symptome von P 19**

Datum	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.1	9.2	10.1	10.2	Score	AChR-Ak (nmol/l)
25.03.98	3	2	4	2	1	-	-	-	4	4	2	-	2,8	0,343
27.03.98	3	2	4	2	1	-	-	-	4	4	2	-	2,8	0,377
31.03.98	3	2	4	2	1	-	-	-	4	4	2	-	2,8	0,394
03.04.98	2	2	4	2	1	-	-	-	4	4	2	-	2,6	0,422
06.04.98	3	2	4	3	1	-	-	-	4	4	2	-	2,9	0,441
09.04.98	3	3	4	3	1	-	-	-	4	4	2	-	3,0	0,433
14.04.98	2	2	4	2	1	-	-	-	4	4	2	-	2,6	0,445
17.04.98	2	2	4	2	1	-	-	-	4	4	2	-	2,6	0,439
21.04.98	2	2	4	2	1	-	-	-	4	4	2	-	2,6	0,451

3.4.1 Score-Verlauf

Die Ergebnisse zeigen bei den meisten Frauen eine mehr oder weniger deutliche Änderung des Scores und damit ihrer myasthenen Symptomatik im Verlauf des Menstruationszyklus. Lediglich Patientin P 9 zeigte keine Änderungen, da sie sich in einer Remissionsphase befand, und bei Patientin P 2 waren die Scoreänderungen nur geringfügig. Ebenso hatte Patientin P 16 lediglich zwei Scoremessungen, die sich nur wenig unterschieden.

Die Scoreänderungen können nach Zeitpunkten des Zyklus eingeteilt werden:

1) Änderungen im Zeitraum der Menstruation:

Verschlechterungen finden sich bei den Frauen P 3, P 4, P 6, P 8, P 13, P 14, P 15, P 17 und P 18

Verbesserungen bei P 1, P 11, P 12, P 19 und P 20

2) Änderungen kurz vor der Menstruation:

Verschlechterungen bei P 11, P 13, P 17, P 19 und P 20

Verbesserungen bei P 8

3) Änderungen nach der Menstruation:

Verbesserungen bei P 6, P 11, P 12, P 14, P 17, P 20

4) Änderungen etwa in Zyklusmitte:

Verbesserungen bei P 1, P 4

Verschlechterungen bei P 5, P 11

Nach der Menstruation kam es nur zu Scoreverbesserungen, während der Zeitraum ab etwa Zyklusmitte bis zum Ende der Menstruation sowohl Besserungen als auch Verschlechterungen

zeigte. Allerdings überwogen während und kurz vor der Menstruation die Verschlechterungen der Scorewerte.

Grundsätzlich unterschieden sich die drei seronegativen Frauen bezüglich der Scoreänderungen nicht von den 17 seropositiven, auch zwischen TE- und NT-Patientinnen waren keine wesentlichen Unterschiede erkennbar.

3.4.2 Verlauf der AChR-Ak-Titer

Da die relativen Veränderungen der Ak-Titer und nicht die absoluten Konzentrationen am aussagekräftigsten sind, werden auch nur diese berücksichtigt. Nachfolgend werden die Titeränderungen in mehrere Gruppen unterteilt, wobei immer die relative Differenz (%) zwischen dem niedrigsten und höchsten Titerwert angegeben wird. Es ist also zu berücksichtigen, daß die meisten Differenzen zwischen zwei Titerwerten deutlich kleiner waren und nur die Differenz der beiden Extremwerte angegeben wird:

- 1) *Geringe* Titeränderung von weniger als 10 % (durchschnittlich 7,1 %) bei P 9 (Abb. 80 auf Seite 102), P 13 (Abb. 85 auf Seite 104)), P 16 (Abb. 87 auf Seite 105) und P 17 (Abb. 88 auf Seite 105).
- 2) *Mäßige* Titeränderung zwischen 10 und 20 % (durchschnittlich 15,2 %) bei P 1 (Abb. 76 auf Seite 101), P 2 (Abb. 77 auf Seite 101), P 5 (Abb. 91 auf Seite 106), P 8 (Abb. 81 auf Seite 103), P 10 (Abb. 82 auf Seite 103) , P 11 (Abb. 83 auf Seite 103) und P 15 (Abb. 92 auf Seite 106).
- 3) *Deutliche* Titeränderung zwischen 20 und 30 % (durchschnittlich 23,2 %) bei P 4 (Abb. 78 auf Seite 102), P 18 (Abb. 89 auf Seite 105) und P 20 (Abb. 90 auf Seite 106).
- 4) *Starke* Titeränderung mit 31 % bei P 7 (Abb. 79 auf Seite 102) und 48,7 % bei P 14 (Abb. 86 auf Seite 104).

Wesentliche Unterschiede zwischen TE- und NT-Patientinnen sind nicht zu erkennen (P 1, P 2, P 4, P 7 – 14, P 16 – 18, P 20 = Patientinnen mit TE und P 5 und P 15 = Patientinnen ohne TE). Selbst die Patientin P 6 mit seronegativer MG zeigte Titerschwankungen in dem engen, aber trotzdem noch meßbaren Bereich von <0,4 nmol/l (Tab. 55 auf Seite 98 und Abb. 94 auf Seite 107).

Die nachfolgenden Diagramme Abb. 76 – 95, die zum direkten Vergleich (Kap. 3.4.3) sowohl die AChR-Ak-Titer-Verläufe als auch die Scoreverläufe beinhalten, sind ebenfalls in thymektomierte, nicht-thymektomierte und seronegative Patientinnen gegliedert.

Für alle nachfolgenden Abb. 76 – 95 gelten folgende Symbole als Abkürzungen für:

AChR-Ak-Titer



Scorewert



Menstruationszeitraum



PATIENTINNEN MIT TE (P 1, P 2, P 4, P 7 – 14, P 16 – 18 und P 20)

