

Aus der Klinik für Neurologie sowie dem NeuroCure Clinical Research Center  
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

Lebensqualität bei Myasthenia gravis:  
Klinische Einflussfaktoren und langfristiger Verlauf

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Anike Fitzthum

aus Dresden

Datum der Promotion: 11.12.2015

*Meinen Eltern und Großeltern*

**Inhaltsverzeichnis**

Kurzfassung	6
Abstract	8
1 Einleitung	9
1.1 Grundlagen der Myasthenia gravis	9
1.1.1 Übersicht und Epidemiologie	9
1.1.2 Klinische Präsentation und Symptomatik der Myasthenia gravis	9
1.1.2.1 Klassifikation der Myasthenia gravis	10
1.1.2.2 Manifestationstypen – Formen der Myasthenia gravis	11
1.1.2.3 Verlauf der Erkrankung	12
1.1.3 Pathogenese	12
1.1.4 Diagnostik	13
1.1.4.1 Körperliche Untersuchung	13
1.1.4.2 Antikörper-Diagnostik	14
1.1.4.3 Weitere Diagnostik	14
1.1.5 Therapie	15
1.1.5.1 Acetylcholinesterase-Inhibitoren	15
1.1.5.2 Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	15
1.1.5.3 IVIG, Plasmapherese und Immunadsorption	16
1.1.5.4 Thymektomie	16
1.2 Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität	17
1.3 Fragestellungen der Dissertation	18
1.3.1 Überblick über bisherige Forschungsergebnisse	18
1.3.2 Fragestellungen und Arbeitshypothesen	19
2 Patienten und Methodik	21
2.1 Patientenrekrutierung	21
2.2 Datenerhebung	22
2.2.1 Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität	23
2.2.2 Fragebogen zur Untersuchung der Beeinträchtigung des täglichen Lebens	27

2.2.3	QMG-Muskeltest zur Untersuchung der Muskelkraft	27
2.3	Datenspeicherung und Datenübertragung	30
2.4	Datenauswertung	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Mittelgradige Beeinträchtigung der Lebensqualität, leichte bis mäßige Krankheitsschwere in der Gesamtpopulation	32
3.2	Signifikante Korrelation zwischen Schweregrad und Lebensqualität	33
3.3	Frauen stärker betroffen in Krankheitsschwere und Lebensqualität	35
3.4	Art und Schwere der Muskelbeteiligung: wichtig für die Lebensqualität	38
3.4.1	Niedrigste Lebensqualität bei Patienten mit GMG	38
3.4.2	Signifikant schlechtere Lebensqualität bei Patienten mit QMG > 5	41
3.5	Krankheitsschwere und Lebensqualität: keine Unterschiede in Altersgruppen	44
3.6	Thymuspathologien und Antikörper-Status: kein Einfluss auf Lebensqualität und Krankheitsschwere	46
3.7	Kein Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischer Medikation und Lebensqualität	48
3.8	Multivariate Regressionsanalysen	51
3.8.1	Maßgeblicher Einfluss des Schweregrades auf Belange des täglichen Lebens	51
3.8.2	Schweregrad der Erkrankung: entscheidend für die Lebensqualität	52
3.8.3	Schwererer Krankheitsverlauf bei Patientinnen	53
3.9	Verlaufsuntersuchung über 6, 12 und 24 Monate: stabiler Zusammenhang zwischen Lebensqualität, Krankheitsschwere und Beeinträchtigungen des Alltags	54
4	Diskussion	56
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	56
4.2	Diskussion der Methoden	57
4.2.1	Patientenrekrutierung	57
4.2.2	Fragebögen zur Lebensqualität und den Belangen des täglichen Lebens	58

4.2.3	QMG-Muskeltest	59
4.3	Diskussion der Ergebnisse	61
4.3.1	Eingeschränkte Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis	61
4.3.2	Schweregrad der Erkrankung: wichtiger Einflussfaktor der Lebensqualität	62
4.3.3	Geschlechterspezifische Unterschiede in Schweregrad und Lebensqualität	63
4.3.4	Lebensqualität unterschiedlich beeinträchtigt bei Subtypen der Erkrankung	65
4.3.5	Thymuspathologie und Thymektomie, Antikörper-Status, Medikamente und Alter: kein Einfluss auf Lebensqualität und Krankheitsschwere	67
4.3.6	Krankheitsschwere: ein entscheidender Einflussfaktor der Lebensqualität	79
4.3.7	Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Krankheitsschwere langfristig stabil	70
4.4	Ausblick	71
5	Literaturverzeichnis	73
	Eidesstattliche Erklärung	85
	Lebenslauf	86
	Publikationsverzeichnis	87
	Danksagung	88

## Kurzfassung

Myasthenia gravis ist eine neuromuskuläre Erkrankung, die durch eine abnorme Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet ist. Als chronische Erkrankung kann sie einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben. Ziel dieser Arbeit war es, die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis unter Verwendung ausschließlich *krankheitsspezifischer* Fragebögen und Testverfahren zu beschreiben, potentielle Einflussfaktoren zu identifizieren sowie erstmalig zu prüfen, ob die Zusammenhänge auch im Verlauf mehrerer Monate bestehen blieben.

Hierfür wurden 222 Patienten des Interdisziplinären Myastheniezentriums der Charité-Universitätsmedizin Berlin untersucht; zum 6-Monats-Follow-Up wurden 108, zum 12-Monats-Follow-Up 91 und zum 24-Monats-Follow-Up 23 Patienten gesehen. Zur Beurteilung der Lebensqualität bzw. der Beeinträchtigung des täglichen Lebens wurden folgende Fragebögen verwendet: der QoL 15- und QoL 60- sowie der ADL-Fragebogen (QoL 15: Burns 2008; QoL 60: Mullins 2008; ADL: Wolfe 1999). Zur Erfassung der Krankheitsschwere und der Beeinträchtigung der einzelnen Muskelgruppen wurde der QMG-Muskeltest angewandt (Tindall 1992). Weitere Informationen, wie z.B. Thymuspathologien, Antikörper-Status, Alter, Medikamenteneinnahme, Geschlecht und Krankheitsdauer wurden erhoben bzw. aus einer bestehenden Datenbank des Myastheniezentriums übernommen.

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Lebensqualität ( $r = 0,582$ ,  $p < 0,001$ ); in der Regressionsanalyse wurde die Krankheitsschwere als ein entscheidender Faktor in der Vorhersage der Lebensqualität identifiziert ( $B = 0,981$ ;  $p < 0,001$ ). Dieser Zusammenhang blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum bestehen ( $B = 0,47$ ;  $p = 0,001$ ). Ab einem QMG-Wert von über 5 Punkten kam es zur deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität ( $p < 0,001$  beim Vergleich  $QMG > 0$  und  $\leq 5$  zu  $QMG > 5$ ). Erstmals wurde ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen: Patientinnen hatten signifikant höhere Ergebnisse im QMG-Muskeltest ( $p < 0,001$ ). Aufgrund dessen zeigten sie eine deutlich schlechtere Lebensqualität und eine stärkere Beeinträchtigung des täglichen Lebens. Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis hatten die schlechteste Lebensqualität; in der Regressionsanalyse war der Subtyp der Erkrankung jedoch nicht assoziiert mit der Lebensqualität. Keinen Effekt auf die Lebensqualität hatten die folgende Punkte: Vorliegen einer Thymuspathologie, Thymektomie, krankheitstypische Autoantikörper, die Einnahme bestimmter Medikamente und das Alter bei Studienteilnahme.