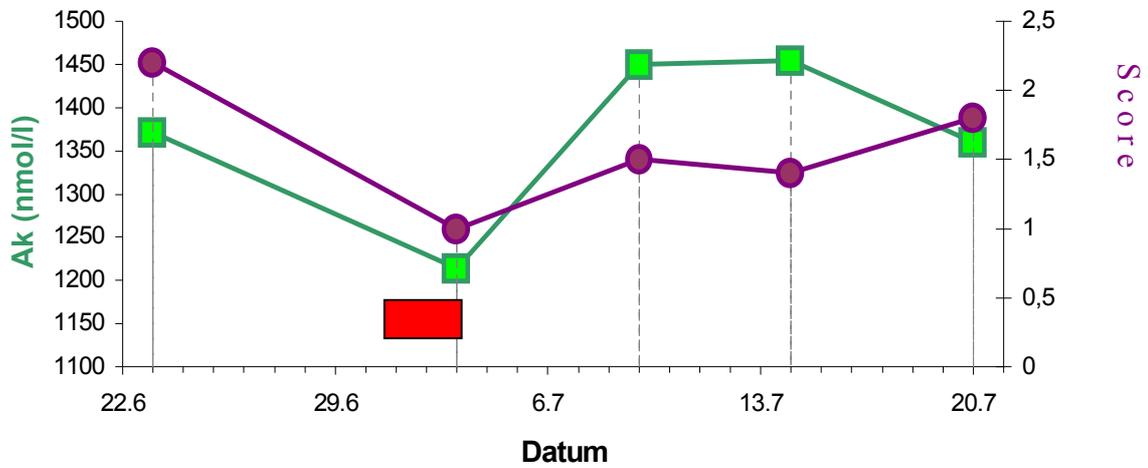


Abb. 76 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 1

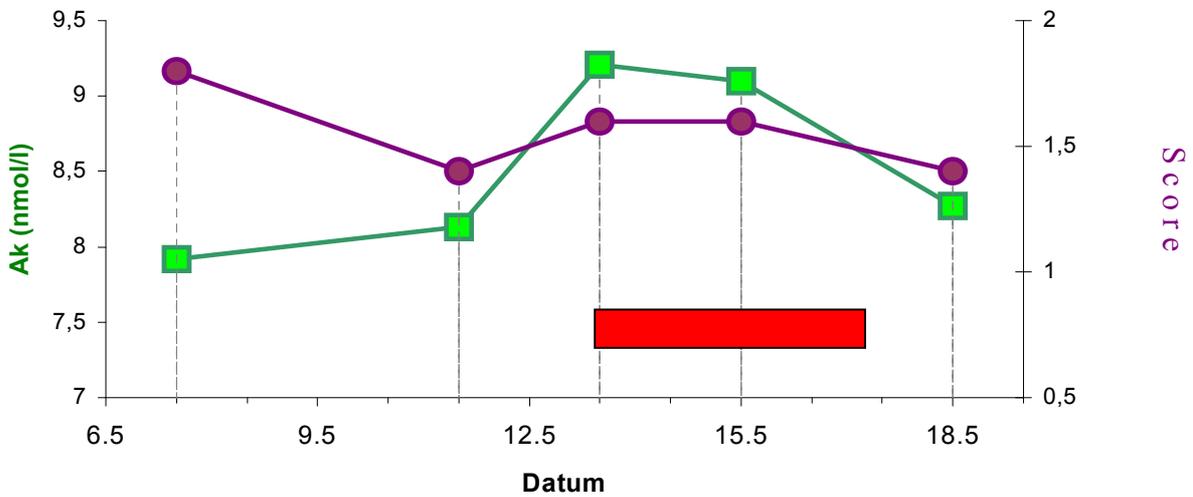


Abb. 77 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 2

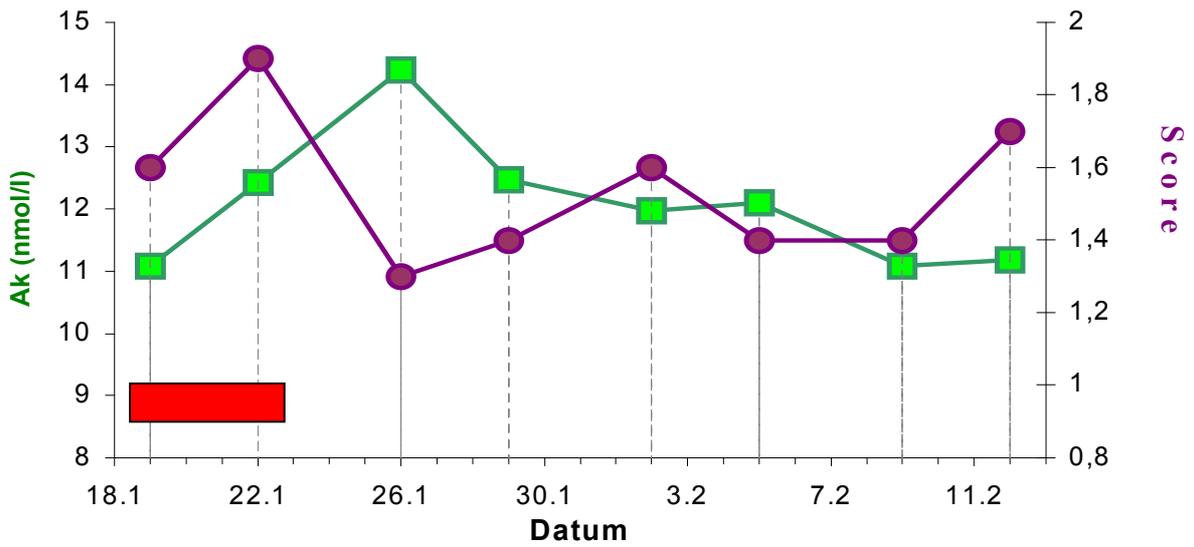


Abb. 78 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 4

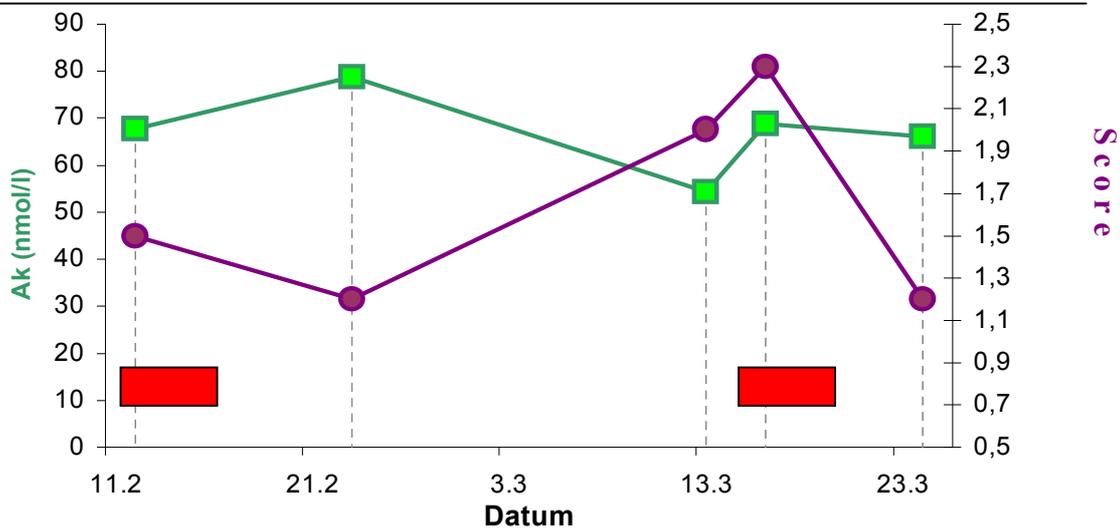


Abb. 79 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 7

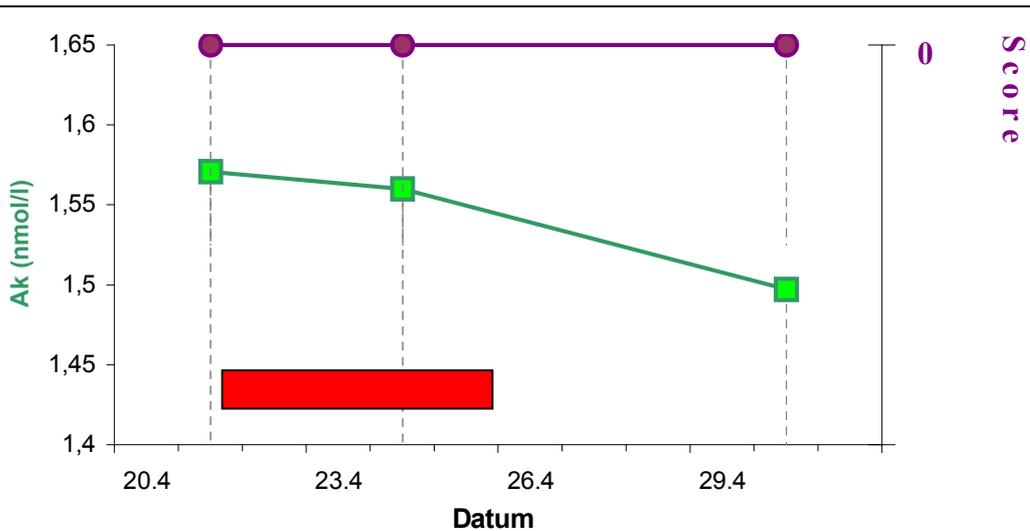


Abb. 80 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 9

Score

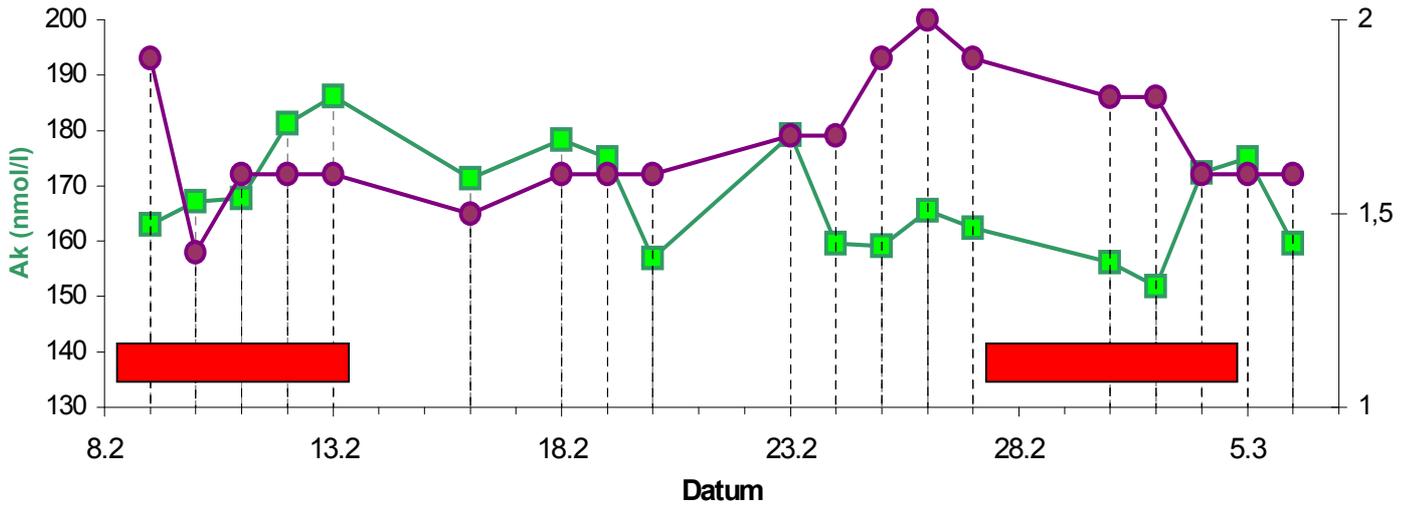


Abb. 81 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 8

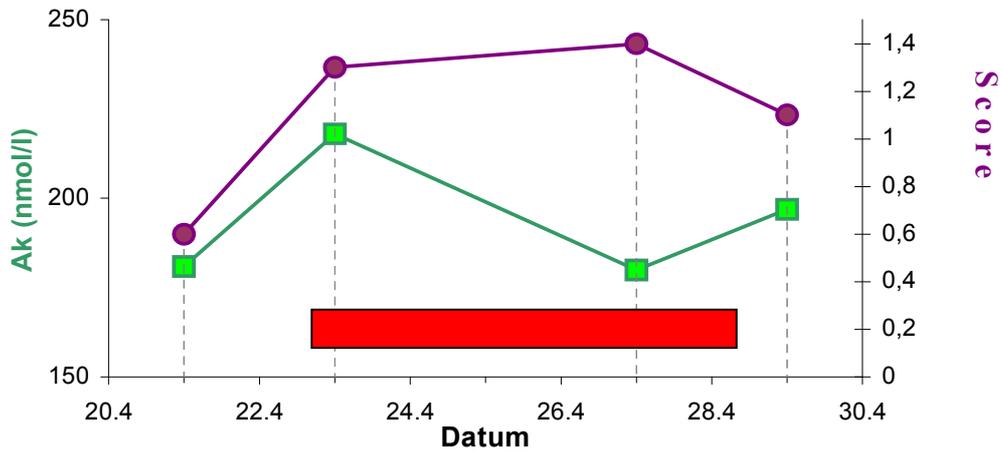


Abb. 82 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 10

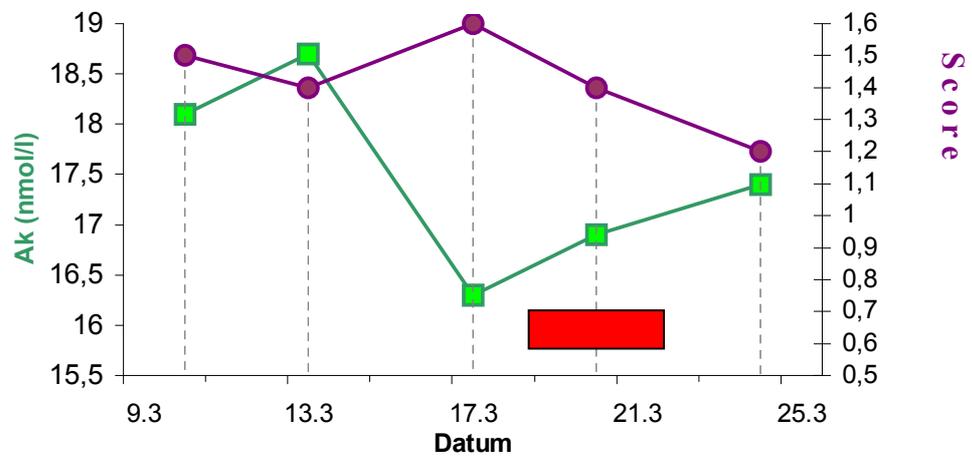


Abb. 83 Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 11

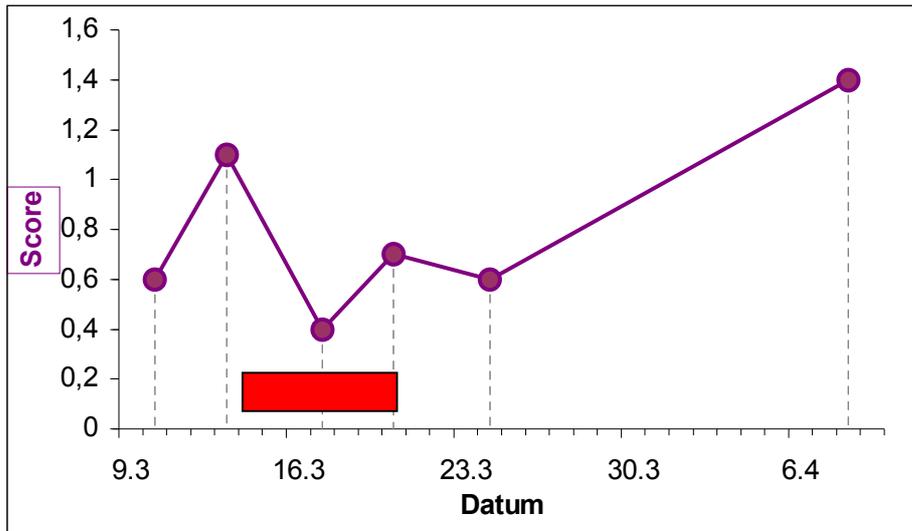


Abb. 84

Score-Verlauf
bei P 12

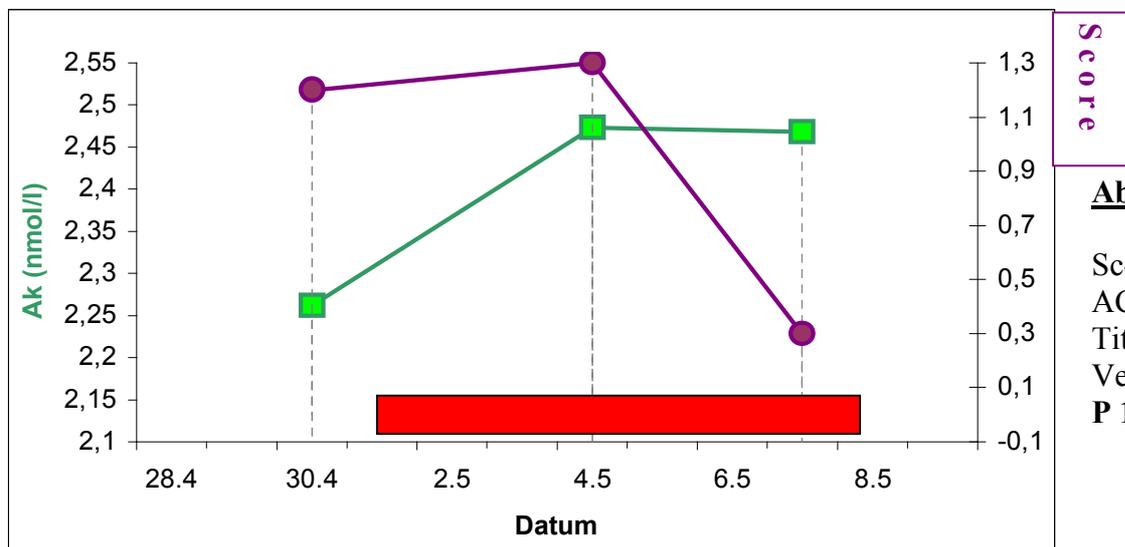


Abb. 85

Score- und
AChR-Ak-
Titer-
Verlauf bei
P 13

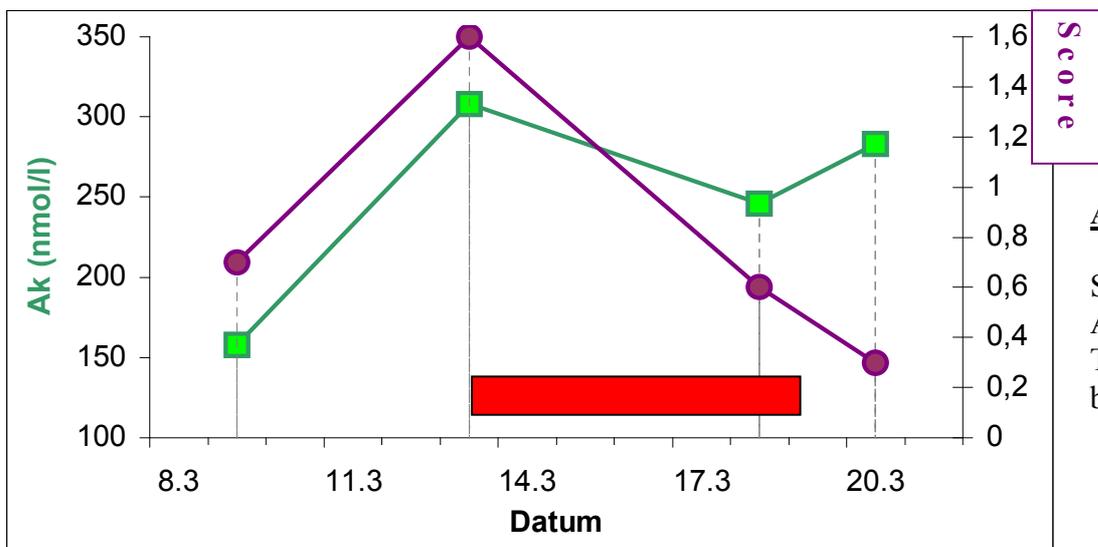


Abb. 86

Score- und
AChR-Ak-
Titer-Verlauf
bei P 14

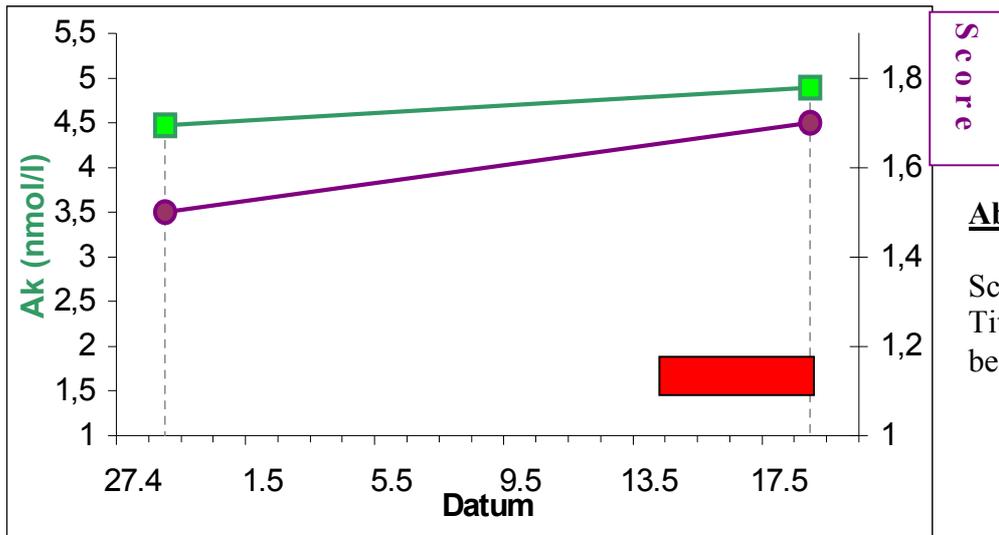


Abb. 87

Score- und Ak-Titer-Verlauf bei P 16

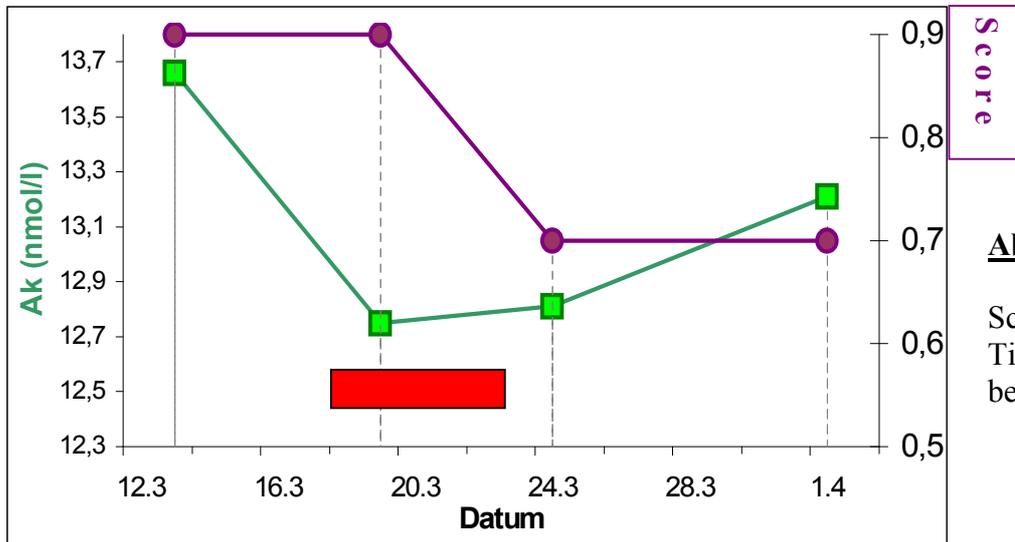


Abb. 88

Score- und Ak-Titer-Verlauf bei P 17

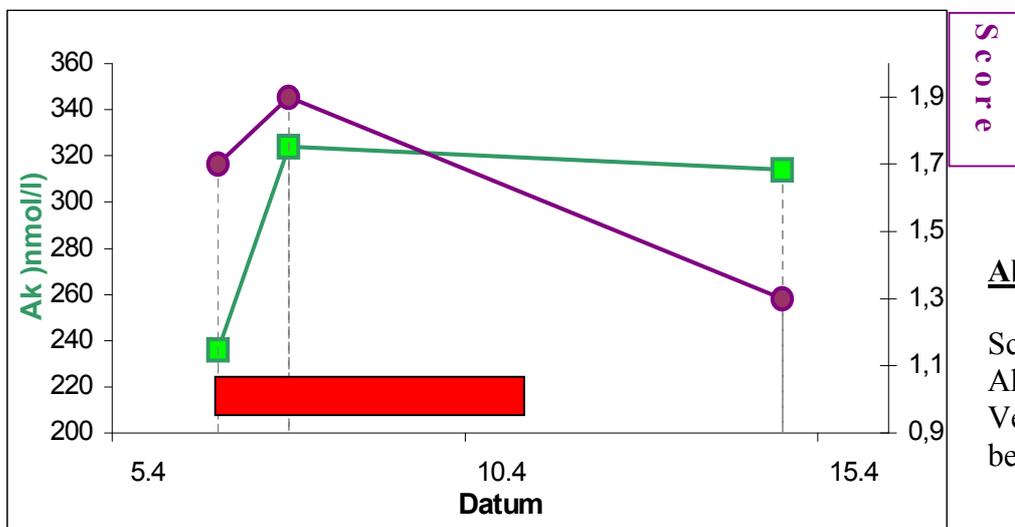


Abb. 89

Score- und Ak-Titer-Verlauf bei P 18

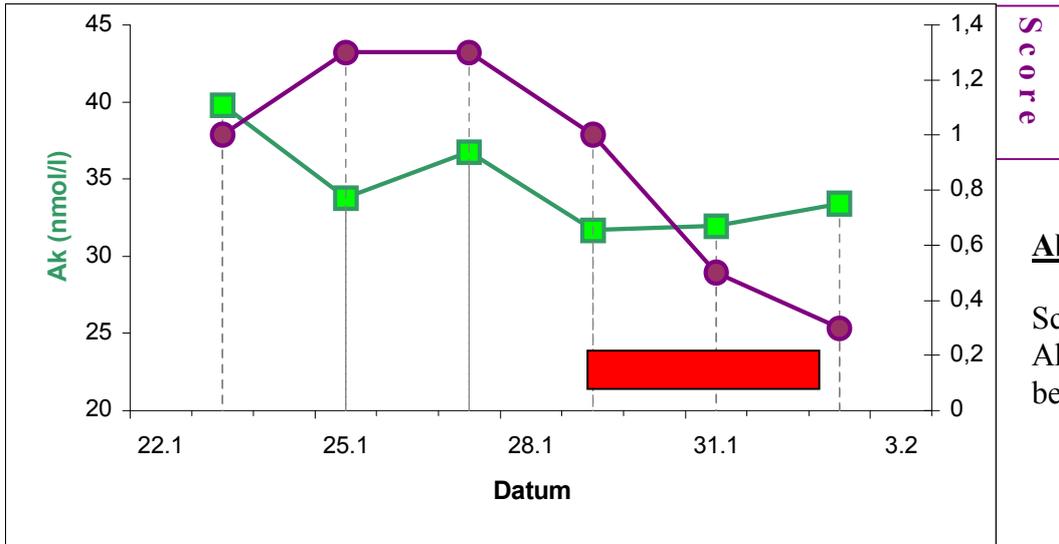


Abb. 90

Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 20

PATIENTINNEN OHNE TE (P 5 und P 15):

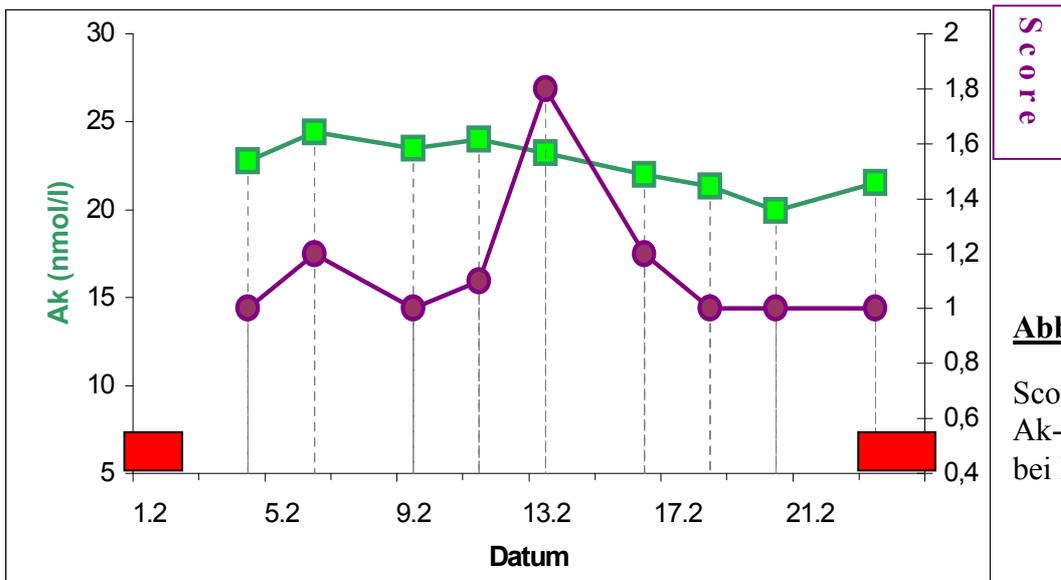


Abb. 91

Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 5

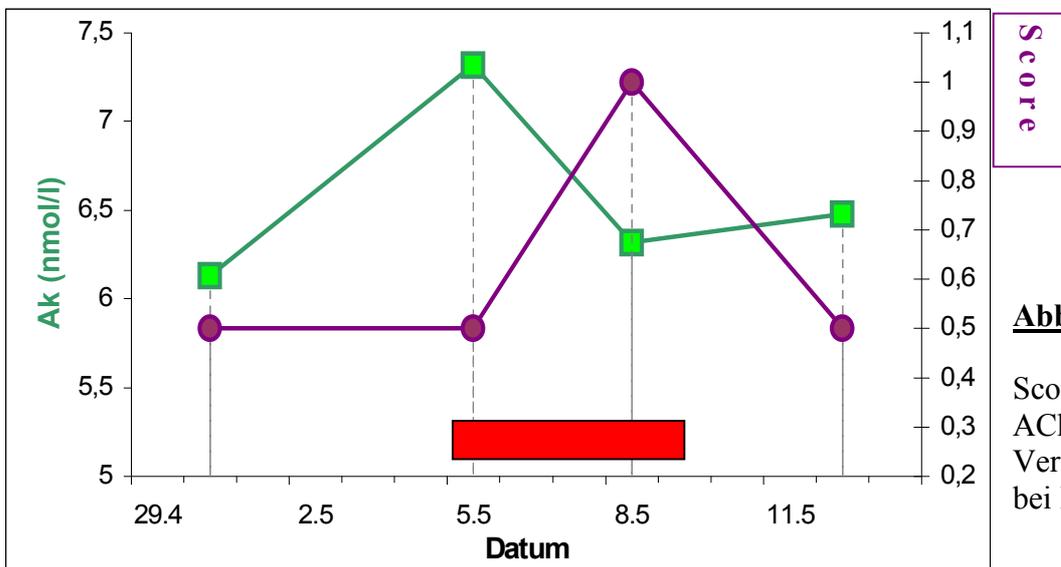


Abb. 92

Score- und AChR-Ak-Titer-Verlauf bei P 15

PATIENTINNEN MIT SERONEGATIVER MG :

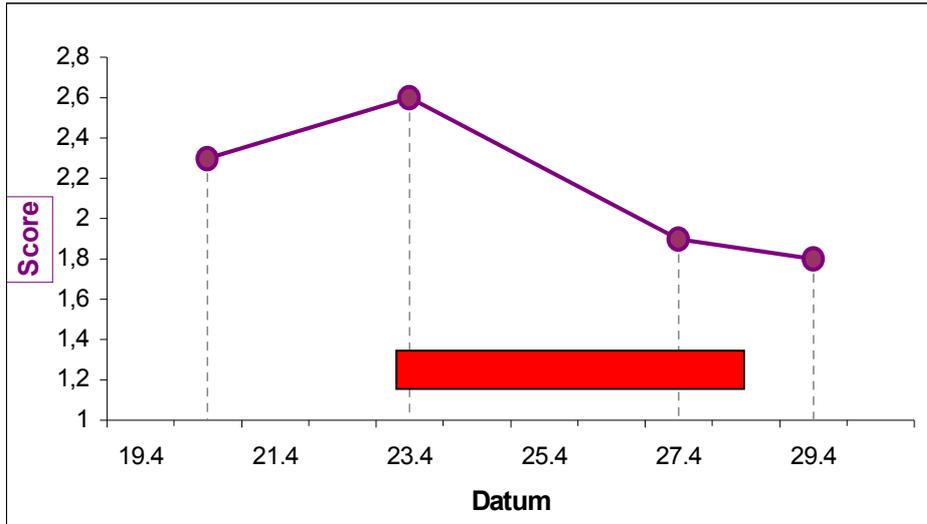


Abb. 93

Scoreverlauf bei P 3

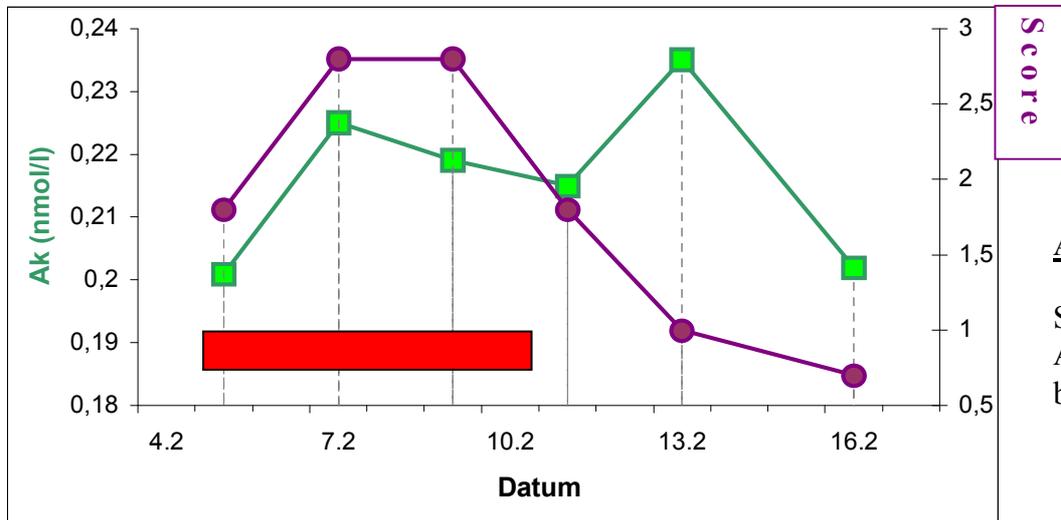


Abb. 94

Score- und AChR-Ak-Titer bei P 6

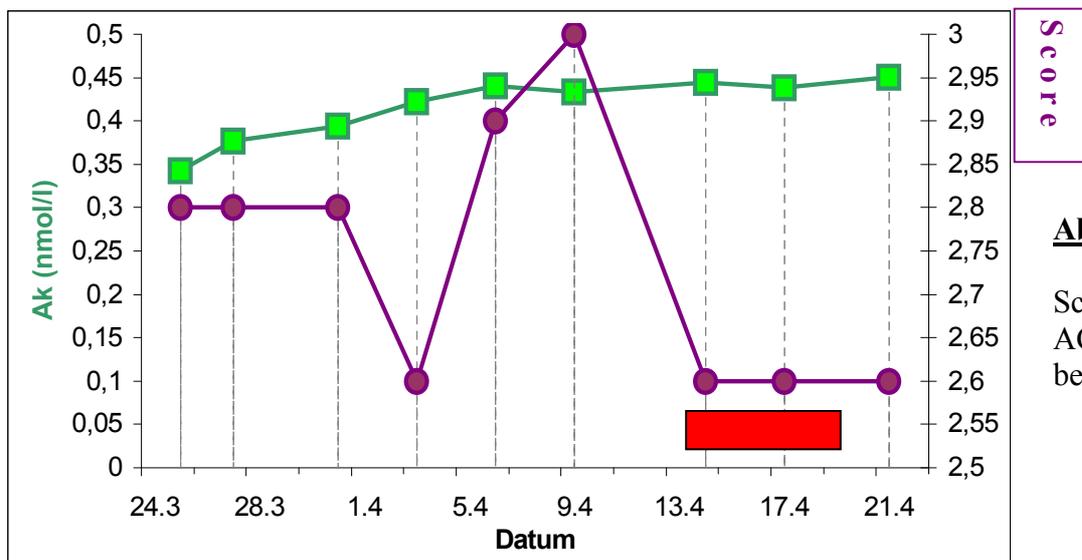


Abb. 95

Score- und AChR-Ak-Titer bei P 19

3.4.3 Zusammenhang zwischen Score- und AChR-Ak-Titeränderungen

Bei der Betrachtung der Scorewerte der Frauen, die starke Titeränderungen aufwiesen, zeigt sich, daß sich auch deren Scorewerte stark veränderten.

Patientin P 20 (Seite 106) mit deutlichen Titeränderungen zeigte ebenfalls starke Scoreänderungen, während P 4 (Seite 102) und P 18 (Seite 105) noch deutliche Scoreänderungen aufwiesen.

Von den Frauen mit mäßigen Titeränderungen zeigten P 1 (Seite 101), P 5 (Seite 106), P 10 (Seite 103) und P 15 (Seite 106) ebenfalls deutliche bis starke Änderungen des Scores.

Zwar nur geringfügige Titer-, aber dennoch deutliche Scoreänderungen wies P 13 (Seite 104) auf.

Es ist nicht erkennbar, daß ein erhöhter Ak-Titer mit einem verschlechterten Score oder ein sinkender Titer mit einem verbesserten Score einhergeht und ein direkter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern besteht.

Zumindest bei der vorher als seronegativ eingestuften Patientin P 19 (Seite 107) lagen die AK-Titer im grenzwertigen Bereich mit teilweise positiven Befunden $>0,4$ nmol/l, was auf eine nicht seronegative MG hinweist und die hohe Empfindlichkeit der verwendeten Bestimmungsmethode unterstreicht.

4. Disskussion

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Geschlechterverteilung, geografische Verteilung und Prävalenz

Um die Geschlechterverteilung in Deutschland abzuschätzen, eignet sich die befragten westdeutschen Patienten (1202 Erkrankte), da die Anzahl gut repräsentativ ist - mit breiter geografischer Verteilung und gleichen Diagnose- und Therapiebedingungen. Das Verhältnis Patienten zu Patientinnen = 2 : 3 in Westdeutschland ist mit großer Wahrscheinlichkeit auch in Ostdeutschland gegeben.

Das prozentuale Verhältnis mit 62 % weiblichen und 38 % männlichen Erkrankten in Deutschland entspricht etwa dem vergleichbarer Untersuchungen in anderen Ländern. Auffallend sind die unterschiedlichen Geschlechterverhältnisse in den alten und neuen Bundesländern. Das Verhältnis der männlichen und weiblichen Patienten beträgt in der ehemaligen DDR 1 : 4,16 und in Ostdeutschland 1 : 1,96. Dagegen beträgt es in Westdeutschland 1 : 1,5 ; hier wurden also deutlich mehr Fragebögen von männlichen Patienten ausgefüllt, deren relative Anzahl in den alten und neuen Bundesländern etwa gleich groß ist. Grundsätzlich kann ein Patient einen Fragebogen natürlich nur dann bearbeiten, wenn er entweder über Ärzte, die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. oder andere Erkrankte ein Exemplar erhält und genügend Motivation besitzt, diesen überhaupt auszufüllen. Schon aus Datenschutzgründen existiert kein zentrales Register für MG-Patienten in Deutschland, und die Schätzungen der Patientenzahl schwankt zwischen 5000 und 8000. Insbesondere in der ehemaligen DDR war es sehr schwierig, mit MG-Erkrankten Kontakt aufzunehmen, und daher ist die Patientenzahl sicher nicht repräsentativ. Aus Ostdeutschland haben bereits deutlich mehr männliche Patienten einen Fragebogen bearbeitet, aber auch hier muß berücksichtigt werden, daß vermutlich noch immer eine größere Zurückhaltung bei der Erfassung persönlicher Daten als in Westdeutschland vorherrscht, auch wenn diese anonym bearbeitet werden. Mit Sicherheit ist auch der Bekanntheitsgrad der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V., dem Hauptverteiler der Fragebögen, in Ostdeutschland noch deutlich geringer, und es gibt Hinweise, daß auch ostdeutsche Ärzte und Kliniken Fragebögen bzw. Informationen darüber weniger häufig weitergeben als in Westdeutschland.

Die Prävalenz der MG liegt bei den meisten Studien im Bereich zwischen ca. 40-90 Erkrankten pro 1 Million Einwohner. Selbstverständlich kann mit dieser Untersuchung keine exakte Prävalenz und Inzidenz angegeben werden, da von keinem Gebiet innerhalb eines bestimmten Zeitraumes und zu einem definierten Zeitpunkt die genaue Erkranktenzahl bekannt war. Geht man davon aus, daß in Deutschland die Prävalenzrate im ähnlichen Bereich liegt und nimmt als Mittelwert der oben genannten Studien ca. 65 Erkrankte pro 1 Million Einwohner, so wurden etwa $\frac{1}{4}$ der westdeutschen Patienten in der vorliegenden Untersuchung erfaßt. Auf Westdeutschland hochgerechnet, leben in diesem Teil Deutschlands wahrscheinlich rund 4×1080 , also 4320 Patienten mit MG.

Die im Vergleich zu den westdeutschen Ländern deutlich niedrigere Prävalenz in Ostdeutschland (Tab. 7 auf Seite 35) ist maßgeblich durch die oben angeführten Gründe zu erklären. Die hohe Prävalenzrate von Bremen hängt sicher mit dem dortigen großen

Bekanntheitsgrad der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V. zusammen, die seit über sieben Jahren in Bremen ihren Sitz hat.

Der Vergleich der Prävalenz in den 16 Bundesländern deutet nicht auf eine heterogene geografische Verteilung oder gar auf endemische Vorkommensgebiete hin und entspricht den in Kapitel 1.2.2 erwähnten Schlüssen aus den Studien von Kurtzke, Ossermann und Somnier.

4.1.2 Befragungs- und Manifestationsalter mit Geschlechterverteilung

Alters- und Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt der Befragung zeigen bereits deutlich die typischen Altersgipfel, welche bei der relativen Manifestationsalter-Verteilung noch markanter hervortreten. Diese Verteilung liegt sowohl bei Erkrankten aus West- als auch aus Ostdeutschland vor. Unter dem 40. Lebensjahr erkrankten weibliche Patienten mehr als doppelt so häufig wie männliche, bis zur 6. Dekade fast $\frac{3}{4}$ aller Frauen. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch die zitierten anderen Untersuchungen, wobei allerdings das deutliche Übergewicht bei Mädchen in der juvenilen MG, auch wegen zu wenig Jugendlicher im untersuchten Patientenpool, nicht erwähnt wurde. Auch andere Studien bestätigten, daß Männer mit zunehmendem Alter immer häufiger erkranken (Altersgipfel in der 7. Dekade). Während diese Untersuchungen jedoch noch von einem leichten Übergewicht der Männer ausgehen, zeigt die vorliegende Studie ein deutliches Übergewicht bei der Alters-MG mit ca. 43 % der Erkrankungsmanifestationen, was ungefähr dem umgekehrten Übergewicht der Patientinnen bei der Frühmanifestations- und juvenilen MG entspricht.

4.1.3 Okuläre, familiäre und seropositive und seronegative MG

Eine okuläre MG kam bei den deutschen Patienten im Gegensatz zu den in Kapitel 1.2.4 angeführten Untersuchungen mit etwa 6- 10 % deutlich weniger häufig vor (Abb. 10 auf Seite 41). Das hängt sicher auch mit der bei manchen Studien großzügiger ausgelegten Definition einer okulären MG zusammen, so daß vermutlich Patienten, die weniger als drei Jahre okuläre Symptome zeigten, mit erfaßt wurden. Eine bei Männern höhere Prävalenz fand sich nur bei der Früh- und Spätmanifestations-MG, jedoch nicht bei der Alters-MG. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen zu den erwähnten und aufgeführten Untersuchungen, bei denen Männer insbesondere ab dem 40 Lebensjahr eine höhere Prävalenz zeigten.

Familiäre MG kam bei 30 Patienten (etwa 2 %) und damit erwartungsgemäß sehr selten vor. Insgesamt sind in der Literatur nur wenig mehr als 100 Familien mit mehr als einer MG-Erkrankung beschrieben worden.

Da 35,4 % der befragten Patienten nicht wußten, ob in ihrem Serum AChR-Ak nachgewiesen wurden, ist eine verlässliche Aussage über die prozentuale Verteilung im Krankengut nicht möglich. Allerdings scheinen seronegative Myasthenien seltener als in der Literatur genannt vorzukommen.

Die prozentuale Geschlechter-Verteilung der seropositiven Myasthenien mit 60,9 % bei Frauen entspricht fast dem prozentualen Verhältnis von 62 % in Deutschland, was bedeutet, daß Myasthenien mit nachweisbaren AChR-Ak nicht bei einem Geschlecht bevorzugt oder gehäuft auftreten. Bei den seronegativen Myasthenien besteht die Tendenz, daß diese relativ häufiger bei Männern vorkommt (Abb. 11 auf Seite 41).

4.1.4 Thymus, Thymom und TE

Thymusveränderungen lagen bei mindestens 72 – 75 %, wahrscheinlich aber bei etwa 86 % der Patienten beiderlei Geschlechts vor, was den Ergebnissen der Untersuchungen von Kirchner (1998) entspricht und die zentrale Bedeutung des Thymus unterstreicht (Abb. 13 auf Seite 43). Hyperplasien und Thymome kamen bei weiblichen Patienten in der 2. und 3. Dekade deutlich häufiger vor, während mit zunehmenden Alter relativ immer mehr Männern betroffen waren (Abb. 14 auf Seite 44). Mulder et al. (1983) und Oosterhuis (1997) fanden dagegen eine höhere relative Inzidenz von Thymomen bei Frauen.

Eine TE wurde bei etwa 1/3 der männlichen und mehr als die Hälfte (56,4 %) der Frauen durchgeführt. Hauptgrund für die geringere Zahl an thymektomierten Männern ist wahrscheinlich das spätere Manifestationsalter und die damit zusammenhängende fehlende Operationsindikation in höherem Alter. Von den thymektomierten Patienten waren drei Jahre nach Manifestation der ersten Krankheitssymptome mehr als 4/5 der männlichen und etwa 3/4 der weiblichen operiert. Vergleichbare Zahlen über eine größere deutsche Patientenzahl liegen nicht vor.

4.1.5 Wohngebiet und Arbeitsplatz

Umweltfaktoren wie die vor Krankheitsmanifestation über einen längeren Zeitraum erfolgte Einwirkung chemischer Substanzen in Beruf und/oder unmittelbarer Nähe der Wohnung haben keine Bedeutung als Auslösefaktoren für die Erkrankung, was sich mit den Aussagen von Osserman und Genkins (1971) in ihrer Studie von über 1200 Patienten bezüglich der Umweltfaktoren deckt. So lebten zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs bzw. davor etwa 2/3 der Erkrankten in Wohngebieten mit relativ wenig oder keiner Industrie (Abb. 19 auf Seite 47). Bei der Betrachtung einer Untergruppe, die solchen Substanzen überdurchschnittlich stark ausgesetzt war (Beruf *und* Wohnung) mit den restlichen deutschen Patienten (Tab. 8 und 9 auf Seite 47), kann gefolgert werden, daß Umweltfaktoren (Wohnort mit viel Industrie, Chemikalien am Arbeitsplatz oder in der Nähe des Wohnbereichs) mit großer Wahrscheinlichkeit keinen negativen Einfluß auf die Erstmanifestation der Erkrankung haben:

- 1) Die toxischen Umweltfaktoren exponierte Patientengruppe zeigt keine stärkere Krankheitsausprägung (Schweregrad) als die Kontrollgruppe. In den Klassen 3 und 4 mit starker Krankheitsausprägung finden sich sogar relativ weniger Patienten aus dieser Gruppe, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p = 0,2$).
- 2) Sie muß nicht mehr symptomatische und immunsuppressive Medikamente als die Kontrollgruppe einnehmen.
- 3) Es kommt nicht zu einem überdurchschnittlich gehäuften Auftreten von Thymomen.
- 4) Thymektomien werden nicht häufiger durchgeführt.

Die Frage, welchen chemischen Substanzklassen die Patienten exponiert waren, wurde daher nicht weiter verfolgt.

4.1.6 Diagnosezeitpunkt

Obwohl eine späte Diagnosestellung nach Oosterhuis (1997) leider nicht selten vorkommt, ist es trotzdem erstaunlich, welche erhebliche Zahl von Patienten relativ spät die korrekte Diagnose gestellt bekam und eine diagnostische Odyssee erleben mußte. Das kann nur bedeuten, daß auch bei der Ärzteschaft die Kenntnisse der Symptome und Diagnosemöglichkeiten dieser Erkrankung noch nicht ausreichend sind. Insbesondere in der ehemaligen DDR wurden Diagnosen spät und anfangs falsch gestellt (Abb. 20 und 21 auf Seite 48 bzw. 50). Die Gründe hierfür sind sicher vielschichtig und sind teilweise auch im politischen System und der zentralen medizinischen Versorgung der ehemaligen DDR zu suchen. So gab es z.B. fast keine niedergelassenen Neurologen, die Erkrankte in den vielen ländlichen Gebieten konsultieren konnten.

Erfolgte die Diagnosestellung gleich korrekt, so geschah dies in über 90 % der Fälle durch einen Neurologen (Tab. 12 auf Seite 50); lediglich bei den männlichen Patienten in der ehemaligen DDR waren nur 4/5 der diagnosestellenden Ärzte Neurologen. Erfolgte die Diagnose erst zu einem späteren Zeitraum, so waren daran deutlich weniger Neurologen beteiligt.

4.1.7 Begleiterkrankungen

Auf eine genauere prozentuale Aufteilung der von den Patienten aufgeführten, nach Manifestation der MG aufgetretenen Begleiterkrankungen mußte verzichtet werden, da die Angaben dazu oft zu ungenau waren. Es ist seit langem bekannt, daß Frauen überdurchschnittlich oft an weiteren Erkrankungen mit Autoimmungenese erkranken, wobei Schilddrüsenerkrankungen weitaus die häufigsten sind (Oosterhuis, 1997). Die Häufigkeit einer Schilddrüsenerkrankung liegt in den untersuchten Patientengruppen zwischen 2,6 bis 16,9 %; die in Deutschland festgestellte durchschnittliche Häufigkeit von 9,4 % bei Frauen liegt also im mittleren Bereich. Bei Männern fanden sich Schilddrüsenerkrankungen weitaus weniger häufig.

4.1.8 Verhaltensänderungen

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß MG-Patienten eher emotional labil, introvertiert, kontaktscheu, gehemmt und unsicher sind. Sie zeigen eine höhere Neigung zu Gereiztheit, Empfindlichkeit, Reizbarkeit, Nervosität und aggressivem Verhalten. Eine Tendenz zu geringerer Lebenszufriedenheit äußerte sich darin, daß sie eher unausgeglichen, bedrückt und unzufrieden sind und depressive Verstimmungen aufwiesen.

Erwartungsgemäß und wie in der Literatur beschrieben (Kapitel 1.2.10) zeigten insbesondere Patienten mit ausgeprägter bulbärer Symptomatik Unsicherheit, Gehemmtheit, Kontaktscheue und oft auch geringere emotionale Stabilität, was durch ihre nach außen leicht erkennbaren muskulären Schwächen, so vor allem mimische- und Sprech-, Kau- und Schluckmuskeln, erklärbar ist.

Vermehrte Aggressivität und Erregbarkeit kann teilweise mit der eingeschränkten Fähigkeit der verbalen und mimischen Mitteilung sowie einer erhöhten Unsicherheit erklärt werden.

Eine Korrelation der Verhaltensänderungen mit Medikation, Thymomhäufigkeit und erfolgter TE ist nicht zu erkennen (Tab. 13 auf Seite 51).

4.2 Therapie

Männliche Patienten benötigten im Gegensatz zu weiblichen häufiger Immunsuppressiva und kamen weniger oft mit keinen oder lediglich symptomatischen Medikamenten aus (Abb. 23 und 24 auf Seite 53). Gründe hierfür sind nicht erkennbar. Eine direkte Beziehung zur Verteilung der Schweregrad-Klassen (Abb. 37 auf Seite 67), bei der sich geschlechtsspezifisch keine wesentlichen Unterschiede fanden, besteht jedoch nicht.

Die seit Ende der sechziger Jahre in Deutschland eingeführte immunsuppressive Therapie mit Azathioprin (Imurek®) hat sich zusammen mit Cholinesterasehemmern zur Standardmedikation etabliert, was auch damit zusammenhängt, daß Azathioprin ein relativ gut verträgliches und nebenwirkungsarmes, aber dennoch wirksames Medikament ist.

4.3 Verlauf

4.3.1 Vor Krankheitsausbruch und bei Manifestationsbeginn

4.3.1.1 Symptome vor Ausbruch

Ähnlich ausführliche Untersuchungen wurden dazu noch nie erhoben, so daß Vergleichszahlen nicht zur Verfügung stehen.