## KURZFASSUNG

Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit zahlreiche klinische Aspekte der Erkrankung hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebensqualität untersucht. Dies geschah unter ausschließlicher Verwendung krankheitsspezifischer Testmethoden. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen werden. Erstmals wurde gezeigt, dass das Geschlecht eine zentrale Rolle für den Schweregrad der Erkrankung spielte und dass die gefundenen Zusammenhänge über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten stabil waren.

**Abstract**

Myasthenia gravis is a neuromuscular disease that is characterised by an abnormal weakness of the skeletal muscle. As a chronic disease, it can severely influence the patient's quality of life. The aims of this study were to describe the quality of life of patients with myasthenia gravis by using *disease specific* questionnaires and scores, to identify influencing factors and – for the first time ever – to examine whether the coherences would be stable over a period of several months.

222 patients of the myasthenia gravis outpatient clinic of the Charité-University Medicine Berlin, Germany, were examined; 6-months follow-up data were obtained for 108 patients, 12-months follow-up data for 91 patients and 24-months follow-up data for 23 patients. Quality of life was assessed by the QoL-15- and QoL-60-questionnaires (QoL 15: Burns 2008; QoL 60: Mullins 2008), activity of daily living by the ADL score (Wolfe 1999). To evaluate the severity of the disease and the involvement of certain groups of muscles, the QMG score was used (Tindall 1992). Further information such as autoantibody status, medication, age, gender, pathologies of the thymus gland or duration of the disease were obtained from a pre-existing data base of the outpatient clinic.

There was a significant correlation between the severity of the disease and quality of life ( $r = 0,582$ ,  $p < 0,001$ ); regression analysis confirmed this result and showed that disease severity was a crucial influencing factor ( $B = 0,981$ ;  $p < 0,001$ ). Furthermore, this coherence proved to be stable over the entire period of observation ( $B = 0,47$ ;  $p = 0,001$ ). For the first time, a gender-related difference in disease severity was described: Female patients showed a more severe course of the disease ( $p < 0,001$ ). As a result, women had a poorer quality of life than men. Patients with a generalised myasthenia gravis had the lowest quality of life; however, when linear regression was used to identify influencing factors of quality of life, the subtype of the disease was not a crucial factor. Other aspects such as autoantibody status, age, pathologies of the thymus gland or medication did not have a significant influence on the quality of life.

In conclusion, this study showed that there is a distinct connection between quality of life of patients with myasthenia gravis and the disease severity. For the first time, we showed that the patient's gender is a crucial influencing factor of the disease severity in myasthenia gravis.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Grundlagen der Myasthenia gravis**

### **1.1.1 Übersicht und Epidemiologie**

Myasthenia gravis ist eine chronische neuromuskuläre Erkrankung, die durch eine belastungsabhängige und reversible Schwäche der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet ist. Grundlage der Erkrankung sind autoimmune Prozesse, die zu einer Störung in der neuromuskulären Signalweiterleitung des Erregungsimpulses an die motorische Endplatte führen. Ursache hierfür sind u.a. Autoantikörper gegen postsynaptische Acetylcholin-Rezeptoren (AChR-AK) (Romi 2000, Schneider-Gold 2007). Die Prävalenz liegt in Europa bei 8-15/100.000, die Inzidenz bei 0,5-1 Neuerkrankungen/100.000 jährlich (Schneider-Gold 2004). Die Krankheit kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten, jedoch lassen sich zwei Häufigkeitsgipfel der Erstmanifestation erkennen: zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Živković 2011, Hellmann 2012). Frauen erkranken insgesamt häufiger an einer Myasthenia gravis, das Verhältnis liegt bei 3:2 (weibliche zu männliche Patienten; Schneider-Gold 2004).

### **1.1.2 Klinische Präsentation und Symptomatik der Myasthenia gravis**

Leitsymptom der Myasthenia gravis ist eine schmerzlose, belastungsabhängige Schwäche der quergestreiften Muskulatur, bei der die betroffenen Muskeln typischerweise von unterschiedlichen peripheren Nerven innerviert werden (Mummenthaler 2008, Twork 2010). Charakteristisch für die Erkrankung sind die schnelle Ermüdung der Muskulatur bei Belastung sowie die Verbesserung der Muskelkraft nach einer Ruhepause (Busch 1996). Die Muskelschwäche tritt nicht nur bei andauernder körperlicher, sondern auch bei starker seelischer Belastung auf; ebenso können Infektionserkrankungen, hormonelle Störungen, Elektrolytentgleisungen, Narkosen, Schilddrüsenerkrankungen oder bestimmte Medikamente eine Verstärkung der myasthenen Symptomatik bewirken (Köhler 2008). Auffallend häufig beginnt die Myasthenia gravis in Muskeln mit kleinen motorischen Einheiten, wie beispielsweise in der Augenmuskulatur (Mummenthaler 2008). In seltenen Fällen kann die Erkrankung fulminant und mit schweren Lähmungserscheinungen beginnen, die bei Affektion der Atemmuskulatur zu einer respiratorischen Insuffizienz führen kann (Chaudhuri 2009). Eine schwere Komplikation der Erkrankung ist die myasthene Krise. Bei Exazerbation der Symptomatik, z.B. infolge einer

schweren Infektionserkrankung, Medikamenteneinflusses<sup>1</sup> oder anderer Stressoren<sup>2</sup>, kann es zur akuten Insuffizienz der Atemmuskulatur kommen, die eine künstliche Beatmung notwendig macht (Werneck 2002, Lacomis 2005, Chaudhuri 2009, Drachmann 2012, Seneviratne 2012). Begleitet wird das respiratorische Versagen von einer schweren bulbären Symptomatik wie Schluckstörungen und verwaschenem Sprechen sowie generalisierter Muskelschwäche (Köhler 2008). Die Lebenszeit-Prävalenz für eine myasthene Krise liegt bei 10-30%; betroffen sind primär Patienten mit einer generalisierten Form (Chaudhuri 2009) sowie Patienten mit einem Thymom (Lacomis 2005). Die Krisen treten im Regelfall innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstsymptomatik auf (Schneider-Gold 2004) und stellen immer eine akut lebensbedrohliche Situation dar (Gilhus 2011, Jani-Acsadi 2007). Es wird davon ausgegangen, dass eine myasthene Krise bei ca. 5% aller betroffenen Patienten letal verläuft (Lacomis 2005).

#### 1.1.2.1 Klassifikationen der Myasthenia gravis

Die Erkrankung kann nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden (Sieb 2013):

- 1) nach Vorhandensein oder Fehlen von Thymuspathologien (Thymushyperplasie, Thymom)
- 2) nach dem Alter, in dem erstmalig Symptome aufgetreten sind:
  - Juvenile Myasthenia gravis (JMG) bzw. Early Onset Myasthenia gravis (EOMG): Erstsymptomatik vor dem 20. Lebensjahr
  - Adulte Myasthenia gravis: Erstmanifestation ab dem 20. Lebensjahr
  - Alters-Myasthenia gravis: Erstsymptomatik nach dem 50. Lebensjahr (Late Onset Myasthenia gravis - LOMG)
- 3) nach Vorhandensein oder Fehlen von Autoantikörpern: seropositive bzw. -negative Form
- 4) nach betroffenen Muskelgruppen: okuläre und generalisierte Myasthenia gravis

Die unter Punkt 4) genannte Differenzierung erfolgt oftmals mithilfe der *MGFA Clinical Classification*, welche Patienten mit gemeinsamen Krankheitsmerkmalen in Subgruppen einteilt (Jaretzki 2000). Eine weitere Möglichkeit der Einteilung bietet die Osserman-Klassifikation (Osserman KE 1966, Wolfe GI 2009).

---

<sup>1</sup> u.a. Steroide, Muskelrelaxantien,  $\beta$ -Blocker, Aminoglykosidantibiotika

<sup>2</sup> z.B. Operationen, starker emotionaler Stress, Hyperthyreose, plötzliche Erhöhung der Körpertemperatur oder der Umgebungstemperatur

### 1.1.2.2 Manifestationstypen – Formen der Myasthenia gravis

Die klinische Präsentation der Myasthenia gravis ist sehr variabel; die Symptomatik kann entweder vollständig oder zu großen Teilen auf bestimmte Muskelgruppen beschränkt sein (Raggi 2010). Die okuläre Form der Erkrankung ist durch eine abnorme Ermüdbarkeit der Augenmuskulatur gekennzeichnet, in deren Folge es zu Doppelbildern kommt. Die Muskelschwäche betrifft primär die äußeren Augenmuskeln (Köhler 2008). Die Doppelbilder stellen eines der häufigsten Symptome der Myasthenia dar und treten bei einem Großteil der Patienten bereits initial auf (Wöhrle 2000, Twork 2010, Sieb 2013). Sie werden oftmals von einer ein- oder beidseitigen Ptose begleitet, die auf eine belastungsabhängige Schwäche des M. levator palpebrae superioris zurückzuführen ist (Köhler 2008). Rund 10% der Patienten haben eine rein okuläre Myasthenia gravis; sie zeigen in der Regel mildere Krankheitsverläufe (Truth 2012).

Bei der generalisierten Form der Erkrankung steht die Schwäche der Extremitätenmuskulatur und/oder der oropharyngealen und fazialen Muskulatur im Vordergrund. Ob dabei primär die Extremitätenmuskulatur, die oropharyngeale Muskulatur oder beide Muskelgruppen betroffen sind, ist unterschiedlich und kann im Krankheitsverlauf fluktuieren (Köhler 2008). Die bulbäre Symptomatik der generalisierten Myasthenia gravis manifestiert sich klinisch durch Dysarthrie, Dysphagie und mimische Einschränkungen (Schneider-Gold 2007). Ausgeprägte Schluckstörungen können über die Regurgitation von Speiseresten zur Aspiration und zu bronchopulmonalen Infekten führen, welche ihrerseits wiederum potentielle Auslöser für eine Verschlechterung der myasthenen Symptomatik sind (Sneddon 1980). Bei schwerer Ermüdung der fazialen Muskulatur kommt es zur Einschränkung der Mimik. Dies kann neben unvollständigem Lid- und Mundschluss auch zu einem ausdruckslosen Gesicht führen (Sneddon 1980). Dieses Symptom wird auch als *Facies myopathica* oder *Facies myasthenica* bezeichnet. Bei der belastungsabhängigen Schwäche der Extremitätenmuskulatur sind primär große, stammnahe Muskeln betroffen; alltägliche Tätigkeiten wie Treppensteigen, Haushaltsarbeiten, Körperpflege, längeres Laufen und körperliche Aktivitäten im beruflichen Umfeld werden dadurch zum Teil stark eingeschränkt (Köhler 2008, Sneddon 1980). Aus thematischen Gründen wurde die Differenzierung in die beschriebenen Subtypen in der vorliegenden Arbeit noch weiter vertieft (vgl. dazu Kap. 2: Methoden).

Neben einer Unterteilung nach betroffenen Muskelgruppen gibt es auch eine altersspezifische Einteilung der Erkrankung. Es werden die juvenile (JMG), die adulte (AMG) und die Alters-Myasthenia gravis (Late Onset MG – LOMG) unterschieden. Bei der juvenilen Myasthenia gravis

treten die spezifischen myasthenen Symptome vor dem 20. Lebensjahr auf. Sie ist eine seltene Form der Erkrankung (Evoli 1998, Gadiant 2009, Finnis 2011). Abzugrenzen von der juvenilen Myasthenia gravis ist zum einen die transiente neonatale Myasthenia gravis (NMG) und zum anderen die heterogene Gruppe der kongenitalen myasthenen Syndrome (CMS) (Engel 1993, Ashraf 2006, Klehmet 2010, Lorenzoni 2012). Treten die Erstsymptome der Erkrankung nach dem 50. Lebensjahr auf, so spricht man von einer Late Onset Myasthenia gravis (LOMG) oder auch von Alters-Myasthenia gravis (Živković 2012). Die LOMG zeigt eine steigende Inzidenz, was neben der verbesserten Diagnostik und therapeutischen Versorgung der Erkrankten auch auf die generelle demografische Entwicklung zurückgeführt werden kann (Murai 2011).

### *1.1.2.3 Verlauf der Erkrankung*

Der Verlauf der Myasthenia gravis kann sehr unterschiedlich sein. Wie bereits dargelegt, bleibt die Erkrankung in rund 10% der Fälle auf die okuläre Symptome beschränkt. Der Großteil der Patienten entwickelt jedoch unbehandelt im Laufe einiger Monate nach Erstsymptomatik auch generalisierte myasthene Symptome. Bei ca. 10-20% der Patienten kommt es zu einer spontanen, dauerhaften Remission (Köhler 2008).

### **1.1.3 Pathogenese**

Grundlage der Myasthenia gravis ist eine Störung der neuromuskulären Signalübertragung zwischen präsynaptischer Nervenendigung und motorischer Endplatte. Die Ursache dafür sind in den meisten Fällen Antikörper, die sich gegen die postsynaptischen, nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) richten. Sie führen über verschiedene Mechanismen zur Verminderung der AChR-Ionenkanäle, zur komplementinduzierten Zerstörung des Rezeptorapparats mit Verplumpung der postsynaptischen Fältelung sowie zur direkten Blockade der AChR (Romi 2000, Schneider-Gold 2007, Mummenthaler 2008, Gleixner 2009, Cole 2010, Raghgeb 2011, Romi 2012). Die Konzentration der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AChR-AK) korreliert dabei interindividuell nicht mit dem Schweregrad der Myasthenia gravis; vielmehr spiegelt eine intraindividuelle Erhöhung bzw. Verminderung des Titers eine Verschlechterung bzw. Verbesserung der Erkrankung wider (Besinger 1983, Romi 2000, Mummenthaler 2008). Die Titer der AChR-AK sind bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis in der Regel höher als bei Patienten mit okulärer Myasthenia gravis (Vincent 1982). Die Ursache für die Ausbildung von AChR-AK ist aktuell noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist jedoch, dass rund 75% aller

Patienten mit Myasthenia gravis eine Anomalie des Thymus vorweisen. Häufig ist diese eine Thymushyperplasie, jedoch in bis zu 30% der Fälle auch ein Thymom, welches unter Umständen maligne sein kann (Schneider-Gold 2007, Mummenthaler 2008, Okumura 2008, Vachlas 2012). Bei der lymphofollikulären Thymushyperplasie infolge einer Thymitis kommt es vermutlich durch molekulare Mimikry zur autoreaktiven Aktivierung der T-Zellen des Thymus (Schwimmbeck 1989). Das Ursprungsgewebe des Thymoms ist das Thymusepithel (Okumura 2008, Romi 2011). Der exakte ätiologische Zusammenhang zwischen Myasthenia gravis und dem Vorliegen eines Thymoms ist bisher noch nicht ausreichend geklärt (Vachlas 2012); nicht jeder Thymom-Patient entwickelt eine Myasthenia gravis – und nicht jeder Patient weist ein Thymom auf (Okumura 2008, Vachlas 2012). Grundlegend kommt es zu einer gestörten Differenzierung und Selektion reifer T-Zellen, die potentiell autoreaktiv sind (Schneider-Gold 2007, Okumura 2008).