Wie aus Abb. 28 auf Seite 57 zu entnehmen ist, wurde von beiden Geschlechtern besonders häufig eine Einschränkung der allgemeinen Belastbarkeit, ein Bedürfnis nach vermehrten Ruhepausen sowie ein schlappes, lustloses Gefühl genannt (Symptome C, E und F). Erstaunlicherweise waren dabei auch einige Erkrankte, deren initiale Symptome sich später nur okulär manifestierten. Schwindel könnte auf beginnende okuläre Paresen, insbesondere leichte Doppelbilder, und Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit auf sich formende Paresen der Extremitäten- und Rumpfmuskeln hinweisen. Insgesamt geht dem eigentlichen Ausbruch der Erkrankung oft eine Phase der Einschränkung körperlicher Belastbarkeit und von Lustlosigkeit voraus. Inwieweit diese Phase in einem tatsächlichen Kausalzusammenhang mit dem folgenden Krankheitsausbruch, steht offen.

4.3.1.2 Mögliche Auslösefaktoren

Ob die in Tab. 16 auf Seite 58 angeführten Faktoren tatsächlich eine Rolle als Auslösefaktoren spielen, ist hier nicht zu beantworten und bleibt offen. Vergleichbare Zahlen aus anderen Untersuchungen liegen nicht vor, aber ähnliche Aussagen sind auch von anderen Autoimmunerkrankungen bekannt bzw. werden dort vermutet.

Im Zusammenhang mit eventuell Einfluß nehmenden hormonellen Faktoren, auf die in Kapitel 1.7 näher eingegangen wurde, ist die Angabe von insgesamt 76 Frauen von Bedeutung: Bei 29 Frauen manifestierte sich die MG im Verlaufe einer Schwangerschaft, bei weiteren 47 in kurzem Zeitraum nach der Geburt eines Kindes, was auf hormonelle Umstimmungen als Auslösefaktoren hinweist und bezüglich einer Schwangerschaft bereits 1942 von Viets publiziert wurde (Viets et al., 1942). Von den von Patienten genannten Medikamenten und Impfungen (K und L in Tab. 16, Seite 58) sind einige als Auslösefaktoren für MG bekannt (Schumm, 1995). Dasselbe gilt für bestimmte Narkosemittel bei Operationen.

4.3.1.3 Initiale Symptome

Die in Kapitel 1.4.2 aufgeführten Befunde diverser Studien wurden bestätigt:

Augenmuskelparesen sind die weitaus am häufigsten initialen Symptome, wobei bei knapp der Hälfte der Patienten eine Ptosis vorkam. Ebenso sind Sprechschwierigkeiten die häufigsten bulbären Initialsymptome. Warum Beine bei den initialen Extremitätenparesen häufiger als Arme betroffen werden, ist unklar. Ein Grund könnte die im Tagesverlauf zunehmende größere Beanspruchung sein.

4.3.2 Verlaufsentwicklung in den ersten Monaten nach Krankheitsmanifestation

Wie hier deutlich dokumentiert wurde, kann sich die Erkrankung zu Beginn sehr unterschiedlich schnell entwickeln, wobei keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennbar sind. Allerdings ist es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, mögliche Gründe hierfür zu hinterfragen. Vergleichbare Untersuchungen dieses Ausmaßes wurden bislang nicht durchgeführt.

4.3.3 Ausbreitung der Paresen auf andere Muskelgruppen

Auch zu diesem Thema wurde eine vergleichbare, ähnlich detaillierte Untersuchung bislang nicht durchgeführt. Lediglich 11,4 (w) - 15,5 % (m) der Patienten hatten nach drei Jahren noch eine okuläre MG, was den Beobachtungen von 1981 (Oosterhuis, 1981; Grob et al., 1981) mit 10 – 16 % entspricht. Das heißt, daß die Erkrankung eine große Tendenz hat, sich auf andere Muskelgruppen auszubreiten. Während Augenmuskeln offenbar bevorzugt befallen werden können, sind die Extremitäten- und vor allem die Atemmuskulatur weniger häufig und erst im späteren Verlauf befallen. Warum dies so ist, ist noch nicht geklärt, aber zumindest bei den Augenmuskeln können Besonderheiten in Anatomie und Physiologie Erklärungsmöglichkeiten liefern (wie in Kapitel 1.2.4 erläutert). Schwer sind bei Alters-Myasthenien die Harn- und Stuhlinkontinenzen zu beurteilen und vor allem als tatsächliche myasthene Schwächen zu identifizieren. Eindeutige Nachweismöglichkeiten wie z.B. über die Bestimmung eines Dekrements durch Frequenzbelastungen der entsprechenden Muskeln gibt es bislang nicht und wären für die Patienten auch nicht angenehm.

4.3.4 Schweregrad zum Zeitpunkt der Befragung

4.3.4.1 Übersicht

In Vollremission (R) befanden sich nur 3,9 (m) – 4,9 (w) %, was bedeutet, daß für weitaus die meisten MG-Patienten die Erkrankung chronisch verläuft und von meist mehr oder weniger starker Medikamenteneinnahme begleitet wird. Es befanden sich etwa so viele Patienten in einem schlechten Zustand (Schweregrad 4) wie in Vollremission.

Die Unterschiede der Schweregrad-Verteilung zwischen Patienten aus Westdeutschland und der ehemaligen DDR hängt wahrscheinlich zum großen Teil mit den in Kapitel 4.1.6 angeführten Problemen zusammen.

4.3.4.2 Postthymektomie-Syndrom

Diese besondere Verlaufsform wurde wegen der wenigen Fälle bislang nie explizit betrachtet. Alle Patienten hatten eine schwere Verlaufsform der Erkrankung, was an den Schweregrad-Klassen und der Medikation erkennbar ist (Tab. 24 auf Seite 68). Ungeklärt und interessant bleibt die Frage, warum sich eine Myasthenie manchmal erst lange Zeit nach einer erfolgten TE manifestiert.

4.3.4.3 Seronegative MG

Die in Kapitel 3.3.4.3 erfolgte Zusammenfassung der Ergebnisse unterstützt die Auffassung einiger Autoren, die seronegativen Myasthenien als eigene Untergruppe innerhalb der MG zu betrachten. Insbesondere unterscheiden sie sich im gehäufteren Auftreten von okulären Myasthenien, im geringeren Medikamentenbedarf, durch selteneres Vorkommen von Thymomen und bei Männern auch durch weniger gravierende Schweregrade, dafür aber mehr Remissionen, von den übrigen Patienten (Tab. 25 und 26 und Abb. 39 und 40 auf Seite 69).

4.3.4.4 Okuläre MG

Der Prozentsatz an Thymektomien ist im Vergleich zur gesamten befragten Patientengruppe (33,6 % bzw. 57,9 % - siehe Kapitel 3.1.6.1) erwartungsgemäß niedriger, da die Frage, ob auch bei einer okulären MG eine TE empfohlen werden soll, noch unklar ist und diskutiert wird. Auch die Häufigkeit eines Thymoms ist mit 26,7 % bei männlichen und 25 % bei weiblichen Patienten deutlich niedriger.

Eine genauere Aussage über die Ak-Verteilung ist nicht möglich, da relativ vielen Patienten nicht bekannt ist, ob sie AChR-Ak im Blut haben oder nicht (18 Patienten und 15 Patientinnen). Neun der männlichen Patienten (16,7 %) haben eine seronegative MG, was einen starken Trend zu überdurchschnittlich häufigem Vorkommen im Vergleich zur gesamten Patientenzahl (4,1 %) darstellt.

Auch hier gibt es Argumente (siehe Zusammenfassung Kapitel 3.3.4.4), die okulären Myasthenien als eigene Untergruppe der MG anzusehen. Der Verlauf ist im Vergleich zu anderen Formen sicher nicht so gravierend, da keine lebensbedrohenden bulbären Symptome oder eine Ateminsuffizienz vorkommt (Abb. 41 auf Seite 71). Damit hängt auch der im Vergleich zu den seronegativen Myasthenien noch geringere Medikamentenbedarf zusammen (Abb. 42 und 43 auf Seite 71). Thymome kommen seltener, seronegative Myasthenien häufiger vor.

4.3.4.5 Patienten mit Thymom

Im Vergleich zu den Literaturwerten von 19 – 34 % Thymomhäufigkeit fanden sich hier etwas weniger dieser Thymusabnormalitäten (13,8 – 17,9 %). Bestätigt werden konnten die vergleichsweise schwereren Verlaufsformen durch ungünstigere Schweregradklassen-Verteilung und größerer Medikamentenbedarf, insbesondere an Immunsuppressiva (Tab. 28 auf

Seite 72 und Abb. 44 – 46 auf Seite 72 - 73). Bei männlichen Thymom-Patienten verläuft die Erkrankung etwas weniger schwer als bei Frauen, da mehr Remissionen (R und PR) und weniger Schweregrade mit gravierenden Symptomen (3 und 4) vorkommen.

4.3.4.6 Alters-MG

Auffallend ist das schon erwähnte Geschlechterverhältnis mit weitaus mehr erkrankten Männern. Bei Frauen und Männern ist der Verlauf uneinheitlich, und die Annahmen weniger Autoren, daß Alters-Myasthenien vergleichsweise mildere Verlaufsformen zeigen, konnte nicht bestätigt werden. Bei Männern sind wenig Unterschiede zu den übrigen Patienten zu erkennen, während bei Frauen etwas häufiger Schweregrade mit schwereren Symptomen und weniger Remissionen vorkamen (Abb. 49 auf Seite 74). Bei beiden Geschlechtern war der Bedarf an Immunsuppressiva vergleichsweise höher (Abb. 48 und 49 auf Seite 74).

4.3.4.7 Infantile und juvenile MG

Gravierende Unterschiede zu den übrigen Patienten sind nicht zu erkennen. Die Jungen zeigen schwerere Krankheitsverläufe mit 14,3 % in der Schweregradklasse 4 und einem höheren Bedarf an immunsuppressiven Medikamenten als die Mädchen (Abb. 50 – 52 auf Seite 75). Beide Geschlechter nehmen aber insgesamt weniger Medikamente als die übrige Patientengruppe, da Ärzte insbesondere bei der Verordnung von eingreifenden Immunsuppressiva bei Jugendlichen und Kindern zurückhaltender sind.

4.3.4.8 Frühmanifestations-MG

Nur bei Männern sind im Vergleich zu den restlichen Patienten und zu den Frauen mit Frühmanifestations-MG Unterschiede zu erkennen: weniger Remissionsphasen und mehr in den Schweregradklassen 3 und 4 mit gravierender Symptomatik (Abb. 53 – 55 auf Seite 76). Insgesamt verläuft die Erkrankung bei Frauen aus diesem Manifestations-Zeitraum etwas milder.

4.3.4.9 Spätmanifestations-MG

Im Gegensatz zur Frühmanifestations-MG ist der Krankheitsverlauf hier bei Männern milder als bei Frauen, welche als Folge der gravierenderen Symptomatik auch mehr Immunsuppressiva brauchten (Abb. 56 – 58 auf Seite 77). Allerdings sind beim Vergleich mit den übrigen Patienten keine wesentlichen Unterschiede erkennbar.

4.3.5 Verlauf bei Patienten mit TE

4.3.5.1 Verlauf in Abhängigkeit vom Zeitraum nach der TE und vom TE-Zeitpunkt

Aus den Tabellen 29 bis 33 auf den Seiten 78 - 79 sowie den Abbildungen 59 bis 62 auf den Seiten 80 - 83 folgt, daß die TE für relativ viele Patienten als erfolgreich bewertet werden kann. Allerdings stellte sich eine Besserung des Befindens und damit des Schweregrades einschließlich Reduktion der Medikation oft nur langsam und im Laufe der Jahre ein. Insbesondere der Zeitraum von bis zu drei Wochen nach erfolgter Operation, welche einen erheblichen Eingriff in das Immunsystem darstellt, ist von einem relativ hohen Anteil von Patienten beider Geschlechter mit verschlechterten und unveränderten Beschwerden gekennzeichnet (Abb. 59 und 60).

Je größer der Zeitraum nach erfolgter TE, um so mehr männliche und weibliche Patienten wurden fast oder ganz beschwerdefrei. Die Besserungen waren ein Jahr nach TE bereits erkennbar und stabilisierten sich etwa sechs Jahre nach TE.

Bei den Patienten, die nicht von einer TE profitierten, findet sich kein signifikant erhöhtes Vorkommen anderer MG-Untergruppen (mit Thymom, seronegative oder okuläre MG), so daß die Zugehörigkeit zu einer solchen Untergruppe allein als mögliche Ursache nicht in Frage kommt.

Tabelle 33 und Abbildungen 61 und 62 unterstützen die Hypothese, daß ein früher TE-Termin die Wahrscheinlichkeit einer Besserung und Stabilisierung des Befindens eher erhöht als ein später OP-Zeitpunkt.

Praktisch keine Unterschiede ergaben sich jedoch bei spätem TE-Zeitpunkt (>5 Jahre nach Krankheitsmanifestation): die relative Anzahl von Patienten mit deutlichen Besserungen oder Remissionen und die mit keinen Besserungen oder Verschlechterungen war nach 8 und >8 Jahren etwa gleich groß. Bei sehr spätem TE-Termin (> 10 Jahre) fanden sich relativ mehr Patienten ohne Verbesserungen, aber auch ohne Verschlechterungen, was darauf hinweist, daß der Krankheitsverlauf bei einem späten TE-Termin im Gegensatz zu einem frühen kaum mehr positiv beeinflusst wird.

4.3.5.2 Medikation

Die Abbildungen 63 bis 66 auf Seite 83 - 84 lassen den Schluß zu, daß es eine kleine Patientengruppe gibt, bei der 1) eine TE auch langfristig keinen zufriedenstellenden Erfolg bringt und die 2) offenbar auch medikamentös nur schwer ausreichend einzustellen ist. Offenbar kann auch durch moderne Immunsuppressiva, deren Anteil bei diesen Patienten überdurchschnittlich hoch ist, keine befriedigende Stabilisierung erreicht werden. Im Interesse dieser Patienten wäre es sehr interessant, Gründe dafür herauszufinden, um Ansätze für eine gezieltere und selektivere Therapie zu bekommen.

4.3.5.3 Vergleich des Verlaufs bei thymektomierten Patienten mit und ohne Thymom

Aus Tabelle 34 und 35 auf Seite 85 folgt, daß Patienten, die ein Thymom hatten, sich langfristig bezüglich des Verlaufes ihrer Erkrankung nicht von denjenigen ohne Thymom unterschieden. Die Patientengruppe mit Thymom ist demnach nicht hinsichtlich eines TE-Erfolgs benachteiligt, wenn auch die Krankheitsverläufe gravierender als bei der Gruppe ohne Thymom sind (siehe oben Kapitel 4.3.4.5).

4.3.5.4 Manifestationsalter und Verlauf

Acht Jahre nach TE war der Verlauf bei männlichen Patienten mit Spätmanifestations-MG erheblich günstiger als bei denjenigen mit Frühmanifestations-MG (Tab. 36 auf Seite 86) – wie bereits in Kapitel 4.3.4.8 bezüglich Remissionshäufigkeit und Schweregradklassen festgestellt wurde. Dagegen hatte das Manifestationsalter bei den Frauen keinen Einfluß auf den Verlauf acht Jahre nach der TE.

4.3.5.5 Verteilung der Paresen, die sich nach TE nicht besserten

Wie schon in Kapitel 4.3.5.1 herausgearbeitet, besserten sich die Muskelschwächen im allgemeinen mit zunehmendem Zeitraum nach erfolgter TE. Dieser Grad der Symptombesserung kann anhand Abbildung 67 auf Seite 87 gut verfolgt werden. Warum sich manche Extremitäten- und bulbären Paresen auch nach acht Jahren nicht entscheidend verbesserten, bleibt unklar.

4.3.5.6 Schweregrad bei thymektomierten und nichtthymektomierten Patienten

Eine sichere Aussage, ob nun die TE-Patienten eine günstigere Verteilung der Schweregrade haben oder nicht, ist allein durch Vergleich der Fakten von Abbildung 68 und 69 auf Seite 88 nicht möglich, da wahrscheinlich die NT-Gruppe zum großen Teil eine Auswahl günstigerer Krankheitsverläufe – und damit auch besserer Schweregrade – darstellt und natürlich umgekehrt die TE-Gruppe eine negative Auswahl schwererer Verläufe repräsentiert. Bei Berücksichtigung dieses wichtigen Punktes liegt es nahe, daß die TE-Gruppe mit der sicher größeren Zahl gravierender Krankheitsverläufe eine relativ bessere Schweregrad-Verteilung als die NT-Gruppe aufweist, der Erfolg der TE dadurch erst bei erweitertem und nicht direktem Vergleich der Daten offenkundig wird.

4.3.6 Verlaufsfaktoren

Bei der Mehrzahl der Erkrankten zeigten sich mehr oder weniger deutliche Fluktuationen ihrer Symptome, die innerhalb eines Tages in Abhängigkeit von bestimmten Verlaufsfaktoren auftreten konnten.

Es fällt auf, daß MG-Patienten besonders gegenüber extremen Temperaturen empfindlich sind. So spüren viele im Sommer und Winter ihre Beschwerden ausgeprägter, ebenso bei einem warmen Bad, Getränk, Saunagang oder Fieber. Es überwogen zwar Symptomverschlechterungen, extreme Temperaturen konnten aber auch Besserungen bewirken. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit denen von Oosterhuis (1997). Aus eigenen Erfahrungen und vielen Gesprächen mit Patienten ist mir bekannt, daß lokale Kälte, z.B. durch Speiseeis oder Betupfen der Halsregion mit Eiswürfeln, zumindest kurzfristig eine Funktionsverbesserung der Kau- und Schluckmuskulatur bewirken kann.

Typisch für viele Myasthenien ist die Tatsache, daß sich die Muskulatur durch Ruhephasen erholt und somit die Symptomatik gebessert wird. So erklärt der Erholungseffekt einer Nachtruhe, daß bei manchen Patienten die Beschwerden morgens weniger ausgeprägt sind. Bei denjenigen Patienten, deren Symptome morgens ausgeprägter als abends waren und die sich im Tagesverlauf besserten („II“ und „III“ in Abb. 71 auf Seite 90), wirken vermutlich die Medikamente erst richtig im Tagesverlauf nach Einnahme zum Frühstück. Auch besteht die Möglichkeit, daß die Nachtphase mit zu wenig oder gar keinen symptomatischen Retard-Präparaten überbrückt wurde.

Bei mehr als 4/5 der Erkrankten traten Exazerbationen bei Ärger, Streß, Schlafmangel, Infekten (mit und ohne Fieber) und depressiven Verstimmungen ein, was auch bereits 1953 (Schwab et al., 1953) publiziert wurde und später Oosterhuis (1997) und Schumm (1998) zusammenfassend darstellten.

Umstritten bleibt der Effekt eines leichten Trainings betroffener Muskeln. So berichtet Hölig (1996) von relativ vielen Verbesserungen des Befindens von Patienten, andererseits ist aus Abbildung 73 auf Seite 91 zu entnehmen, daß bei mehr Patienten statt Verbesserungen Verschlechterungen die Folge sein können und bei einem erheblichen Anteil hatte ein Muskeltraining überhaupt keinen Einfluß auf die Symptomatik.

Kleine Mengen von Ethanol können zumindest bei manchen Patienten eine kurzfristige Symptomverbesserung hervorrufen. Es gibt Hinweise, daß der Alkohol zu einer Verbesserung des Öffnungsmechanismus der Ionenkanäle und zur Bereitstellung zusätzlicher, vorher blockierter motorischer Endplatten durch Senkung des Schwellenwertes führen kann (Inoue und Frank, 1967; Gage, 1965).