Nicht alle Patienten mit Myasthenia gravis weisen AChR-AK im Serum auf. So können bei rund 40-70% der Patienten ohne AChR-AK Antikörper gegen eine muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) nachgewiesen werden (Hoch 2001). Die MuSK-Antikörper verursachen eine mangelhafte Ausbildung von AChR-Clustern auf der Muskelfaser während der Bildung von Synapsen (AChR-Clustering), eine verminderte Dichte von postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptor sowie in *in-vitro*-Untersuchungen den verstärkten Abbau von bestehenden AChR-Clustern (Glass 1997, Hoch 2001, Cole 2010). Bemerkenswert ist, dass im Gegensatz zu den AChR-AK die Höhe des MuSK-AK-Titers tatsächlich mit der Schwere der Erkrankung korreliert (Köhler 2008). Darüber hinaus werden folgende Antikörper mit der Erkrankung in Verbindung gebracht: Titin-AK, Kv1.4-AK, LPR4-AK, Agrin-AK sowie der sogenannte clustered AChR-AK (Romi 2000, Jacob 2012, Romi 2012, Oger 2015).

## 1.1.4 Diagnostik

### 1.1.4.1 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung steht vor allem der Nachweis der krankheitsspezifischen Ermüdbarkeit der betroffenen Muskulatur im Vordergrund. So werden Belastungstests für die Extremitätenmuskulatur (z.B. Arm- und Beinhalteversuche) und die extraokuläre Muskulatur (z.B. *Simpson-Test*<sup>3</sup>) durchgeführt (Schneider-Gold 2004, Schneider-Gold 2007). Zur Beurteilung der mimischen Muskulatur eines Patienten kann der Lidschluss geprüft werden (Köhler 2008).

---

<sup>3</sup> Aufwärtsblick über eine Minute kann Ptose und Doppelbilder hervorrufen bzw. verstärken (Schneider-Gold 2004).

Wichtige Faktoren der klinischen Untersuchung sind im QMG-Test (Besinger 1983, später modifiziert durch Tindall et al. 1987 und 1993 sowie Barohn et al. 1998; siehe Kap. 2) zusammengefasst; er dient der Einschätzung des aktuellen Krankheitsstatus.

#### *1.1.4.2 Antikörper-Diagnostik*

Die Antikörper-Bestimmung ist ein zentraler Bestandteil der Diagnostik, allen voran die Bestimmung von AChR-AK, welche in rund 90% der Fälle bei generalisierter und in rund 50% der Fälle bei okulärer Myasthenia gravis positiv sind (Romi 2000, Ragheb 2011). Darüber hinaus können zum aktuellen Zeitpunkt folgende Antikörper nachgewiesen werden: MuSK-AK, LRP4-AK, Titin-AK bzw. Kv1.4-AK (Köhler 2008, Oger 2015). Der Nachweis von Titin-AK stellt einen deutlichen Hinweis auf das Vorhandensein eines Thymoms dar (Schneider-Gold 2004, Romi 2012).

#### *1.1.4.3 Weitere Diagnostik*

Neben der körperlichen Untersuchung und der Antikörper-Diagnostik gehört die pharmakologische Testung mit dem so genannten Tensilon<sup>®</sup>-Test zum Standardverfahren der Diagnostik bei Myasthenia gravis. Tensilon<sup>®</sup> (Edrophoniumchlorid), ist ein schnellwirksamer Acetylcholinesterase-Inhibitor und führt durch kurzfristige Hemmung der Acetylcholinesterase zu einer temporären Besserung der myasthenen Symptomatik (Köhler 2008). Alternativ kann ein oraler Pyridostigmin-Test mit 30-60mg Pyridostigmin durchgeführt werden; auch hier ist der Test als positiv zu werten, wenn es nach ca. 45-60 Minuten zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik kommt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015). Im Rahmen elektrophysiologischer Diagnostik wird die repetitive Nervenreizung durchgeführt. Bei ca. 80% der Patienten lässt sich dabei ein Dekrement erkennen (Schneider-Gold 2004, Gadiant 2009, Truth 2012). Darüber hinaus wird die Single Fiber Elektromyografie (SF-EMG) eingesetzt (Selvan 2011).

Bei allen Patienten mit Myasthenia gravis sollte eine Bildgebung des Thorax mittels MRT oder CT durchgeführt werden, um ein eventuell vorhandenes Thymom zu diagnostizieren (Rückert 2014).

### 1.1.5 Therapie

Zur Behandlung der Myasthenia gravis stehen unterschiedliche Medikamente bzw. Therapiemaßnahmen zur Verfügung, die entsprechend der Pathogenese in verschiedene Mechanismen eingreifen. Die therapeutischen Maßnahmen werden in der Praxis häufig miteinander kombiniert (Köhler 2008). Vor allem bei akuter Exazerbation der Erkrankung kommen Plasmabehandlungen wie Plasmapherese oder Immunadsorption zum Einsatz. Chirurgisch steht in einigen Fällen die Thymektomie zur Verfügung (Jani-Acsadi 2007, Gilhus 2011, Trough 2012).

#### 1.1.5.1 Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Die symptomatische Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren zielt auf die Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt durch Blockade des Acetylcholin-abbauenden Enzyms Acetylcholinesterase ab. Die erhöhte Verfügbarkeit von Acetylcholin führt zu einer verbesserten Signalübertragung an der motorischen Endplatte und somit klinisch zu einer Erhöhung der Muskelkraft. Die Enzymhemmung ist reversibel und dauert über mehrere Stunden an (Köhler 2008). In der oralen Langzeitbehandlung wird bevorzugt Pyridostigminbromid (Mestinon<sup>®</sup>, Kalymin<sup>®</sup>) eingesetzt (Schneider-Gold 2007, Schneider-Gold 2004, Gilhus 2011, Trough 2012). Wichtigste Nebenwirkung dieser Pharmaka sind Schwitzen, Diarrhoen, Muskelkrämpfe, Aggravation eines vorbestehenden Asthma bronchiale sowie das Auftreten von Magenulzera (Trough 2012). Bei einer Überschreitung der Tageshöchst-dosis von 600mg kann es unter Umständen zu einer *cholinergen* Krise kommen (Köhler 2008). Bei einer myasthenen Krise können sowohl Pyridostigmine als auch Neostigmine verwendet werden (Schneider-Gold 2007).

#### 1.1.5.2 Immunsuppressiva und Immunmodulatoren

Immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Medikamente spielen in der Behandlung der Autoimmunerkrankung Myasthenia gravis eine zentrale Rolle. Glucocorticoide sind ein wichtiger Bestandteil der Therapie, vor allem in Kombination mit anderen Pharmaka wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren bzw. weiteren immunsuppressiven oder -modulatorischen Medikamenten (Gilhus 2011, Hoffmann 2014). Glucocorticoide kommen auch bei der Behandlung einer myasthenen Krise zum Einsatz (Schneider-Gold 2007).

Azathioprin wird in der Therapie der Myasthenia gravis als steroidsparendes Medikament eingesetzt. Es wirkt durch eine Hemmung der Nukleinsäuresynthese inhibitorisch auf die

Proliferation von B- und T-Lymphozyten und somit auf die Antikörperproduktion (Schneider-Gold 2004, Trouth 2012). Die Dosierung ist abhängig von der Leukozyten- und insbesondere der Lymphozytenzahl (Gilhus 2011). Mit einer deutlichen klinischen Verbesserung unter einer Azathioprin-Therapie ist erst nach einigen Monaten zu rechnen (Gilhus 2011, Díaz-Manera 2013). Die Therapie mit Azathioprin ist eine Langzeittherapie und dauert mindestens 2-3 Jahre (Schneider-Gold 2004, Schneider-Gold 2007).

Weitere immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Pharmaka, die in der Behandlung von Myasthenia gravis vor allem als Reserve- und Alternativmedikamente eingesetzt werden, sind Mycophenolatmofetil sowie Methotrexat und Cyclosporin A (Schneider-Gold 2004, Schneider-Gold 2007, Gilhus 2011, Trouth 2012, Díaz-Manera 2013). Die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab scheint nach aktueller Studienlage sowohl bei Patienten mit AChR-AK als auch bei Patienten mit MuSK-AK sinnvoll zu sein. Rituximab ist gegen das Oberflächenglycoprotein CD20 gerichtet ist, welches primär von B-Lymphozyten exprimiert wird (Díaz-Manera 2013). Tacrolimus, welches die T-Zell-Aktivierung hemmt, wird in niedriger Dosierung ebenfalls zur Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzt (Konishi 2005, Yoshikawa 2011, Trouth 2012).

#### *1.1.5.3 IVIG, Plasmapherese und Immunadsorption*

Bei einer akuten Exazerbation der myasthenen Symptomatik können intravenöse Immunglobuline G (IVIG) eingesetzt werden (Jani-Acsadi 2007, Schneider-Gold 2007, Gilhus 2011, Trouth 2012, Gajdos 2012, Barnett 2013a).

Ebenfalls bei myasthener Krise können Plasmapherese oder Immunadsorption angewandt werden; dabei ist das Ziel beider Verfahren die schnellstmögliche Entfernung der Autoantikörper aus dem Blut (Drachmann 1994, Schneider-Gold 2004, Lacomis 2005, Brill 2012, Trouth 2012, Barnett 2013a). Die Effekte der Plasmapherese treten üblicherweise erst nach einigen Tagen auf (Lacomis 2005, Jani-Acsadi 2007).

#### *1.1.5.4 Thymektomie*

Bei einigen Patienten, primär bei Patienten mit positivem Thymomnachweis bzw. Verdacht auf ein Thymom, wird eine Thymektomie durchgeführt (Rückert 2014). Dies ist darin begründet, dass dem Thymus eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Myasthenia gravis zugewiesen wird (Schneider-Gold 2007, Bachmann 2008, Mumenthaler 2008, Okumura 2008, Rückert 2014; vgl.

Kap. 1.1.3.2). Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer Thymushyperplasie bzw. einem Thymom klinisch von einer Thymektomie profitieren und eine deutliche Verbesserung der Symptomatik zeigte – zum Teil bis hin zur kompletten Remission (Busch 1996, Bachmann 2008, Seybold 2012). Indikationen für eine Thymektomie sind neben der Thymuspathologie ein relativ junges Alter der Patienten, eine kurze Zeitspanne seit Beginn der Erkrankung sowie das Vorliegen einer generalisierten Myasthenia gravis. Bei rein okulärer Myasthenia gravis scheint die Operation keinen entscheidenden Effekt auf die Krankheitsschwere zu haben (Köhler 2008, Gilhus 2011). Bei Patienten mit bildmorphologischem Nachweis eines atrophen Thymus kann die Operation offenbar keine Verbesserung der Symptomatik erreichen; ebenso wenig bei Patienten, die bereits seit mehreren Jahren an der Myasthenia gravis erkrankt sind (Gilhus 2011).

## **1.2 Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die WHO definiert Lebensqualität als „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben im Kontext der Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt, und bezogen auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (WHO 1997, Pöllmann 2005). Es handelt sich bei der Lebensqualität um ein weitgefasstes Konzept, in welchem die körperliche Gesundheit einer Person, der psychische Zustand, der Grad an Unabhängigkeit sowie soziale Bindungen, persönliche Ansichten und die individuelle Beziehung zur umgebenden Umwelt entscheidende Einflüsse haben (WHO 1997). Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life – HRQOL) beschreibt die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Erkrankung selbst, jedoch auch durch Therapiemaßnahmen, die erst durch die Krankheit erforderlich werden (Cella 1996). Es ist ein komplexes Modell, in dem sowohl physische und psychische als auch soziale und individuelle Aspekte des „Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit“ betrachtet werden (Pöllmann 2005). Es beinhaltet neben körperlichen Beschwerden, die von der Erkrankung verursacht werden, auch funktionale Beeinträchtigungen, die ebenfalls direkte Folge der Erkrankung sind und sich z.B. in der verminderten Fähigkeit zeigen, den alltäglichen Aufgaben in Beruf oder Haushalt nachzukommen. Darüber hinaus spielen im Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch krankheitsbedingte Einschränkungen sozialer Interaktionen sowie nicht zuletzt das psychische Wohlergehen der Person eine zentrale Rolle (Schumacher 2003).

Es gibt verschiedene Methoden, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen: Als ein Beispiel ist hier der krankheitsunspezifische SF-36-Fragebogen zu nennen (Ware 1992).