Die meisten Frauen berichteten von Änderungen ihrer myasthenen Symptome zu unterschiedlichen Zeiten des Menstruationszyklus. Dabei war es für einige Frauen sicher nicht einfach, zwischen Veränderungen der durch die MG bewirkten Symptome und Beschwerdeänderungen, die durch das sogenannte prämenstruelle Syndrom verursacht werden, zu differenzieren. Um diese beiden sich möglicherweise vermischenden Beschwerdekreise sauber zu trennen, wurde ein Score zur Erfassung der Muskelschwäche bei MG entwickelt, der die Änderungen der myasthenen Beschwerden quantitativ erfaßt, beschreibt und somit vom prämenstruellen Syndrom abgrenzt (siehe Kapitel 3.4).

Von 488 Frauen aller befragten Patientinnen aus den in Frage kommenden Altersgruppen, die auf die Frage bezüglich des Menstruationszyklus eingingen, gaben 112 (22,9 %) an, während des Zyklus keine Änderungen zu keinem Zeitpunkt bemerkt zu haben. Von den restlichen 376 Frauen (77,1 %) bemerkten Änderungen ihrer Myasthenie-Schwächen zu unterschiedlichen

Zeiten des Zyklus. Das sind im Vergleich zu Leker et al. (1998), der ähnliche Phänomene bei 67 % von 120 Frauen beschrieb, etwas mehr Patientinnen. Die Verschlechterungen wurden von 72,3 % der Frauen (272 Pat.) kurz vor, von 25 % (94 Pat.) während der Menstruation und von den restlichen 2,7 % (10 Pat.) während des übrigen Zyklus beschrieben (Abb. 75 auf Seite 93). Auch Leker et al. (1998) beobachtete die Häufung der Exazerbationen vor und während der Menstruation. So konnten die meisten deutlichen Besserungen bald nach der Menstruation bei 294 (67,6 %) der Patientinnen festgestellt werden. Bei den restlichen 122 Frauen stellten sich die Symptomverbesserungen nicht so plötzlich wie die Exazerbationen, sondern langsam und schleichend ein.

4.4 Menstruationszyklus: Score- und Ak-Titer-Verlauf

Durch den entwickelten Score zur quantitativen Erfassung des Muskelschwähegrades bei MG ließ sich nachweisen, daß sich bei den meisten der 20 an der Untersuchungsreihe teilnehmenden Frauen die myasthenen Beschwerden im Verlauf des Menstruationszyklus änderten. Diese Symptomänderungen – Verschlechterungen und Verbesserungen – können dabei zu unterschiedlichen Zeiten des Zyklus eintreten. Cholinesterasehemmer sind die einzigen Medikamente, die schnell für maximal 3 ½ - 4 Stunden die Symptome der MG verbessern und so den Score beeinflussen können. 19 der 20 Frauen nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchungen diese Medikamente, und deshalb war es wichtig, daß die Belastungstests immer drei Stunden nach der letzten Cholinesterasehemmer-Einnahme erfolgten. Lediglich Patientin P 2 nahm dieses Medikament nicht. Auf die Höhe des AChR-Ak-Titers haben diese nur symptomatisch wirkenden Medikamente keinen Einfluß.

Ob Immunsuppressiva den Scoreverlauf beeinflussen oder nicht, läßt sich aus den wenigen untersuchten Fällen nicht klar schließen. So nahmen von den sechs Frauen mit starken Scoreschwankungen vier außer Cholinesterasehemmern auch immunsuppressive Medikamente (P 5, P 7, P 10 und P 13 – Tab. A 4 Seite - 148). Von den Frauen mit mäßigen Scoreänderungen (P 2, P 8, P 11, P 16, P 17 und P 19) nahm nur Patientin P 2 keine Medikamente, die anderen fünf ebenfalls Immunsuppressiva.

Auch änderten sich die AChR-Ak-Titer im Verlauf des Zyklus teilweise erheblich. Eine Korrelation zwischen niedrigem Score (geringe Ausprägung der Muskelschwächen) und gleichzeitig niedrigem Ak-Titer läßt sich nicht nachweisen. So zeigen die Frauen P1, P 5, P 7, P 10, P 13 und P 20 zwar einerseits zumindest jeweils eine starke Scoreschwankung, aber trotzdem einen gleichmäßigen Titerverlauf ohne wesentliche Schwankungen. Dagegen zeigen P 10 und P 2 zwar deutliche Ak-Titerschwankungen, aber dennoch einen relativ gleichmäßigen Scoreverlauf. Oft ist ein gegenläufiger Verlauf von Ak-Titeranstieg und gleichzeitiger Erniedrigung des Scorewertes zu erkennen, und nur in wenigen Fällen - und bei diesen auch nur in Abschnitten des Zyklus - zeigt sich ein paralleler Verlauf von Ak-Titer- und Scoreanstieg (bei P 1, P 2, P 18).

Zwar können sich Score und Ak-Titer im Verlauf des Menstruationszyklus deutlich ändern, zwischen den beiden Parametern besteht jedoch keine Korrelation, die auf eine Abhängigkeit des Scores vom Ak-Titer oder umgekehrt schließen lassen können.

Es liegt so die Vermutung nahe, daß die temporären Exazerbationen der MG im Verlauf des Zyklus nicht durch direkte Aktionen der Autoimmun-Ak bewirkt werden. Es gibt Hinweise, die darauf hindeuten, daß Plasmapheresen, bei denen ein Großteil der AChR-Ak aus dem Plasma entfernt wird, keine wesentlichen Verbesserungen hinsichtlich dieser Muskelschwächen bringen (Somnier, 1998). Als Erklärungsmöglichkeit sind kurzzeitige Störungen der Übertragungsmechanismen der Synapse, die nicht (auto)immunologisch bedingt sind, denkbar. Von besonderen, sehr selten vorkommenden Myasthenieformen, die nicht zur MG gerechnet werden, sind u.a. folgende Störungen bekannt: 1) verzögerte Resynthese der AChR, 2) Störungen der Cholinesterasefunktion und 3) Störungen der Resynthese und Ausschüttung des ACh.

Inwieweit die oft ausgeprägten Schwankungen der myasthenen Schwächen während des Menstruationszyklus und die damit eventuell im Zusammenhang stehenden oben erwähnten Synapsenstörungen primär durch hormonelle Faktoren verursacht werden, bedarf weiterer intensiver Erforschung.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals eine umfassende epidemiologische Studie über die Autoimmunerkrankung Myasthenia gravis in Deutschland durchgeführt. Hierbei erfuhr der Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus besondere Berücksichtigung, in dem bei Frauen mit ausgeprägten Verschlechterungen ihrer myasthenen Symptome die AChR-Ak-Titer bestimmt wurden. Gleichzeitig wurden die Ausprägungsgrade der Muskelschwächen mit einem speziell dazu entwickeltem Testprogramm und Score ermittelt. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

1) Epidemiologie, Therapie und Verlauf:

- Im untersuchten Patientengut von 1383 deutschen Patienten waren 62 % Patientinnen und 38 % Patienten; auf eine heterogene geografische Verteilung der Patienten ergaben sich keine Hinweise.
- Patientinnen erkrankten vor dem 40. Lebensjahr mehr als doppelt so häufig wie Patienten, bis zur 6. Dekade erkrankten fast $\frac{3}{4}$ aller Frauen. Männer erkrankten dagegen mit zunehmendem Alter immer häufiger und zeigten einen Altersgipfel in der 7. Dekade.
- **Okuläre MG** kam bei ca. 6 – 10 % der Patienten (5,9 % der Frauen und 10,3 % der Männer) und damit relativ selten vor.
- **Thymusveränderungen** fanden sich bei mindestens 72 – 75 % der männlichen und weiblichen Patienten, lagen mit großer Wahrscheinlichkeit aber bei 86 % des Patientengutes vor.
- Eine **Thymektomie** wurde bei 32,1 % der Patienten und bei 56,4 % der Patientinnen durchgeführt. Drei Jahre nach Krankheitsmanifestation waren von den thymektomierten Erkrankten etwa $\frac{3}{4}$ der weiblichen und mehr als $\frac{4}{5}$ der männlichen Patienten operiert. Je größer der Zeitraum nach erfolgter TE, desto mehr Patienten beiderlei Geschlechts wurden fast oder ganz beschwerdefrei. Die Besserungen waren ein Jahr nach der Operation erkennbar und stabilisierten sich etwa sechs Jahre nach der TE. Die Hypothese, daß ein früher TE-Termin die Wahrscheinlichkeit einer Besserung und Stabilisierung des Befindens eher erhöht als ein späterer, wird durch die gefundenen Daten unterstützt. Es ergaben sich Hinweise, daß der Krankheitsverlauf bei einem späten TE-Termin oft nicht mehr positiv beeinflusst wird. Bei der Patientengruppe, die nicht von einer TE profitierten, fand sich kein signifikant erhöhtes Vorkommen von seronegativen oder okulären Myasthenien und Myasthenien mit Thymom.
- Die Krankheitsverläufe von Patienten mit und ohne Thymom unterschieden sich langfristig nicht, das heißt daß Thymom-Patienten hinsichtlich eines TE-Erfolges nicht im Nachteil sind. Ein Thymom fand sich bei 13,8 – 17,9 % der Patienten. Bei diesen Patienten zeigten sich vergleichsweise schwerere Verlaufsformen durch ungünstigere Schweregradklassen-Verteilung und höherem Medikamentenbedarf, insbesondere an Immunsuppressiva. Bei Männern verlief die Erkrankung etwas milder als bei Frauen.
- **Umweltfaktoren** haben mit großer Wahrscheinlichkeit keinen Einfluß auf die Erstmanifestation der Erkrankung.
- Eine korrekte **Diagnosestellung** erfolgte bei relativ vielen Patienten nicht beim ersten Arztbesuch, sondern wurde erst im weiteren Verlauf der Erkrankung gestellt. Patienten aus der ehemaligen DDR mußten im Vergleich zu westdeutschen Patienten häufiger eine

diagnostische Odyssee erleben, da bei ihnen insbesondere im ersten halben Jahr nach Krankheitsmanifestation deutlich seltener die richtige Diagnose gestellt wurde.

- **Schilddrüsenerkrankungen** traten weitaus am häufigsten als Begleiterkrankungen auf, wobei Frauen mit einer Häufigkeit von 9,4 % sehr viel öfter davon betroffen waren als Männer.
- Die am häufigsten angewandte **Therapie** ist eine Kombinationstherapie von Cholinesterasehemmern mit dem Immunsuppressivum Azathioprin.
- Es ergaben sich eine ganze Reihe von Faktoren, die als mögliche **Auslösefaktoren** für die Krankheitsmanifestation in Frage kommen könnten. Bei 29 Frauen entwickelte sich eine MG im Verlauf einer Schwangerschaft, bei weiteren 47 in kurzer Zeit nach der Geburt eines Kindes, was einen Hinweis auf die Bedeutung hormoneller Faktoren gibt.
- Die weitaus am häufigsten auftretenden **initialen Symptome** waren Augenmuskelparesen mit einer Ptosis bei knapp der Hälfte der Erkrankten. Sprechschwierigkeiten waren die häufigsten bulbären Initialsymptome, und Schwächen der Atemmuskulatur kamen häufiger als Spätsymptome vor.
- Die MG hat eine große Tendenz, sich auf andere Muskelgruppen auszubreiten. Anfänglich lediglich von okulären Symptomen betroffene Patienten entwickelten im Verlaufe der Erkrankung eine generalisierte MG (84,5 % der männlichen und 88,6 % der weiblichen). Extremitäten- und Atemmuskulatur wird im Gegensatz zu den Augenmuskeln weniger häufig und oft erst später betroffen. Für die große Mehrheit der Patienten verläuft die Erkrankung chronisch; lediglich 3,9 – 4,9 % der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung in Vollremission.
- Patienten mit einer **seronegativen MG** unterschieden sich in gehäuftem Auftreten von okulären Myasthenien, im geringeren Medikamentenbedarf, durch weniger gravierende Schweregrade und durch selteneres Vorkommen von Thymomen vom übrigen Patientengut, was dafür spricht, sie als eigene Untergruppe zu betrachten.
- Patienten mit **okulärer MG** zeigten einen mildereren Verlauf der Erkrankung, Thymome sind seltener, seronegative Myasthenien kamen häufiger vor, und der Medikamentenbedarf war geringer. Auch diese Patientengruppe kann als eigene Untergruppe betrachtet werden.
- An **Alters-MG** erkrankten weitaus mehr Männer. Der Verlauf war bei Männern und Frauen unterschiedlich, wobei Frauen etwas schwerere Verlaufsformen zeigten. Bei beiden Geschlechtern war der Bedarf an Immunsuppressiva vergleichsweise höher. Es ergaben sich keine maßgebenden Argumente, um diese Patientengruppe auch als eigene Untergruppe zu betrachten.
- Bei der Mehrzahl der Erkrankten zeigten sich **Fluktuationen ihrer Symptome** innerhalb eines Tages. Insbesondere waren sie gegenüber extreme Temperaturen empfindlich, und meist verschlechtern sich dabei ihre Beschwerden, so auch während den Jahreszeiten Sommer und Winter. Bei mehr als 4/5 der Erkrankten traten Beschwerdverschlechterungen bei Ärger, Streß, Schlafmangel, Infekten (mit und ohne Fieber) und depressiven Verstimmungen auf.

2) Menstruationszyklus:

- Mehr als $\frac{3}{4}$ der Frauen berichteten über Änderungen ihrer myasthenen Symptome im Verlauf des Menstruationszyklus. Dabei beobachteten 72,3 % eine Verschlechterung kurz vor und 25 % während der Menstruation, die restlichen während des übrigen Zyklus. Merkbare, deutliche Verbesserungen stellten sich bei 67,6 % wieder bald nach Ende der Menstruation ein.

- Im Verlauf des Menstruationszyklus änderten sich bei den meisten der untersuchten 20 Frauen sowohl die Grade der Muskelschwächen als auch die AChR-Ak-Titer erheblich. Wesentliche Unterschiede zwischen seronegativen und seropositiven sowie TE- und NT-Patientinnen sind nicht zu erkennen.
- Eine Korrelation zwischen niedrigem Score (geringe Ausprägung der Muskelschwächen) und gleichzeitig niedrigem AChR-Ak-Titer läßt sich nicht nachweisen.
- Es ist wahrscheinlich, daß die Exazerbationen im Verlauf des Menstruationszyklus nicht durch AChR-Ak induzierte autoimmunologische Vorgänge bewirkt werden.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
Ak	Antikörper
m	männliche Patienten
MG	Myasthenia gravis
Tab.	Tabelle
TE	Thymektomie
w	weibliche Patienten



Patientinnen



Patienten



Patient(in) nimmt keine Medikamente („keine“)



Patient(in) nimmt nur symptomatische Medikation (Cholinesterasehemmer) („Sy“)



Patient(in) nimmt Immunsuppressiva oder Immunsuppressiva + symptomatische Medikation („IS und IS + Sy“)



AChR-Ak-Titer



Scorewert zur Erfassung des Ausmaßes der Muskelschwäche

Glossar

Atrophie:

Rückbildung eines Organs.

Bulbäre Symptome:

Symptome, die durch Störungen oder Schädigungen motorischer Hirnnerven entstehen: Schluck-, Kau-, Sprech-, mimische und Kopfmuskel- (vom N. accessorius innerviert) Lähmungen. Bei der MG sind jedoch nicht die Nerven selbst beeinträchtigt, sondern der Übertragungsmechanismus zum innervierten Muskel (ACh-Rezeptorblockade durch Ak) ist in seiner Funktion gestört.

Bungarotoxin (Alpha-):

Starkes Gift des Vielbindenbungars, einer bunt geringelten Natter aus Südostasien. Es bindet sich stark u. spezifisch an AChR. Durch diese Eigenschaft wurde die Strukturaufklärung des AChR und eine Bestimmung der Auto-AK gegen AChR möglich.

Dekrement:

Abnahme; Amplitudenabnahme bei elektrodiagnostischen Verfahren wie EMG bei Frequenzbelastungen bestimmter Muskeln. Bei der MG ist ein Dekrement belasteter (gereizter) Muskeln typisch und als diagnostisches Verfahren von Bedeutung.

Epidemiologie:

Lehre von der Häufigkeit, Verteilung, Entstehung und Risikofaktoren von Krankheiten, deren Verlaufsfaktoren und soziale und volkswirtschaftlichen Folgen in Bevölkerungsgruppen.

Exazerbation:

Verschlimmerung, Wiederaufbrechen von Symptomen einer Erkrankung.

Generalisierte Myasthenie: Die Form der MG, bei der mehrere Körpermuskelgruppen betroffen sind.

Immunsuppressiva:

Medikamente, die Immunreaktionen unterdrücken wie z.B. Azathioprin (z.B. Imurek®), Kortison, Cyclosporin (Sandimmun®) u. Cyclophosphamid (z.B. Endoxan®). Dadurch wird, allerdings wenig selektiv, die AK-Produktion gehemmt.

Inzidenz:

Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraumes.

Manifestation:

Äußerung, Erkennbarwerden einer Krankheit.

Okuläre Myasthenie:

Muskelschwäche, welche die äußeren Augenmuskeln betrifft u. sich in Lidschwächen u. Doppelbildern äußert.

Parese:

Unvollständige Lähmung, z.B. durch Herabsetzung der Kraftentfaltung eines bestimmten Muskels.

Pathogenese:

Die Entstehung und der Verlauf einer Erkrankung.

Plasmapherese:

Ein Verfahren ähnlich einer Blutwäsche, wobei das Blutplasma von den Blutzellen durch entweder kontinuierliche Zentrifugation (Zellseparation) oder mit Hilfe v. Hohlfiltersystemen (Plasmaseparation) abgetrennt wird. Auf diese Weise können Auto-AK entfernt werden. Gleichzeitig wird Plasmaersatz zusammen mit den Blutzellen wieder reinfudiert. Bei der semiselektiven Plasma- oder Immunadsorption kann über eine bestimmte Adsorptionssäule das Plasma von AChR-AK befreit werden, so daß das körpereigene Plasma zurückgegeben werden kann.

Prävalenz:

Häufigkeit aller Fälle einer bestimmten Krankheit in einer Population zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Proгредиert:

Fortschreitend.

Ptosis:

Herabhängen des Oberlids.

Remission:

Das vorübergehende Nachlassen chronischer Krankheitssymptome (jedoch ohne Erreichen der Genesung).

Score:

Anhand eines Punktekataloges errechnete Bewertungsziffer aus mehreren Einzelwerten.

Thymektomie (TE):

Operative Entfernung des Thymus. Erfolgt meist über einen das Brustbein öffnenden Zugang (transsternal).

Thymom:

Tumor des Thymus, der bei MG gehäuft auftritt. Eine maligne Entartung ist möglich.

Thymushyperplasie:

Vergrößerung des Thymus.

7. Literatur

Aarli, J. A.: History of myasthenia gravis. In: Clifford R. F.; Bynum; W. F. (eds): Historical aspects of the neurosciences. Raven Press, New York (1981), 223-234.

Ahmed, S. A.; Penhale, W. J.; Talal, N.: Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. *American J Pathol.* 121 (1985), 531-551.

Aiello, I.; Pastorino, M.; Sotgiu, S.; Pirastru, M. I.; Sau, G. F.; Sanna, G.; Rosati, G.: Epidemiology of myasthenia gravis in northwestern Sardinia. *Neuroepidemiology (Switzerland)* 16 (1997), 199-206.

Andrews, P. I.; Massey, J. M.; Howard, J. F.; Sanders, D. B. : Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 44 (1994), 1208-1214.

Anlar, B.; Ozdirim, E.; Renda, Y. : Myasthenia gravis in childhood. *Acta Paediatr* 85 (1996), 838-842.

Antonini, G.; Morino, S.; Gragnani, F.; Fiorelli, M.: Myasthenia gravis in the elderly: a hospital based study. *Acta Neurol Scand* 93 (1996), 260-262.

Araki, S.; Uchini, M.; Kumamoto, T.: Prevalence studies of multiple sclerosis, myasthenia gravis and myopathies in Kumamoto district, Japan. *Neuroepidemiology* 6 (1987), 120.

Athreya, B. H.; Pletcher, J.; Zulian, F.: Subset-specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro. *Clinical Immunology and Immunopathology* 66 (1993), 201-211.

Bartel, P. R.; Lotz, B. P.: Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica* 91 (1995), 266-270.

Batocchi, A. P.; Evoli, A.; Palmisani, M. T.; Lo Monaco, M.; Bartoccioni, M.; Tonali, P.: Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *European Journal of Pediatrics* 150 (1990), 66-68.

Batocchi, A. P.; Majolini, L.; Evoli, A.; Lino M. M.; Miniscri, C.; Tonali, P.: Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 52 (1999), 447-452.

Beckmann, R.; Kuks, I. B. M.; Oosterhuis, H. J. G. H.: Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J. Neurol.* 244 (1997), 112-118.

Beeson, D.; Jeremiah, S.; West, L.; Povey, S.; Newsom-Davis, J.: Assignment of the human nAChR genes: the alpha and delta subunit genes to chromosome 2 and the beta subunit to chromosome 17. *Ann. Hum. Genet.* 54 (1990), 199.

Beghi, E.; Antozzi, C.; Batocchi, A. P.; Cornelio, F.; Cosi, V.; Evoli, A.; Lombardi, M.; Mantegazza, R.; Monticelli, M. L.; Piccolo, G.: Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 106 (1991), 213-220.

Besinger, U.A.; Toyka, K. V.; Heininger, K.; Fateh-Moghadam, A.; Schumm, F.; Sandel, P.; Birnberger, K. L.: Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377 (1981), 812-815.

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

Bever, L. J.; Aquino, A. S.; Penn, A. S.: Prognosis of ocular myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 14 (1983), 516-519.

- Billé-Turc, F.;** Padovani, R.; Pouget, J.; Serratrice, G.; Billé, J.: La myasthénie de révélation tardive: 34 cas chez des patients de plus de 65 ans. *Rev Neurol (Paris)* 153 (1997), 129-134.
- Blalock, A.;** Mason, M. F.; Morgan H. J.; Riven, S.S.: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Annals of Surgery* 110 (1939), 544-560.
- Blattner, R.;** Köhler, W.; Janzen, R. W. C.: Umfrage zur Praxis der Thymektomie bei Myasthenia gravis. *Akt. Neurologie* 25 (1998), 577-580.
- Busch, C.;** Machens, A.; Pichlmeier, U.; Emskötter, Th.; Izbicki, J. R.: Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Surg (United States)* 224/2 (1996), 225-232.
- Carbone, A.;** Piantelli, M.; Musiani, P.; Larocca, L. M.; Aiello, F. B.; Maggiano, N.; Scoppetta, C.; Crucitti, F.; Ranelletti, F. O.: Estrogen binding sites in peripheral blood mononuclear cells and thymocytes from 2 myasthenia gravis patients. *J. Clin. Lab. Immunol.* 21 (1986), 87-91.
- Changeux, J. P.:** Der Acetylcholin-Rezeptor. *Spektrum der Wissenschaft* 1 (1994), 84-91.
- Chao, T. C.:** Female sex hormones and the immune system. *Chang Keng I Hsueh (Taiwan)*, 19/1 (1996), 95-106.
- Christensen, P.B.;** Jensen, T. S.; Tsiropoulos, I.; Sorensen, T.; Kjaer, M.; Hojer-Pedersen, E.; Rasmussen, M. J. K.; Lehfeldt, E.; Olivarius, B.de Fine: Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology* 43 (1993), 1779-1783.
- Cisneros, A. D.;** Luis, R. S.; Leon, R.; Carrera, P. L. : Some epidemiological aspects of myasthenia gravis in Cuba. *Rev Neurol (Spain)* 24 (1996), 435-439.
- Cosi, V.;** Romani, A.; Mombardi, M.; Raiola, E.; Bergamaschi, R.; Piccolo, G.; Cittero, A.; Berzuini, C.: Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients. *J Neurol (Germany)* 244/9 (1997), 548-555.
- Cull-Candy, S. G.;** Miledi, R.; Trautmann, A.: End-plate currents and acetylcholine noise in normal and myasthenia human end-plates. *J. Physiol. (Lond.)* 287 (1979), 247.
- D'Alessandro, R.;** Granieri, E.; Benassi, G.: Comparative study on the prevalence of myasthenia gravis in the provinces of Bologna and Ferrara, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2 (1991), 83.
- Da Silva, J. A.:** Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypothesis. *Ann Rheum Dis (England)* 54 (1995), 6-16.
- Day, J. W.:** Advances in ocular myasthenia gravis. Summary of keynote address, Minnesota State Chapter Annual Meeting of Myasthenia Gravis Foundation, September 17 (1995).
- De Assis, J. L.;** Zamboon, A. A.; Souza, P. S.; Marchiori, P. E.: Myasthenia gravis and thymoma. Evaluation of 41 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 57 (1999), 6-13.
- Delwaide, P. J.;** Salmon, J.; Van Cauwenberger, H.: Premiers essais de traitement de la myasthénie par azathioprine. *Acta Neurologica Belgica* 67 (1967), 701-712.
- Döring, S.;** Henze, T.; Schüßler, G.: Krankheitsbewältigung bei Myasthenia gravis. *Nervenarzt* 64 (1993), 640-647.
- Drachman, B. D.:** Myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, 330, No. 25 (1994), 1797-1810.
- Eaton, L.:** Cit. By Ossermann, K. E.: Myasthenia Gravis. Grune and Stratton, New York (1958), 86.
- Endler, S.:** Basistherapie der Myasthenie – Kortikosteroide. *Akt. Neurologie, Supplement Band* 25 (1998), 546-547.

- Engel, A. G.:** Myasthenia gravis. In: Engel, A. G.; Franzini-Armstrong (eds.): *Myology* 2nd ed. McGraw-Hill, New York (1994), 1769-1797.
- Engel, W. K.;** Trooter, J. L.; McFarlin : Thymic epithelial cell contains acetylcholine receptor. *Lancet* 1 (1977), 1310-1311.
- Evoli, A.;** Batocchi, A. P.; Provenzano, C.; Ricci, E.; Tonali, P.: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *Journal of the Neurological Sciences* 235 (1988a), 272.
- Evoli, A.;** Tonali, P.; Bartoccioni, E.; Lo Monaco, M.: Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurologica Scandinavica* 77 (1988b), 31.
- Evoli, A.;** Batocchi, A. P.; Zelano, G.; Uncini, A.; Palmisani, M. T.: Familial autoimmune myasthenia gravis: report of four families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (England)* 58/6 (1995), 729-731.
- Evoli, A.;** Batocchi, A. P.; Tonali, P. : Thymectomy for late-onset myasthenia gravis. *Neurology* 46 (1996), A310.
- Evoli, A.;** Batocchi, A. P.; Bartoccioni E.; Lino, M. M.; Minisci, C.; Tonali, P.: Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord* 8 (1998). 561-567.
- Evoli, A.;** Minisci, C.; Batocchi, A. P.; Lino, M.; Tonali, P.: Clinical characteristics and outcome of myasthenia gravis in the elderly. Abstract im Kongreßband der „Euro Junction 99“ vom 10.-12. Juni 1999 in Sportilia, Italien, Seite 76.
- Fambrough, D. M.;** Drachman, D. B., Satyamurti, S.: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 182 (1973), 293-295.
- Fateh-Moghadam, A.;** Besinger, U.; Geursen, R. G.: Ein klinisches Modell zur Regulation der humoralen Immunantwort: Infusion Therapie. *Beitr Infusionsther Klein Ernähr* 9 (1982), 69-72.
- Fateh-Moghadam, A.:** Die Bedeutung der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper für die Pathogenese, Diagnostik und Verlaufkontrolle der Myasthenia Gravis. *Dt. Gesellschaft f. Klin. Chemie e.V., Mitteilungen* 3/86 (1986), 112-114.
- Ferrari, G.;** Lovaste, M. G.: Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Trento (northern Italy). *Neuroepidemiology* 11 (1992), 135-142.
- Ferguson, F. R.;** Hutchinson, E. C.; Liversedge, L. A.: Myasthenia gravis. Results of medical management. *Lancet* ii (1955), 636-639.
- Floyd, R. C.;** Roberts, W. E.: Autoimmune diseases in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 19 (1992), 719-732.
- Frenkel, M.;** Ehrlich, E. N.: The influence of progesterone and mineralcorticoids upon myasthenia gravis. *Annals of Internal Medicine* 60, No. 6 (1964), 971-981.
- Frist, W. H.;** Thirumalai, S.; Doehring, C. B.; Merrill, W. H.; Stewart, J. R.; Fenichel, G. M.; Bender, H. W.: Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann. Thorac Surg* 57 (1994), 334-338.
- Fukuyama, Y.;** Hirayama, Y.; Osawa, M.: Epidemiological and clinical features of childhood myasthenia gravis in Japan. In: *Myasthenia Gravis*. Japan Medical Research Foundation University of Toyko Press, Toyko (1981), Seite 19.
- Gage, P. W.:** The effect of methyl ethyl and n-propyl alcohol on neuromuscular transmission in the rat. *Journal of Pharmacol and Experimental Therapeutics* 150 (1965), 126-243.

- Gajdos, P.;** Chevret, S.; Clair, B.; Tranchant, C.; Chastang, C.: Plasma exchange and intravenous immunoglobuline in autoimmune myasthenia gravis. *Ann. N Y Acad. Sc.* 841 (1998), 720-726.
- Ganado, W.:** Myasthenia gravis. *Geriatrics* 12 (1957), 66.
- Garland, H.;** Clark, A. N. G.: Myasthenia gravis. A personal study of 60 cases. *Brit. Med. J. i* (1956), 1259-1262.
- Gellert, K.:** Die thoroskopische Thymektomie. *Akt. Neurologie* 25 (1998), 570-572.
- Giagheddu, M.;** Puggioni, G.; Sanna, G.; Tamburini, G.; Marrosu, F.; Rachele, M. G.; Murgia, B.; Rosati, G.: Epidemiological study of myasthenia gravis in Sardinia, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica* 79 (1989), 326.
- Gotti, C.;** Balestra, B.; Mantegazza, R.; Tzartos, S.; Moretti, M.; Clementi, S.: Detection of antibody classes and subpoulations in myasthenia gravis patients using a new nonradioactive enzyme immunoassay. *Muscle Nerve (United States)* 20/7 (1997), 800-808.
- Goulon, M.;** Gadjos, P.; Estournet, B.: Myasthénie et maladies associées: étude d'une serie de 145 cas. *Annales de Medicine Interne* 131 (1980), 9.
- Greenwood, B. M.;** Francis, T. I.: Myasthenia gravis in Africans. *W. Afr. Med. J.* 16 (1967), 97-99.
- Grob, D.:** Myasthenia Gravis. Current status of pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Journal of Chronic Diseases* 8, No. 4 (1958), 536-366.
- Grob, D.;** Brunner, N. G.; Namba, T.: The natural course of myasthenia gravis and the effect of various therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sc.* 377 (1981), 652-669.
- Grob, D.;** Arsura, E., L.; Brunner, N. G.; Namba, T.: The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Annals N.Y. Ac. Sc.* 505 (1987), 472-499.
- Gudmundsson, K. R.:** The prevalence of some neurological diseases in Iceland. *Acta neurol. Scand.* 44 (1968), 57-69.
- Harvey, A. M.;** Masland, R. L.: The electromyogram in myasthenia gravis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 69 (1941), 1-13.
- Herrmann, Chr.:** Myasthenia gravis – the first centuries or „the default of the explosive copula“. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 32 (1967), 131-140.
- Hertel, G.;** Mertens, H. G.; Ricker, K.; Zöller, H.; Marquet, D.; Schumm, F.: Myasthenie und Schwangerschaft. In: *Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse*. Hertel, G.; Mertens, H. G.; Ricker K. et al (eds). Thieme Verlag Stuttgart (1977), 119-122.
- Hillenbrand, D.:** Psychosomatische Aspekte der Myasthenia gravis. *Z. Psychother. Med. Psychol.* 22 (1972), 69-76.
- Hölig, G.:** Sport für Menschen mit Myasthenia gravis. In: *DMG-Aktuell, Zeitschrift der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V.* 4/1996, 27-28.
- Hohlfeld, R.;** Wekerle, H.: The thymus in myasthenia gravis. *Neurol. Clin.* 12 (1994), 331-342.
- Hohlfeld, R.;** Melms, A.; Toyka, K. V. : Therapy for myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: *Neurological Disorders: Course and Treatment* (1996), Chapter 83, 947-964, Academic Press, Inc.
- Hokkanen, E.:** Epidemiology of myasthenia gravis in Finland. *J. neurol. Sci.* 9 (1969), 463-478.
- Howard, J. F.:** Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Neurol.* 10 (1990), 89.

IBL (Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie): Arbeitsanleitung für die quantitative Bestimmung von Acetylcholin-Rezeptor-Autoantikörpern in Serum oder Plasma. Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie MBH, Flughafenstr. 52 in 22335 Hamburg (1996), 1-20.

Inoue, F.; Frank, G. B.: Effects of ethyl alcohol on excitability and on neuromuscular transmission in frog skeletal muscle. *Br J Pharmac Chemother* 30 (1967), 186-193.

Jansson, L.; Holmdahl, R.: Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm. res.* 47 (1998), 290-301.

Jaretzki, A.: Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 48, Suppl. 5 (1997), S52-S63.

Jiang, Y.; Fan, S.; Chen, J.; Wang, R.; Chen, W.: Factors related to long-term effects of thymectomy on myasthenia gravis. *Chin Med J (Engl./China)* 108/3 (1995), 199-203.

Jolly, F.: Über Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berl. Klin. Wschr.* 32 (1895), 1-7 und 33-34.

Jongen, L. M. J.; van Doorn, P. A.; van der Meché, F. G. A.: High-dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *J Neurol* 245 (1998), 26-31.

Kaminski, H. J., Ruff, J. & R.: Ocular muscle involvement by myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 41 (1997), 419-420.

Kaminski, H. J.: Acetylcholine receptor epitopes in ocular myasthenia. *Ann N Y Acad. Sc.* 841 (1998), 309-319.

Keynes, G.: Obstetrics and gynaecology in relation to thyrotoxicosis and myasthenia gravis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 59 (1952), 173-182.

Keynes, G. L.: The history of myasthenia gravis. *Medical History* 5 (1961), 313-325.

Kiel, U.: Myasthenie und orale Kontrazeptiva (Ein kasuistischer Beitrag). *Z. ärztl. Fortbild.* 78 (1984), 153-154.

Kirchner, T.: Thymuspathologie. *Aktuelle Neurologie* 2, Supplement Band 25 (1998), 563-565.

Knieling, J.; Weiss, H., Faller, H.; Lang, H.; Schalke, B.; Toyka, T.: Follow-up of myasthenia gravis. Results of a longitudinal study of the significance of psychosocial predictors. *Nervenarzt* 69(2), 1998, 137-144.

Köhler, W.; Bucka, C.; Sokolowski, R. : Azathioprin und andere Immunsuppressiva bei Myasthenia gravis. *Akt. Neurologie* 25 (1998), Supplement 2, Band 25, 548-551.

Köhler, W.; Bucka, C.; Hertel, G.: Immunadsorption bei Myasthenia gravis. *Akt. Neurologie* 25 (1998), Supplement 2, Band 25, 557-561.

Kondo, K.; Takasu, T.; Ahmed, A.: Neurological diseases in Karachi, Pakistan. *Neuroepidemiology* 7 (1988), 66-80.

Krivopusk, M. E.: Clinico-epidemiological aspects of hereditary neuromuscular diseases in the Krasnodar territory. *Zhurnal Nevropat I Psik Imeni S-S-Korsakova* 91 (1991), 3-5.

Kunze, K.: Indikationen zur Thymektomie. *Akt. Neurologie* 25 (1998), 566-567.

Kurland, L. T.; Alter, M.: Current status of the epidemiology and genetics of myasthenia gravis. In: Viets, H. R. (Ed.). *Myasthenia Gravis. Second International Symposium Proceedings.* Thomas, Springfield, Ill (1961), 307-336.

Kuroiwa, Y.; Miyazaki, T.: Epidemiological study of myopathy in Japan. In: Milhorat, A. T. (Ed.). *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders.* Excerpta Medica Foundation (International Congress Series No. 147). Amsterdam (1967), 98-102.

- Kurtzke, J. F.:** Epidemiology of myasthenia gravis. *Advances in Neurology*, 19 (1978), 545-564.
- Kyriallis, K.;** Hristova, A. H.; Middleton, L. T.: What is the real epidemiology of myasthenia gravis ? *Neurology* 45, (suppl 4, abstract, (1995), 351-352.
- Leker, R. R.;** Karni, A.; Abramsky, O.: Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. *Journal of Neurological Sciences* 156 (1998), 107-111.
- Levasseur, P.;** Menestrier, M.; Gaud, C.; Dartevelle, P.; Julia, P.; Rojas-Miranda, A.; Navajas, M.; Le Brigand, H.; Merlier, M.: Thymomes et maladies associées. A propos d'une serie de 255 thymomes operées. *Revue Maladies de Respiration* 5 (1988), 178.
- Lindner, A.;** Schalke, B.; Toyka, K. V.: Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol (Germany)* 244/8 (1997), 515-520.
- Lindstrom, J. ;** Seybold, M. E.; Lennon, B.A.; Whittingham, S.; Duane, D. D.: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 26 (1976), 1054-1059.
- Lindstrom, J.:** An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 7 (1977), 36-43.
- Lindstrom, J.:** Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. In: *Ion Channels*, 4 (1996), 377-450. Plenum, New York.
- Lovelace, R. E.;** Younger, D. S.: Myasthenia gravis with thymoma. *Neurology* 48 / Suppl. 5 (1997), S76-S79.
- Magni, G.;** Micaglio, G. F.; Lalli, R.; Bejato, L.; Candeago, M., R.; Merskey, H.; Angelini, C.: Psychiatric disturbances associated with myasthenia gravis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 77 (1988), 443-445.
- Mantegazza, R.;** Beghi, E.; Pareyson, D.; Antozzi, C.; Peluchetti, D.; Sghirlanzoni, A.; Cosi, V.; Lombardi, M.; Piccolo, G.; Tonali, P.; Evoli, A.; Ricci, E.; Patocchi, A., P.; Angelini, C.; Micaglio, G. F.; Marconi, G.; Taiuti, R.; Bergamini, L.; Durelli, L.; Cornelio, F.: A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *Journal of Neurological Sciences* 237 (1990), 339.
- Masaoka, A.;** Yamakawa, Y.; Niwa, H.; Fukai, L.; Kondo, S.; Kobayashi, M.; Fujii, Y.; Monden, Y.: Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg (United States)* 62/3 (1996), 853-859.
- Matell, G.;** Bjelak, S.; Björnsen, L.; Christensen, P., B.; Färkkilä, M.; Hofstadt, H.; Lindberg, C.; Müller, K.; Osterman, P., O.; Pirskanen, R.; Somnier, F., E.; Tsiropoulos, I.: Effect of thymectomy after the age of 40 in myasthenia gravis. *EuroMyasthenia IV, Versailles* 245 (1994).
- McGehee, D.;** Role, L.: Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu. Rev. Physiol.* 57 (1995), 521-546.
- Meinl, E.;** Klinkert, W. E.; Wekerle, H.: The thymus in myasthenia gravis: changes typical for the human disease are absent in experimental autoimmune myasthenia gravis of the Lewis rat. *Amer. J. Pathol.* 139 (1991), 995-1008.
- Melms, A. S.;** Chrestel, C. G.; Schalke, H. : Autoimmune T lymphocytes in myasthenia gravis: determination of target epitopes using T lines and recombinant products of the mouse nicotinic acetylcholine receptor gene. *J. Clin. Invest.* 83 (1989), 785-790.
- Mertens, H. G.;** Balzereit, F.; Leipert, M.: The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *European Neurology* 2 (1969), 321-339.
- Mertens, H. G.;** Lützenskirchen, J.; Hertel, G.: Psychologische Probleme bei der Behandlung von Myastheniekranken. *Nervenarzt* 47 (1976), 517-519.