### 1.3 Fragestellungen der Dissertation

#### 1.3.1 Überblick über bisherige Forschungsergebnisse

Es existieren einige Studien, die sich mit der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis im Zusammenhang mit Aspekten wie z.B. dem Schweregrad der Erkrankung, dem Grad der Behinderung oder Thymuspathologien befasst haben. Eine verminderte Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis gegenüber der Normalbevölkerung wurde durch mehrere Untersuchungen nachgewiesen (Wöhrle 2000, Twork 2010, Rostedt 2006, Paul 2001). Der Schweregrad der Erkrankung sowie der krankheitsbedingte Behinderungsgrad korrelierten in früheren Studien signifikant mit der Lebensqualität der Patienten: Je schwerer der Krankheitsverlauf, desto größer der Grad an Behinderung und desto niedriger die Lebensqualität (Leonardi 2010, Raggi 2010, Martínez-Lapiscina 2012<sup>4</sup>). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Lebensqualität mit zunehmender Häufigkeit der myasthenen Syndrome schlechter wird (Kulkantrakorn 2010). In einer Untersuchung von Winter et al. (2010) stellte der Schweregrad der Erkrankung einen unabhängigen Prädiktor für die Lebensqualität dar. Padua et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad und den *physischen* Aspekten der Lebensqualität nachweisen: Die Verminderung in den Bereichen *physische Funktionsfähigkeit* (physical functioning), *allgemeine physische Gesundheit* (general physical health) und *Störung der physischen Selbstwahrnehmung* (role disruption – physical) war umso stärker, je schwerer der Krankheitsverlauf war. In diesen beiden Studien korrelierten die *mentalen* Aspekte der Lebensqualität nicht mit der Krankheitsschwere; auch konnte hier kein Zusammenhang zum Subtyp der Myasthenia gravis nachgewiesen werden (Padua 2001, Padua 2002). Paul et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls primär eine Verringerung der physischen Aspekte der Lebensqualität und konnten keinen Einfluss der Erkrankung auf die mentale Gesundheit (mental health) feststellen (Paul 2001). Anders war dies bei Twork et al. (2010): Hier zeigten sich die Einschränkungen der Lebensqualität auch in der *mentalen Gesundheit* (mental health). Die Frage, welchen Einfluss die Erkrankung auf die psychischen Bereiche des Lebens hat, wurde also in den bisherigen Studien unterschiedlich beantwortet.

Knieling et al. (1998) wiesen einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Lebenszufriedenheit, gemessen mit dem Freiburger Persönlichkeitsinventar (*FPI*), und dem Schweregrad der Erkrankung nach, erhoben mit dem Oosterhuis-Index und dem Besinger-Score. Eine Studie, deren

---

<sup>4</sup> Lebensqualität gemessen mit dem QoL-15-Fragebogen (Burns 2008)

Ergebnisse von besonderem Interesse für die Thematik der vorliegenden Arbeit sind, ist die Untersuchung von Rostedt et al. (2006), in welcher der Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Subtyp der Myasthenia gravis und der Lebensqualität nachgegangen wurde. In der Studie zeigte sich, dass besonders Patienten, die eine Beteiligung der bulbären Muskulatur aufwiesen, unter einer Verminderung der Lebensqualität litten: Bei dieser Patientengruppe waren alle mentalen Aspekte des SF-36 vermindert. Bei Patienten mit einer Betonung der Extremitätenmuskulatur wurde eine Verringerung der Lebensqualität in den Bereichen *Vitalität*, *emotionale Selbstwahrnehmung* und *mentaler Gesamtscore* festgestellt, bei Patienten mit okulärer Myasthenia gravis war die Lebensqualität in dieser Studie gar nicht verringert. Auch Leonardi et al. (2010) wiesen in ihrer Untersuchung auf eine signifikant schlechtere Lebensqualität bei Patienten mit bulbärer Symptomatik hin.

### 1.3.2 Fragestellungen und Arbeitshypothesen

Alle der soeben genannten Studien verwendeten krankheitsunspezifische Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität; in den meisten Fällen handelte es sich dabei um den SF-36 (Ware 1992). Seit 2008 gibt es jedoch zwei myastheniespezifische Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, den QoL-60-Fragebogen (Mullins et al., 2008) sowie dessen Kurzform QoL 15 (Burns, 2008). Eine Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis mit diesen krankheitsspezifischen Fragebögen erschien aus klinischer Sicht daher aus zwei Gründen besonders interessant: Zum einen sollte geprüft werden, ob die Lebensqualität unter Verwendung der krankheitsspezifischen Fragebögen in einem ähnlichen Maß beeinträchtigt war und ob zum anderen aus diesen Erkenntnissen möglicherweise therapeutische Konsequenzen abzuleiten sind.

In der vorliegenden Arbeit stand neben der Beschreibung der Patientenklientel hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika, der unterschiedlichen Krankheitsverläufe und -schweregrade sowie der individuellen Lebensqualität der Patienten auch die Identifikation möglicher Einflussfaktoren der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Vordergrund. Die Arbeit befasste sich zudem mit der Frage, ob Patienten mit unterschiedlichen Subtypen der Erkrankung auch unterschiedliche Einschränkungen in der myastheniespezifischen Lebensqualität haben. Es wurde untersucht, ob der Schweregrad der Erkrankung – hier im Gegensatz zu anderen Studien (Raggi 2010, Suzuki Y 2011, Utsugisawa 2014), nicht durch die MGFA-Klassifikation sondern durch den QMG-Muskeltest erhoben – einen unabhängigen Prädiktor für die Lebensqualität darstellte. Darüber hinaus wurde die Frage nach dem Verlauf der Lebensqualität über einen längeren Zeitraum

untersucht. Auch wurde analysiert, ob die potentiellen Einflussfaktoren der Lebensqualität gleich blieben und zu diesem Zweck eine Langzeitstudie über 6, 12 und 24 Monate durchgeführt.

Folgende Hypothesen wurden für die Untersuchung dieser Fragestellungen aufgestellt:

1. Es existiert ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Myasthenia gravis, gemessen mit dem QMG-Muskeltest, und der krankheitsspezifischen Lebensqualität der Patienten: Je schwerwiegender die Erkrankung, desto stärker die Einschränkung der Lebensqualität.
2. Es existiert ein Zusammenhang zwischen dem Subtyp der Myasthenia gravis und der Lebensqualität der Patienten: Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis zeigen eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität als Patienten mit einer rein okulären bzw. bulbären Muskelbeeinträchtigung.
3. Die Einflussfaktoren der krankheitsspezifischen Lebensqualität bleiben auch im Verlauf von 6, 12 und 24 Monaten stabil.

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Die Patienten für die vorliegende Studie wurden im Rahmen der Sprechstunde des Interdisziplinären Myastheniezentrums der Charité-Universitätsmedizin Berlin akquiriert, welches von der Deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG) zertifiziert ist. Im Myastheniezentrum werden aktuell rund ca. 670 Patienten mit Myasthenia gravis von fünf Ärzten und Ärztinnen behandelt. Die Patienten wurden im Anschluss an die reguläre Sprechstunde von den behandelnden Ärzten zu ihrer Bereitschaft befragt, an dieser Studie teilzunehmen. Sie wurden detailliert zu den Abläufen der Studie informiert und unterschrieben im Falle einer Teilnahme eine Einverständniserklärung. Die Studientermine wurden zusammen mit den regulären Sprechstundenterminen vergeben und so gelegt, dass die Patienten 6, 12 und 24 Monate nach dem Einschlusstermin gesehen wurden. Unplanmäßige Vorstellungen in der Sprechstunde im Rahmen einer akuten Verschlechterung der Erkrankung wurden nicht zur Erhebung von studienrelevanten Daten genutzt. Durch die Zusammenlegung von Sprechstunden- und Studienterminen kam es in einigen Fällen dazu, dass nicht alle Nachfolgetermine der Studie wahrgenommen werden konnten.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Daten sind Teil der „Myasthenie-Kohortenstudie“, einer Langzeitstudie des Interdisziplinären Myastheniezentrums der Charité. Sie begann am 9. März 2011 und wird aktuell noch fortgeführt. Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der Patienten 1 – 223 verwendet; die Rekrutierung dieser Patienten erfolgte vom 9. März 2011 bis zum 8. Mai 2013. Einschlusskriterien waren eine sicher diagnostizierte Myasthenia gravis, ein Alter  $\geq 18$  Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie die Einwilligungsfähigkeit und das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien waren ein aktueller Alkohol- oder Drogenabusus sowie eine fehlende Kommunikationsfähigkeit. Als Abbruchkriterien wurden gewertet: Nachträgliches Eintreten eines Ausschlusskriteriums, mangelnde Compliance, Auftreten zusätzlicher Erkrankungen, welche nach Ermessen des Studienarztes eine Analyse unmöglich machen, und die Rücknahme der Einverständniserklärung. Ein Patient zog im Laufe der Studie seine Einverständniserklärung zurück; alle studienbezogenen Daten dieses Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt erhoben wurden, wurden vernichtet und aus der Datenbank gelöscht. Somit wurden in der vorliegenden Studie 222 Patienten untersucht.

Die Zustimmung der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin zu der Studie wurde am 16.12.2010 erteilt.

## 2.2 Datenerhebung

Bei der Studie handelte es sich um eine gemischt prospektive und retrospektive Untersuchung. Dementsprechend wurden unter anderem Daten verwendet, die bereits zu Studienbeginn durch die Ärzte und Studienschwestern der Hochschulambulanz erhoben worden waren. Bei diesen Daten handelte es sich um Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstsymptomatik und Erstdiagnose der Erkrankung, Medikamenteneinnahme, vorliegende Thymuspathologien und Thymektomien sowie Antikörper-Status der Patienten. Die Daten wurden in einer eigens für die Sprechstunde des Myastheniezentrums programmierten Datenbank (MySQL-Datenbank, MySQL in der Version 5.1.57) gespeichert; sie waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht anonymisiert, da die Mitarbeiter der Hochschulambulanz im Rahmen der Sprechstunde auf diese Daten zugriffen und auch alle neu erhobenen studienbezogenen Daten zunächst in dieser Datenbank gesichert wurden.

Die Patienten wurden direkt nach Studieneinschluss sowie 6, 12 und 24 Monate danach für die Studie untersucht. Von den 222 eingeschlossenen Patienten wurden 108 nach 6 Monaten, 91 nach 12 Monaten und 23 Patienten nach 24 Monaten gesehen. Bei allen Studienterminen wurden sie gebeten, Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität (QoL 15 und QoL 60) sowie der Beeinträchtigung der Belange des täglichen Lebens (ADL) auszufüllen. Zur Erhebung der aktuellen muskulären Beeinträchtigung wurde der QMG-Muskeltest mit den Patienten durchgeführt. Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die erhobenen Daten zu den unterschiedlichen Studienzeitpunkten.

	Studien-Einschluss	6 Monate Follow Up	12 Monate Follow Up	24 Monate Follow Up
QMG	✓	✓	✓	✓
ADL	✓	✓	✓	✓
QoL 15	✓	✓	✓	✓
QoL 60	✓		✓	✓

**Abb. 1:** Übersicht über die durchgeführten Tests zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Studienvisite. Anmerkung: ✓ entsprechender Test bzw. Fragebogen erhoben.

Wie sich aus Abbildung 1 erkennen lässt, sollten nahezu alle Daten zu jedem Studienzeitpunkt erhoben werden. In den meisten Fällen gelang dies auch; aufgrund der in Kapitel 2.1 bereits beschriebenen Tatsache, dass einige Patienten nicht zu allen geplanten Studienterminen erscheinen konnten, wurden jedoch nicht von allen Patienten zu allen Zeitpunkten Daten erhoben. Die Patienten beantworteten den QoL-60-Fragebogen zum Einschluss, nach 12 sowie nach 24 Monaten; aus organisatorischen Gründen wurde er zum 6 Monate Follow Up nicht erhoben. Alle Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig und ohne Beisein der Untersucher ausgefüllt,

um eine eventuelle Verzerrung der Antworten, v.a. bei sensiblen Themen, wie z.B. der Frage nach der Zufriedenheit in der Partnerschaft, zu vermeiden. In wenigen Fällen mussten die Fragen dem Studienteilnehmer vorgelesen werden; dies geschah ausschließlich bei Patienten, die aufgrund ihrer okulären Symptomatik zum Untersuchungszeitpunkt nicht in der Lage waren, eigenständig zu lesen. Dabei wurde sichergestellt, dass die Studienteilnehmer in der Beantwortung der Fragen nicht durch den Mitarbeiter beeinflusst wurden.

Alle hier verwendeten Fragebögen lagen zu Beginn der Studie ausschließlich in englischer Sprache vor. Der QoL-60-, der QoL-15- sowie der ADL-Fragebogen wurden zunächst ins Deutsche übersetzt. Anschließend wurden die Fragebögen von einer anderen Person zurück ins Englische übersetzt und beide Fassungen miteinander auf inhaltliche Übereinstimmung überprüft. Nach der Rückübersetzung ins Englische war der Fragebogen praktisch identisch mit der Originalversion.

### **2.2.1 Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität**

Zur Erhebung der individuellen Lebensqualität wurde ein Fragebogen verwendet, der speziell zur Untersuchung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis entwickelt wurde: der QoL-60-Fragebogen (MG-QoL 60 in der Originalliteratur: Mullins 2008). Der QoL 60 ist ein Fragebogen mit 60 einzelnen Fragen, die in sieben Gruppen unterteilt sind und sowohl psychische als auch psychosoziale Aspekte der Lebensqualität untersuchen (Mobilität, Symptome, psychisches Wohlbefinden, generelle Zufriedenheit, Denken und Ermüdung, familiäres und soziales Wohlbefinden sowie zusätzliche Belange). Er weist eine hohe Konstruktvalidität auf (Mullins 2008). Die Patienten sollten die Fragen in Hinblick auf ihre Lebensqualität in den vergangenen vier Wochen beziehen und verschiedene Aussagen auf einer Ordinalskala von 0 („trifft gar nicht zu“) bis 4 („trifft sehr zu“) bewerten. Da in diesem Fragebogen sowohl positiv als auch negativ konnotierte Aussagen gemacht werden (z.B. „Im Moment bin ich mit meiner Lebensqualität zufrieden.“ und „Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit.“), konnte der Gesamtwert des QoL 60 nicht ohne weiteres herangezogen werden, um die Lebensqualität zu bestimmen. Um dies zu ermöglichen, wurde der Wert der positiv konnotierten Fragen umgewandelt: So wurden z.B. 0 Punkte als 4 Punkte gewertet und 1 Punkt als 3 Punkte<sup>5</sup>. Auf diese Weise konnte ein Gesamtwert des QoL-60-Fragebogens errechnet werden,

---

<sup>5</sup> 4 Punkte → 0 Punkte, 3 Punkte → 1 Punkt, 2 Punkte blieben 2 Punkte, 1 Punkt → 3 Punkte, 0 Punkte → 4 Punkte. Es wurden folgende Fragen auf diese Art umgewandelt: 17, 20, 29, 30, 32, 34, 35, 41, 42, 43, 48, 51, 52, 53, 54, 59.

dessen theoretisches Minimum bei 0 und Maximum bei 240 Punkten lag. Je höher der Gesamtwert des QoL 60 lag, desto schwerer war die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Der Fragebogen wurde in der deutschen Übersetzung (vgl. Kap. 2.2) des Originals verwendet. Abbildung 2 zeigt den QoL-60-Fragebogen:

### Fragebogen zur Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis

Bitte geben Sie an, wie sehr jede einzelne der Angaben in den letzten 4 Wochen auf Sie zugetroffen hat. Bitte wählen Sie jeweils nur eine Antwortmöglichkeit.