- Mertens, H. G.;** Lindner, A.; Schalke, B. C. G.: Myasthenia gravis – Das therapeutische Konzept im Wandel. In: Kunze, Arlt, Thayssen (Hrsg.): Neuromuskuläre Erkrankungen. G. Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York (1992), 299-308.
- MGF** (Myasthenia Gravis Foundation) of Western Pennsylvania: Menstruation and pregnancy in women with MG. Nurses Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of Western Pennsylvania (1992), Pittsburgh PA 15219.
- Meyer, E.:** Psychological disturbances in myasthenia gravis: a predictive study. *Ann New York Acad Sci* 135 (1966), 417-423.
- Millikan, C. H.;** Eaton, L. M.: Clinical evaluation of ACTH in myasthenia gravis. *Neurology* 1 (1951), 145-152.
- Mitchell, P. J.;** Bebbington, M.: Myasthenia gravis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 80, No. 2 (1992), 178-181.
- Monden, Y.;** Uyama, T.; Taniniki, T., Hashimoto, J.; Fujii, Y.; Nakahara, K.; Kawashima, Y.; Masaoka, A.: The characteristics of thymoma with myasthenia gravis: a 28-year experience. *Journal of Surgical Oncology* 38 (1988), 151.
- Moulian, N.;** Wakkach, A.; Guyon, T.; Poea, A.; Aissaoui, A.; Levasseur, P.; Cohen-Kaminsky, S.; Berrih-Aknin, S.: Respective role of thymus and muscle in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad. Sc.*, 841 (1998), 397-406.
- Mulder, D. G.;** Herrmann, Chr.; Keeseey, J.; Edwards, H.: Thymectomy for myasthenia gravis. *American Journal of Surgery* 206 (1983), 79.
- Mulder, D. G.;** Graves, M.; Herrmann, C.: Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 48 (1989), 551-555.
- Nägele, A.;** Schumm, F.: Altersmyasthenie: Therapie und Verlauf. In: Huffmann, G.; Braune, H.-J. (Hrsg.): Neuromuskuläre Erkrankungen (1995), Seite 257-267, Einhorn-Press-Verlag.
- Nakamura, H.;** Taniguchi, Y.; Suzuki, Y.; Tanaka, Y.; Ishiguro, K.; Fukuda, M.; Hara, H.; Mori, T.: Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg (United States)* 112/2 (1996), 371-375.
- Namba, T.;** Brunner, N. G.; Grob, D.: Myasthenia gravis in patients with thymoma with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine* 57 (1978), 411.
- Nastuk, W. L.;** Strauss, A. J. L.; Ossermann, K. E.: Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *American Journal of Medicine* 26 (1959), 394-409.
- Newsom-Davis, J.;** Willcox, N.; Schlupe, M.; Harcourt, G.; Vincent, A.; Mossman, S.; Wray, D.; Burges, J.: Immunological heterogeneity and cellular mechanisms in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad. Sc.* 505 (1987), 12.
- Nicholson, G. A.;** Wilby, J.; Tennant, Ch.: Myasthenia gravis: the problem of a „psychiatric“ diagnosis. *The Medical Journal of Australia* 144 (1986), 632-638.
- Nix, W. A.;** Hopf, H. C.: Myasthenie im Alter. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie* 5 (1989), 74-83.
- Oda, K.;** Shibasaki, H.: Antigenic difference of acetylcholine receptor between single and multiple form endplates of human extraocular muscle. *Brain Res.* 449 (1988), 337-340.
- Oda, K.:** Differences in acetylcholine receptor-antibody interactions between extraocular and extremity muscle fibers. *Ann. N Y Acad. Sc.* 681 (1993), 238-255.

- Olanow, C. W.;** Wechsler, A. S.; Sirotkin-Roses, M.; Stajich, J.; Roses, A., D.: Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 505 (1987), 595-606.
- Oosterhuis, H. J. G. H.:** Studies in myasthenia gravis. *J of the Neurological Sciences* 1(1964a), 512-546.
- Oosterhuis, H. J. G. H.;** Wilde, G. J. S.: Psychiatric aspects of myasthenia gravis. *Neurology* 26 (1964b), 311-316.
- Oosterhuis, H. J. G. H.:** Epidemiologie der Myasthenie in Amsterdam. In: Hertel, G. (ed.). *Myasthenia gravis*. Thieme, Berlin (1977), 103-108.
- Oosterhuis, H. J. G. H.:** Myasthenia gravis. A review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 83 (1981), 105-135.
- Oosterhuis, H. J. G. H.:** Myasthenia gravis. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York (1984).
- Oosterhuis, H. J. G. H.:** The natural course of myasthenia gravis: a longterm follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52 (1989), 1121.
- Oosterhuis, H. J. G. H.:** Clinical Aspects. In: De Baets, M. H., Oosterhuis, H. J. G. H. (eds): *Myasthenia gravis*. CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London, Toyko (1993), 13-42.
- Oosterhuis, H. J. G. H.:** *Myasthenia Gravis*. Groningen Neurological Press, The Netherlands (1997).
- Oosterhuis, H. J. G. H.;** Skallebaek, D.; Kuks, J. B. M.: Acquired infantile myasthenia gravis: A long-term follow-up of 62 patients. Abstract im Kongreßband der „Euro Junction 99“ vom 10.-12. Juni 1999 in Sportilia, Italien, Seite 55.
- Osserman, K. E.;** Kosovsky, E.; Speert, N.: Pregnancy in myasthenia gravis. *Amer. J Med.* 19 (1955), 720.
- Osserman, K. E.:** *Myasthenia gravis*. Grune & Stratton, New York (1958a).
- Osserman, K. E.;** Kornfeld, P.; Cohen, E. et al.: Studies in myasthenia gravis: review of 282 cases at the Mount Sinai Hospital, New York City. *Arch. Intern. Med. (Chicago)* 102 (1958b), 72.
- Osserman, K. E.;** Genkins, G.: Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year experience in over 1200 patients. *Mt. Sinai Journal of Medicine* 38 (1971), 497.
- Osterman, P. O.:** Current treatment of myasthenia gravis. *Prog Brain Res* 84 (1990), 151-161.
- Otto, T. J.;** Strugalska, H.: Surgical treatment for myasthenia gravis. *Thorax* 42 (1987), 199-204.
- Paavonen, T.:** Hormonal regulation of immune responses. *Annals of Medicine* 26 (1994), 255-258.
- Papatestas, A. E.;** Genkins, G.; Kornfeld, P.; Eisenkraft, J., B.; Fagerstrom, R., P.; Pozner, J.; Aufses, A., H.: Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 206 (1987), 79-88.
- Patrick, J.;** Lindström, J.: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180 (1973), 871-872.
- Pennington, G. W.;** Wilson, A.: Incidence of myasthenia gravis in the Merseyside conurbation. In: Viets, H. R. (Ed.): *Myasthenia Gravis. Second International Symposium Proceedings*. Thomas, Springfield Ill (1961), 337-345.
- Phillips, L. H.;** Torner, J. C.; Anderson, M. S.; Cox, G., M.: The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 42 (1992), 1888-1893.
- Phillips, L. H.:** The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurologic Clinics of North America*, 12, No. 2 (1994), 263-271.

- Phillips, L. H.;** Torner, J. C.: Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 47 (1996), 1233-1238.
- Pirskanen, R.:** Genetic aspects in myasthenia gravis, a family study of 264 Finnish patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 56 (1977), 365.
- Plauché, W.C.:** Myasthenia gravis in mothers and their new-borns. *Clin. Obst. Gynecol.* 34 (1991), 82-99.
- Poser, S.:** Orale Ovulationshemmer – Indikationen und Komplikationen aus neurologischer Sicht. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 45 (1977), 412-419.
- Poser, S.:** Schwangerschaft bei neurologischen Erkrankungen. *Akt. Neurologie* 25 (1998), 133-138.
- Poulas, K.;** Marinou, M.; Tsibri, E.; Papanastasiou, D.; Tsouloufis, T.; Tsantili, P.; Paschalis, C.; Salakou, S.; Papapetropoulos, T.; Tzartos, S.: Preliminary epidemiological data for myasthenia gravis in Greece. Abstract im Kongressband der „Euro Junction 99“ vom 10.-12. Juni 1999 in Sportilia, Italien, Seite 79.
- Radhakrishnan, K.;** Thacker, A. K.; Maloo, J. C. : Descriptive epidemiology of some rare neurological diseases in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology* 7 (1988), 159-164.
- Rohr, W.;** Peter H.: Verhaltensanalyse bei Myasthenia gravis. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 41 (1991), 35-41.
- Rohr, W.:** Verhaltensmedizinische Aspekte zur Myasthenie. Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V., Bremen (1994).
- Schadewaldt, H.:** Zur Geschichte der Myasthenia gravis. In: Hertel, G.; Mertens H. G.; Ricker, K. et al. (eds.): *Myasthenia gravis*. Stuttgart, G. Thieme Verlag (1977), 1-4.
- Schalke, B.:** Antikörperdiagnostik in der Myasthenia gravis. *Akt. Neurologie* 25 (1998a), 535-536.
- Schalke, B.:** Myasthenie und Schwangerschaft. *DMG-Aktuell* 1/98, Zeitschrift der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e.V. (1998b), 8-12.
- Scheid, W.:** Lehrbuch der Neurologie. 5. Auflage (1983). Thieme Verlag Stuttgart, Seite 1005.
- Schon, F.;** Drayson, M.; Thomason, R. A.: Myasthenia gravis and elderly people. *Age Aging (England)* 25/1 (1996), 56-58.
- Schumm, F.:** Persönliche Mitteilung. 1982.
- Schumm, F.;** Wiethölter, H.; Fateh-Moghadam, A.; Dichgans, J.: Thymectomy in myasthenia gravis with pure motor ocular symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 48 (1985a), 332-337.
- Schumm, F.;** Dichgans, J.: Klinisches Bewertungssystem (Score) der okulären Symptomatik bei Myasthenia gravis. *Nervenarzt* 56 (1985b), 186-187.
- Schumm, F.:** Leitfaden für Myasthenie gravis-Patienten. Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V., Bremen, 5. Auflage (1995), 17-23.
- Schumm, F.:** Myasthenia gravis – eine Übersicht. 10 Jahre Deutsche Myasthenie Gesellschaft (1997), 22-49.
- Schumm, F.:** Myasthenia gravis – Klinische Aspekte. *Akt. Neurologie* 25 (1998), 522-527.
- Schwab, R. S.;** Leland C.: Sex and age in myasthenia gravis as critical factors in incidence and remission. *J. Amer. Med. Assoc.* 153 (1953), 1270-1273.

- Sergott, R. C.:** Ocular myasthenia gravis. In: Lisak, R. P. (ed.): Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. Marcel Dekker, New York, Basel, Hongkong (1994), 21-31.
- Seybold, M. E.:** Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann. N Y Acad. Sc.* 841 (1998), 731-741.
- Simpson, J. A.:** Evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 81 (1958), 112-145.
- Simpson, J. A.:** Myasthenia gravis, a new hypothesis. *Scottish Medical Journal* 5 (1960), 419-436.
- Simpson, J. A.:** Myasthenia gravis as an autoimmune disease: clinical aspects. *Ann N Y Acad. Sc.* 135 (1966), 506.
- Skallebaek, D.;** Kuks, J. B. M.; Oosterhuis, H. J. G. H.: Epidemiological investigation of myasthenia gravis in the three Northern Provinces of the Netherlands. In: Oosterhuis, H. J. G. H.: Myasthenia Gravis. Groningen Neurological Press (1997).
- Slesak, G.;** Melms, A.; Gerneth, F.; Sommer, N.; Weissert, R.; Dichgans, J.: Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann. N Y Acad. Sc.* 841 (1998), 777-780.
- Soliven, B. C.;** Lange, D. J.; Penn, A. S.: Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 38 (1988), 514-517.
- Sommer, J.;** Endler, S.; Hecker, J. et al.: Myasthenia gravis pseudoparalytica und Schwangerschaft. *Z. Klein. Med.* 40 (1985), Heft 26, 1997-2000.
- Sommer, N.;** Willcox, N.; Harcourt, C. G.: Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. *Ann. Neurol.* 28 (1990), 312-319.
- Somnier, F. E.;** Keiding, N.; Paulson, O. B.: Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Archives of Neurology* 48 (1991), 733.
- Somnier, F. E.:** Clinical Implementation of anti-AChR antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 56 (1993), 496-504.
- Somnier, F. E.:** Persönliche Mitteilung (1998).
- Sorensen, T. T.;** Holm, E. B.: Myasthenia gravis in the county of Viborg, Denmark. *European Neurology* 29 (1989), 177.
- Storm, M. A.:** Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurologica Scandinavica* 70 (1984), 274.
- Takeuchi, T.;** Sugita, K.; Suzuki, Y.; Satoh, Y.; Fukui, T.: Clinical evaluation of myasthenia gravis in elderly patients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* (Japan, May 1995), 32(5), 362-369.
- Talal, N.;** Ahmed, S. A.; Dauphinee, M.: Hormonal approaches to immunotherapy of autoimmune disease. *Ann. N Y Acad. Sc.* 475 (1986) 320-327.
- Talal, N.;** Dauphinee, M. J.; Ansar, A. S.; Christadoss, P.: Sex factors in immunity and autoimmunity. In: Yamamura, Y.; Tada, T. (eds.): *Progress in Immunology*, Vol. 5, New York, Academic Press (1993), 1589-1600.
- Tan, C. T.:** Myasthenia gravis – a clinical survey in Malaysia. *Med. J. Malaysia* 35 (1980), 144-149.
- Tola, M. R.;** Granieri, E.; Paolino, E.; Caniatti, L.; Quadrale, R.; Mazzanti, B.; D'Alessandro, R.: Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Ferrara, Italy. *J Neurol* 236 (1989), 388-390.
- Toyka, K. V.;** Drachman, D. B.; Pestronk, A.; Kao, I.: Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 109 (1975), 397-399.

- Toyka, K. V.;** Heininger, K.: Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper in der Diagnostik der Myasthenia gravis. Deutsche Medizinische Wochenschrift 111 (1986), 1435.
- Trooster, W. J.;** Teelken, A. W. ; Kampinga, J.; Loof, J. G.; Nieuwenhuis, P.; Minderhoud, J. M.: Suppression of acute experimental allergic encephalomyelitis by the synthetic sex hormone 17-alpha-ethinylestradiol: An immunological study in the Lewis rat. Int Arch Allergy Immunol 102 (1993), 133-140.
- Van Kempen, G. T.;** Molenaar, P. C.: Effect of estradiol and progesterone on muscle weight and acetylcholine receptors in „myasthenic“ rats. Journal of Neural Transmission – General Section 87 (1992), 193-197.
- Van Vollenhoven, R. F.;** McGuire, J. L.: Estrogene, progesterone, and testosterone: Can they be used to treat autoimmune diseases ? Cleve Clin J Med (United States) 61 (1994), 276-284.
- Viets, H. R.;** Schwab, R. S.; Brazier, M. A. B.: The effect of pregnancy on the course of myasthenia gravis. Archives of Neurology and Psychiatry (Chicago) 47 (1942), 1082-1084.
- Viets, H. R.:** Diagnosis of myasthenia gravis in patients with dysphagia. J. Amer. Med. Ass. 134 (1947), 988.
- Viets, H. R.:** Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Postgrad. Med. 4 (1948), 44-61.
- Viets, H. R.:** A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. J American Med. Assoc. 153 (1953), 1273-1280.
- Vijayan, N.;** Vijayan, V. K.; Dreyfus, P.M.: Acetylcholinesterase activity and menstrual remission in myasthenia gravis. J of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 40 (1977), 1060-1065.
- Vincent, A.;** Scadding, G. K.; Thomas, H. C.; Newsom-Davis, J.: In-vitro synthesis of anti-acetylcholine-receptor antibody by thymic lymphocytes in myasthenia gravis. Lancet I (1978), 305-307.
- Vincent, A.;** Newsom-Davis, J.: Anti-acetylcholine receptor antibodies. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 43 (1980), 590-600.
- Vincent, A.;** Newsom-Davis, J.: Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. Clin. Exp. Immunol. 49 (1982), 257-265.
- Vincent, A.;** Newsom-Davis, J.: Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis. J of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 48 (1985), 246.
- Vincent, A.;** Whiting, P. J.; Schluep, M.; Heidenreich, F.; Lang, B.; Roberts, A.; Willcox, N.; Newsom-Davis, J.: Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis. N Y Academy of Sciences 505 (1987), 106-120.
- Vincent, A.;** Bethan, L.; Ashwin, P.; Jacobson, L.; Polizzi, A.; Dalton, P.; Clover, L.; Buckley, C.; Newsom-Davis, J.: Autoantibodies at the neuromuscular junction. Abstract im Kongreßband der „Euro Junction 99“ vom 10.-12. Juni 1999 in Sportilia, Italien, Seite 13.
- Walker, M.:** Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet I (1934), 1200-1201.
- Weber, M.;** Schumm, F.: Oculäre Myasthenie: Verlaufsbeobachtung bei thymektomierten und nicht-thymektomierten Patienten. In: Huffmann, G.; Braune, H.-J. (Hrsg.): Neuromuskuläre Erkrankungen (1995), Seite 284-289, Einhorn-Press-Verlag.
- Wekerle, H. R.;** Hohlfeld, R.; Ketelsen, U. P. : Thymic myogenesis, T-lymphocytes and the pathogenesis of myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 377 (1981), 455-475.
- Willis, Th.:** De anima brutorum. Oxford, Theatro Sheldoniano (1672), 404.
- Wöhrle, G.:** Zur Geschichte der Myasthenie und deren Therapie. Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V., Bremen. 2. Auflage (1996).

Wong, V.; Hawkins, B. R.; Yu, Y. L.: Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. *Acta Neurol Scan* 86 (1992), 68-72.

Yu, Y. L.; Hawkins, B. R.; Ip, M. S. : Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. *Acta Neurol Scan* 86 (1992), 113-119.

Zacks, S. I.; Bauer, W. C.; Blumberg, J. M.: The fine structure of the myasthenic neuromuscular junction. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 21 (1962), 335-347.

Zacks, S. I.; Shields, D. R.; Steinberg, S. A.: A myasthenic syndrome in the dog: a case report with electron microscopic observations on motor end-plates and comparisons with the fine structure of end-plates in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 135 (1966), 79-97.

Zorgdrager, A.; De Keyser, J.: Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (Netherlands) 149 (1997), 95-97.

7) Verlauf:

a) Wie war bisher der Verlauf Ihrer Erkrankung:

- mit deutlichen Verschlechterungen, schlechter als zu Beginn
- mit mäßigen Verschlechterungen, wenig schlechter als zu Beginn
- Verlauf ohne große Schwankungen, etwa wie zu Beginn
- Verlauf mit kompletter oder nahezu kompletter Ausheilung
- Verlauf mit deutlichen Besserungen
- Verlauf mit Besserungen u. (deutlichen) Verschlechterungen, aber insgesamt etwas besser
- Verlauf mit geringen Verbesserungen

b) Bitte tragen Sie Ihr Befinden in Abhängigkeit von der Zeitdauer Ihrer Erkrankung in die Tabelle ein: dabei brauchen Sie nur jeweils Ihr damaliges Befinden und Ihren damaligen Symptom-Schweregrad einzutragen, in dem Sie die römischen Buchstaben bzw. Großbuchstaben von Frage 6) verwenden.

	Zu Beginn der MG	Nach 1 Jahr	Nach 2 Jahren	Nach 3 Jahren	Nach 4 Jahren	Nach 5 Jahren	Nach 7 Jahren	Nach 10 Jahren	Nach 15 Jahren	Nach 20 Jahren	Nach Jahren
Befinden (I, II, III)											
Grad der Symptome (A – E)											

Anmerkungen:

c) Wie verlief die Myasthenie am Anfang (z.B. Zeitraum Beginn – Diagnose) ?

- Änderte sich kaum Wurde etwas schlechter Wurde zunehmend schlechter
- Wurde dramatisch schlechter Wechselnder Verlauf

8) Allgemeine Angaben:

a) Waren Sie oder sind Sie in Ihrem Beruf oder in unmittelbarer Nähe Ihrer Wohnung länger bestimmten Stoffen (Chemikalien) ausgesetzt (gewesen) ? Ja Nein
 Falls ja, welchen ?

b) Trat in Ihrer Verwandtschaft eine Myasthenie-Erkrankung auf ?

Falls ja, in welchem Verwandtschaftsgrad ?

c) Wo wohnten Sie in dem Zeitraum, als die Myasthenie ausbrach (bzw. kurz davor) ?

- Großstadt mit Industrie Großstadt mit wenig Industrie Mittelgroße Stadt mit viel Industrie
 Mittelgroße Stadt mit wenig Industrie Kleinstadt mit viel Industrie
 Kleinstadt mit wenig Industrie Kleiner Ort auf dem Lande, wenig
 Sonstiger Wohnort: oder keine Industrie

d) Haben Sie tageszeitliche Schwankungen des Befindens (der Symptome), z.B. (bitte ankreuzen):

- morgens geht es besser als abends abends geht es besser morgens und abends schlechter,
 im Tagesverlauf besser
 wechselnd etwa immer gleich

e) Haben Sie **Antikörper** (genau: Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren) in Ihrem Blut ?

- Ja Nein Mir unbekannt

f) **Diagnose:**

Wurde die Myasthenie sofort richtig erkannt (diagnostiziert) ? Ja Nein

Falls nicht: welcher Zeitraum verging vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose ?

.....

Wurde die Erkrankung von einem Neurologen diagnostiziert ? Ja Nein

Falls nicht: wer stellte die Diagnose ?

g) Sind Ihnen (Ihrer Familie) **Änderungen Ihres Verhaltens** (z.B. zurückgezogener, depressiv, launischer, ängstlich, o.ä.) nach Krankheitsbeginn aufgefallen ? Ja Nein
 Falls ja, welche ? .

.....

h) An welchen Erkrankungen leiden **nach Beginn** der Myasthenie noch ?

.....

i) In welcher Jahreszeit fühlen Sie sich in Bezug auf Ihre Myasthenie-Beschwerden woher ?

- Frühjahr Sommer Herbst Winter

j) In welcher Jahreszeit fühlen Sie sich am schlechtesten :

- Frühjahr Sommer Herbst Winter

k) Welchen **Einfluß** auf Ihre Myasthenie-Beschwerden hat/haben (bitte ankreuzen):

	Keinen Einfluß	Symptome werden schlechter	Symptome werden besser
Ein warmes Bad			
Warmer Sommertag			
Grelles Sonnenlicht			
Heißes Getränk			
Kaltes Getränk, Speiseeis			
Ärger, Aufregung			
Negativer Streß			
Leichtes Muskeltraining			
Infekt mit Fieber			
Alkohol (kleine Mengen)			
Rauchen			
Frauen: Schwangerschaft			
Geburt eines Kindes			
Zeitraum kurz vor der Periode			
Zeitraum während der Periode			
Zeitraum nach der Periode			
Sonstiges:			

9) Zeitraum **vor** dem Krankheitsbeginn:

a) Fiel Ihnen selbst (oder Ihren Angehörigen) **vor** dem Ausbruch der Erkrankung etwas Besonders auf, z.B.:

- schnelles Ermüden
- Einschränkung d. allgemeinen Belastbarkeit
- Bedürfnis nach vermehrten Ruhepausen
- Sonstiges:
- Schwindel
- Lustloses, schlappes Gefühl

b) Traten besondere Umstände **vor** oder kurz vor Ausbruch der Erkrankung auf, z.B.

- Große familiäre Probleme
- Große schulische/berufliche Probleme
- Starke Beanspruchung/Streß ohne große Erholungsphasen
- Depressionen
- Schwangerschaft
- Unmittelbar nach einer Erkrankung
- Unmittelbar nach Einnahme eines bestimmten Medikaments ? Falls ja, welches ?
- Unmittelbar nach einer Impfung ? Falls ja, welche Impfung ?
- Trauerfall
- Unfall
- Operation
- Erkrankung eines Ihnen nahestehenden Menschen
- Geburt eines Kindes
- Urlaub im Ausland

c) An welchen Erkrankungen litten Sie **vor Beginn** der Myasthenie ?

.....

10) **Symptome**

Jedes der nachfolgend aufgeführten Symptome hat eine Symptom-Nummer, welche Sie bei der Beantwortung der Fragen verwenden können:

Symptom	Symptom-Nr	Symptom	Symptom-Nr.
Ein Augenlid hängt meist	1 a	Leichte Armhalteschwäche, nur ein Arm betroffen	7 a
Beide Augenlider hängen meist	1 b	Schwere Armhalteschwäche, beide Arme betroffen	7 b
Lid(er) hängen manchmal	1 c	Leichte Armhalteschwäche, 1 Arm	7 c
Doppelbilder fast immer	1 d	Schwere Armhalteschwäche, beide Arme betroffen	7 d
Doppelbilder nur manchmal	1 e	Leichte Handschwäche, nur 1 Hand	8 a
Schwierigkeiten Nase zu rümpfen	2 a	Schwere Handschwäche, beidhändig	8 b
Schwierigkeiten Stirn zu runzeln	2 b	Schwere Handschwäche, nur 1 Hand	8 c
Schwierigkeiten beim Lachen	2 c	Leichte Handschwäche, beidhändig	8 d
Schwierigkeiten b. Backenaufblasen	2 d	Fingerschwäche, nur 1 Hand	8 e
Schwierigkeiten beim Pfeifen	2 e	Fingerschwäche, beidhändig	8 f
Augen können nicht ganz geschlossen werden, Zukneifen erschwert	2 f	Leichte Schwäche eines Beines	9 a
Leichte Kauschwierigkeiten	3 a	Leichte Schwäche beider Beine	9 b
Schwere Kauschwierigkeiten	3 b	Schwere Schwäche eines Beines	9 c
Zunge weniger beweglich	4	Schwere Schwäche beider Beine	9 d
Leichte Schluckschwierigkeiten	4 a	Schwäche der Hüftmuskulatur, z.B. beim Aufrichten aus dem Liegen/Sitzen	10
Schwere Schluckschwierigkeiten	4 b	Leichte Schwäche der Atemmuskulatur	11 a
Leichte Sprachschwierigkeiten	5 a	Schwere Atembeeinträchtigungen	11 b
Schwere Sprachschwierigkeiten	5 b	Harninkontinenz	12
Schwierigkeiten beim Kopfhalten: Nackelmuskulaturschwäche	6	Stuhlinkontinenz	13

Sonstige Symptome:

a) An welchen Symptomen leiden **momentan** / zur Zeit der Befragung ?

Sie brauchen nur die in Frage kommenden Symptom-Nr. von obiger Tabelle anzugeben:

.....

.....

b) Symptome **zu Beginn** der Myasthenie :

Welche(s) Symptom(e) bemerkten Sie zu allererst ? (Symptom-Nr. angeben !)

c) Welche Symptome kamen dann nach und nach **in welcher Reihenfolge** dazu ?

A. 3 Persönlichkeitsbereiche

Tab. A 3 **Persönlichkeitsbereiche** (nach FPI*, verändert)

<i>Starke Ausprägung</i>	<i>Schwache Ausprägung</i>
1) <u>Lebenszufriedenheit</u>	
lebenszufrieden, gute Laune zuversichtlich	unzufrieden, bedrückt, unausgeglichen, depressive Verstimmungen (hoffnungslos- mutlos-antriebslos-teilnahmslos-passiv- traurig-gleichgültig), negative Lebenseinstellung
2) <u>Gehemmtheit</u>	
gehemmt, unsicher, (kontakt)scheu, ängstlich, zurückgezogen, verschlossen	ungezwungen, selbstsicher, kontaktbereit
3) <u>Erregbarkeit</u>	
erregbar, empfindlich, unbeherrscht, reizbar, gereizt, ungeduldig, nervös	ruhig, gelassen, selbstbeherrscht
4) <u>Aggressivität</u>	
aggressives Verhalten, spontan und reaktiv, sich durchsetzend	kontrolliert, zurückhaltend
5) <u>Extraversion</u>	
extravertiert, gesellig, impulsiv, unternehmungslustig	introvertiert, zurückhaltend, ernst, überlegt
6) <u>Emotionalität</u>	
emotional labil, empfindlich, ängstlich, viele Probleme, launisch, wenig belastbar, nervös	emotional stabil, gelassen, selbstvertrauend, selbstzufrieden, ausgeglichen

* Freiburger Persönlichkeitsinventar (Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1). 6., ergänzte Auflage 1994.

1) - 4) Unabhängige Faktoren

5) - 6) Übergeordnete Faktoren

A. 4 Übersicht über die Patientinnen P 1 bis P 20

Die Tabelle A 4 gibt einen Überblick über Alter, Krankheitsdauer, Medikation, Schweregrad, Symptome, Thymus, TE und Tagesfluktuationen der Symptome der an den Untersuchungen teilgenommenen Patientinnen P 1 bis P 20. Mögliche Auslösefaktoren wurden notiert und der bisherige Verlauf der Erkrankung kurz charakterisiert. Fünf der 20 Patientinnen (P 1, P 2, P 5, P 6 und P 11) litten unter weiteren Erkrankungen mit Autoimmungenese, darunter vier mit Schilddrüsenerkrankungen.

Die verwendeten Abkürzungen für die Schweregrade und die Medikation sind in Tab. 25 bzw. Abb. 25 und 26 erläutert.

Tab. A 4 Kurzanamnese und Übersicht über Schweregrad, Symptome und Medikation der 20 Patientinnen (P 1 – P 20) zum Zeitpunkt der Untersuchungen.

* vor Untersuchungsbeginn

** während der Untersuchungszeit

	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5
Alter bei der Untersuchung	38 Jahre	40 Jahre	34 Jahre	34 Jahre	36 Jahre
Manifestationsalter	16 Jahre	19 Jahre	24 Jahre	23 Jahre	34 Jahre
Zeitraum von Manifestation bis Diagnose	7 Monate	1 Jahr	3 Monate	6 Monate	5 Monate
Erkrankungsdauer	32 Jahre	21 Jahre	10 Jahre	11 Jahre	2 Jahre
TE	ja	ja	nein	ja	nein
TE-Zeitpunkt (Zeitraum Beginn – TE)	8 Monate	2 ½ Jahre		10 Monate	
Operativer Zugang bei TE	transsternal	transcervikal		axillär	
Initiale(s) Symptom(e)	Armschwäche	Doppelbilder, Armschwäche	Doppelbilder	Ptosis, Mimik	
Thymus	Hyperplasie	Hyperplasie		Hyperplasie	
MG-Symptomatik*	okulär, bulbär, Extremitäten	okulär, Extremitäten	okulär, Extremitäten, leicht bulbär	okulär, bulbär, Extremitäten	bulbär, Extremitäten
Schweregrad*	2b	1a	2b	2b	2b
Medikation** (pro 24 h)* Mestinon® Azathioprin Kortikosteroide Andere Medikamenten-unverträglichkeiten	Sy 720 mg Azathioprin	keine	IS + Sy 240 mg 10 mg	Sy 100 mg	IS + Sy 300 mg 150 mg Immunglobulin
Begleiterkrankungen	Schilddrüsenerkrankung, rheumatoide Arthritis	Hashimoto Thyreoiditis, Thrombozytopenie,	Allergien		Hashimoto Thyreoiditis
Krankheitsverlauf	keine großen Fluktuationen	keine großen Fluktuationen	wechselnd	wechselnd	wechselnd
Mögliche Auslösefaktoren	keine	Tonsillitis	nach Geburt eines Kindes	Tuberkulose-Impfung	Schwangerschaftsabbruch
Fluktuationen im Tagesverlauf	wechselnd	morgens besser als abends	wechselnd	wechselnd	morgens besser als abends
Sonstiges	sehr hoher AChR-Ak-Titer		seronegative MG !		

	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10
Alter bei der Untersuchung	35 Jahre	40 Jahre	48 Jahre	41 Jahre	37 Jahre
Manifestationsalter	26 Jahre	16 Jahre	26 Jahre	30 Jahre	22 Jahre
Zeitraum von Manifestation bis Diagnose	6 Monate	7 Monate	5 Jahre	2 Jahre	6 Monate
Erkrankungsdauer	9 Jahre	24 Jahre	22 Jahre	11 Jahre	15 Jahre
TE	ja	ja	ja	ja	ja
TE-Zeitpunkt (Zeitraum Beginn – TE)	3 Jahre	8 Jahre	8 Jahre	2 Jahre	8 Monate
Operativer Zugang bei TE	transsternal	transsternal	transsternal	transsternal	transsternal
Initiale(s) Symptom(e)	Sprechen	Beinschwäche	Ptosis	Ptosis, Mimik	Ptosis
Thymus	Hyperplasie	Thymom	normal	normal	Thymom
MG-Symptomatik*	okulär, bulbär, Extremitäten, Rumpf	okulär, Extremitäten	okulär, Extremitäten, leicht bulbär	keine !	Extremitäten, leicht bulbär
Schweregrad*	3	2b	2b	0b	1b
Medikation** (pro 24 h)* Mestinon® Azathioprin Kortikosteroide Andere Medikamenten-unverträglichkeiten	IS + Sy 420 mg 10 mg Endoxan® 50 mg	IS + Sy 180 mg 150 mg	IS + Sy 270 mg 100 mg	Sy 180 mg	IS + Sy 450 mg 150 mg
Begleiterkrankungen	Lupus erythematodes	keine	keine	keine	keine
Krankheitsverlauf	große Fluktuationen	keine großen Fluktuationen	wechselnd	anfangs wechselnd	wechselnd
Mögliche Auslösefaktoren	Resochin®	Sepsis nach Unfallwunde	nach Geburt eines Kindes	keine	grippaler Infekt
Fluktuationen im Tagesverlauf	wechselnd	morgens besser als abends	morgens besser als abends	keine	wechselnd
Sonstiges	seronegative MG !		hoher AChR-Ak-Titer	kleiner AChR-Ak-Titer	

	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15
Alter bei der Untersuchung	45 Jahre	32 Jahre	44 Jahre	41 Jahre	41 Jahre
Manifestationsalter	17 Jahre	31 Jahre	13 Jahre	28 Jahre	35
Zeitraum von Manifestation bis Diagnose	16 Jahre	4 Monate	2 Jahre	9 Monate	5 Monate
Erkrankungsdauer	28 Jahre	1 Jahr	31 Jahre	13 Jahre	6 Jahre
TE	ja	ja	ja	ja	nein
TE-Zeitpunkt (Zeitraum Beginn – TE)	16 Jahre	5 Monate	20 Jahre	9 Monate	
Operativer Zugang bei TE	transsternal	transsternal	transsternal	transsternal	
Initiale(s) Symptom(e)	Beinschwäche	Ptosis, Mimik	Beinschwäche	Ptosis, Doppelbilder	Ptosis
Thymus	nicht bekannt	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	
MG-Symptomatik*	okulär, bulbär, Extremitäten	okulär, bulbär, Extremitäten	bulbär, Extremitäten, Rumpf	bulbär, Extremitäten	okulär
Schweregrad*	2b	2b	2b	1b	2b
Medikation** (pro 24 h)*	IS + Sy	IS + Sy	IS + Sy	Sy	IS + Sy
Mestinon®	90 mg	360 mg	180 mg	240 mg	180 mg
Azathioprin		150 mg	175 mg		25 mg
Kortikosteroide	4 mg				
Andere					
Medikamenten-unverträglichkeiten					
Begleiterkrankungen	Schilddrüsenerkrankung	keine	keine	keine	keine
Krankheitsverlauf	wechselnd	wechselnd	wechselnd	wechselnd	wenig Änderungen
Mögliche Auslösefaktoren	Unfall, schwere Grippe	keine	keine	keine	grippaler Infekt
Fluktuationen im Tagesverlauf	morgens und abends schlechter	morgens und abends schlechter	wechselnd	gering	morgens und abends schlechter
Sonstiges					okuläre MG

	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
Alter bei der Untersuchung	35 Jahre	27 Jahre	30 Jahre	40 Jahre	33
Manifestationsalter	24 Jahre	15 Jahre	17 Jahre	13 Jahre	12
Zeitraum von Manifestation bis Diagnose	1 Monat	7 Jahre	3 Monate	6 Wochen	22 Monate
Erkrankungsdauer	11 Jahre	12 Jahre	13 Jahre	27 Jahre	21 Jahre
TE	ja	ja	ja	ja	ja
TE-Zeitpunkt (Zeitraum Beginn – TE)	1 Jahr	8 Jahre	6 Monate	1 ½ Jahre	2 Jahre
Operativer Zugang bei TE	transsternal	transsternal	transsternal	transsternal	transsternal
Initiale(s) Symptom(e)	Ptosis, Doppelbilder	Doppelbilder	Ptosis	Ptosis, Mimik	Arm-, Bein-schwäche
Thymus	Hyperplasie	Thymom	normal	Thymom	Hyperplasie
MG-Symptomatik*	okulär, Extremitäten	okulär, bulbär, Extremitäten	okulär, bulbär, Extremitäten	okulär, bulbär, Extremitäten, Rumpf	okulär, bulbär, Extremitäten
Schweregrad*	1b	1b	2b	3	1b
Medikation** (pro 24 h)*	IS + Sy	IS + Sy	IS + Sy	IS + Sy	Sy
Mestinon®	110 mg	160 mg	320 mg	270 mg	110 mg
Azathioprin	125 mg	150 mg	100 mg	150 mg	
Kortikosteroide					
Andere					
Medikamenten-unverträglich-keiten					
Begleiterkrankungen	keine	keine	keine	keine	keine
Krankheitsverlauf	wechselnd	wechselnd	sehr wechselnd	sehr wechselnd	wechselnd
Mögliche Auslösefaktoren	nach Geburt eines Kindes	keine	Unfall mit Schock	keine	grippaler Infekt
Fluktuationen im Tagesverlauf	wechselnd	morgens und abends schlechter	morgens besser als abends	wechselnd	morgens besser als abends
Sonstiges				Trachealkanüle, Milzentfernung, seronegative MG	

Lebenslauf

Name	Günther Wöhrle
Geburtsdatum	03.10.1948
Geburtsort	Karlsruhe
Familienstand	Seit 20.10.1978 verheiratet mit Marianne Wöhrle, geb. Giesler 15.07.1979 Geburt der Tochter Susanne 22.02.1982 Geburt des Sohnes Joachim
Vater	Erwin Wöhrle, Kaufmann
Mutter	Margarethe Wöhrle, geb. Sperber
Schulausbildung	1955 – 1959 Volksschule in Karlsruhe-Rüppurr 1959 – 1967 Max-Planck-Gymnasium Karlsruhe 1967 Abitur 1967 – 1969 Studium der Biologie und Chemie an der TU Karlsruhe 1969 – 1971 Studium der Biologie und Chemie an der TU Darmstadt 1971 – 1972 Studium der Biologie und Chemie an der University of Arizona (USA), Graduate School als Austauschstudent 1972 – 1974 Studium der Biologie und Chemie an der TU Darmstadt 1974 Staatsexamen an der TU Darmstadt
Beruf	1974 - 1975 Referendariat am Eichendorff Gymnasium Ettlingen 1975 Ernennung zum Studienassessor Seit 1975 Gymnasiallehrer am Albertus-Magnus-Gymnasium Ettlingen 1976 Ernennung zum Studienrat 1982 Ernennung zum Oberstudienrat
16.09.1998	Verleihung des Bundesverdienstkreuzes am Bande für den Einsatz für Myasthenia gravis-Patienten durch den damaligen Außenminister Dr. Klaus Kinkel
Promotion	1992 Beginn der vorliegenden Dissertation an der TU Darmstadt 1998 Durchführung des experimentellen Teils in den Laboratorien der Firma IBL in Hamburg

Eidesstattliche Erklärung

Hierdurch erkläre ich an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt und dass ich noch keinen Promotionsversuch unternommen habe.

Ettlingen, den 24.02.2000