	Gar nicht	Ein wenig	Etwas	Ziemlich	Sehr
Mobilität					
1. Aufgrund meines Gesundheitszustandes habe ich Schwierigkeiten, die Bedürfnisse meiner Familie zu erfüllen.	0	1	2	3	4
2. Meine beruflichen Fähigkeiten und/oder meine berufliche Situation werden durch meinen Gesundheitszustand negativ beeinflusst.	0	1	2	3	4
3. Ich habe Schwierigkeiten zu gehen.	0	1	2	3	4
4. Ich muss meine sozialen Aktivitäten aufgrund meines Gesundheitszustandes einschränken.	0	1	2	3	4
5. Ich habe Schwierigkeiten, mich an öffentlichen Plätzen aufzuhalten.	0	1	2	3	4
6. Ich muss mir Gedanken/Pläne bezüglich meines Zustandes machen.	0	1	2	3	4
7. Ich habe Schwierigkeiten Auto zu fahren.	0	1	2	3	4
8. Ich habe Schwierigkeiten bei der Durchführung meiner eigenen Körperpflege.	0	1	2	3	4
9. Ich bin gezwungen, Zeit im Bett zu verbringen.	0	1	2	3	4
Symptome					
10. Ich habe Schwierigkeiten zu sprechen.	0	1	2	3	4
11. Ich fühle mich überall schwach.	0	1	2	3	4
12. Ich habe Schlafprobleme.	0	1	2	3	4
13. Ich fühle mich müde und/oder erschöpft.	0	1	2	3	4
14. Ich habe aufgrund meines Zustandes Probleme beim Sehen.	0	1	2	3	4
15. Ich leide unter Muskelkrämpfen.	0	1	2	3	4
16. Ich habe Schwierigkeiten beim Essen.	0	1	2	3	4
17. Meine Arme und Beine sind kräftig.	0	1	2	3	4
Psychisches Wohlbefinden					
18. Ich fühle mich traurig.	0	1	2	3	4
19. Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit.	0	1	2	3	4
20. Ich kann das Leben genießen.	0	1	2	3	4
21. Ich fühle mich in meinem Zustand gefangen.	0	1	2	3	4
22. Ich bin aufgrund meines Zustandes deprimiert.	0	1	2	3	4
23. Ich fühle mich nutzlos.	0	1	2	3	4
24. Ich fühle mich durch meinen Zustand überwältigt.	0	1	2	3	4
25. Ich bin besorgt über meine äußere Erscheinung.	0	1	2	3	4
26. Ich fühle mich beschämt, wenn sich meine Symptome zeigen.	0	1	2	3	4
27. Ich fühle mich nervös/reizbar.	0	1	2	3	4
28. Ich fühle mich motiviert, Dinge zu tun.	0	1	2	3	4

	Gar nicht	Ein wenig	Etwas	Ziemlich	Sehr
<b>Generelle Zufriedenheit</b>					
29. Meine Arbeit (einschließlich Hausarbeit) ist erfüllend.	0	1	2	3	4
30. Ich habe meine Krankheit akzeptiert.	0	1	2	3	4
31. Mein Gesundheitszustand hindert mich daran, Hobbies und Freizeitaktivitäten zu genießen, die für mich wichtig sind.	0	1	2	3	4
32. Im Moment bin ich mit meiner Lebensqualität zufrieden.	0	1	2	3	4
33. Ich bin frustriert über meinen Zustand.	0	1	2	3	4
34. Ich fühle einen Sinn in meinem Leben.	0	1	2	3	4
35. Ich habe gelernt, meine Kräfte einzuteilen und Prioritäten so zu setzen, dass ich die Dinge tun kann, die für mich wichtig sind.	0	1	2	3	4
<b>Denken und Ermüdung</b>					
36. Ich habe einen Mangel an Energie.	0	1	2	3	4
37. Ich habe Schwierigkeiten, Dinge zu beginnen, weil ich müde bin.	0	1	2	3	4
38. Ich habe Schwierigkeiten, Dinge zu beenden, weil ich müde bin.	0	1	2	3	4
39. Ich muss während des Tages ein oder mehrere Pausen einlegen.	0	1	2	3	4
<b>Familiäres und soziales Wohlbefinden</b>					
40. Ich fühle mich von meinen Freunden distanziert.	0	1	2	3	4
41. Ich bekomme emotionale Unterstützung von meiner Familie.	0	1	2	3	4
42. Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden und Nachbarn.	0	1	2	3	4
43. Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert.	0	1	2	3	4
44. Die Kommunikation in der Familie über meine Krankheit ist schlecht.	0	1	2	3	4
45. Meine Familie hat Schwierigkeiten zu verstehen, wenn mein Zustand sich verschlechtert.	0	1	2	3	4
46. Ich fühle mich ausgeschlossen von Dingen.	0	1	2	3	4
47. Fremde meiden mich, weil ich anders aussehe.	0	1	2	3	4
48. Ich habe jemanden, um über meine Krankheit zu reden, wenn ich möchte.	0	1	2	3	4
<b>Zusätzliche Belange</b>					
49. Ich bin besorgt Hilfe zu erhalten, wenn ich eine medizinische Krise habe.	0	1	2	3	4
50. Ich bin durch Nebenwirkungen der Medikation belastet.	0	1	2	3	4
51. Ich fühle mich meinem Partner oder einer Person, die mich unterstützt, nahe.	0	1	2	3	4
52. Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.	0	1	2	3	4
53. Mein Arzt steht zur Verfügung, um meine Fragen zu beantworten.	0	1	2	3	4
54. Ich bin stolz darauf, wie ich meine Krankheit bewältige.	0	1	2	3	4
55. Ich befürchte, dass sich mein Zustand verschlechtert.	0	1	2	3	4
56. Ich habe Sorge, dass ich meinen Job verliere.	0	1	2	3	4
57. Ich verschwende zu viel Zeit, Geld und Energie mit Arztbesuchen, die nicht bewirken, dass ich mich besser fühle.	0	1	2	3	4
58. Ich mache mir Sorgen über die Kosten meiner Medikamente.	0	1	2	3	4
59. Ich weiß viel über meinen Zustand.	0	1	2	3	4
60. Termintage und Zeiten sind für mich wichtig, da ich so weit fahre für die Klinikbesuche.	0	1	2	3	4

Abb. 2: QoL-60-Fragebogen in der deutschen Übersetzung (vgl. Kap. 2.2); Original: Mullins 2008.

Die Kurzform des QoL 60, der QoL-15-Fragebogen (MG-QoL 15 in der Originalliteratur: Burns 2008) wurde zu jedem Studientermin von den Patienten ausgefüllt. Sie bewerteten dabei 15 Fragen zu ihrer Lebensqualität der vergangenen vier Wochen, ebenfalls auf einer Ordinalskala von 0 („trifft gar nicht zu“) bis 4 („trifft sehr zu“). Im Gegensatz zum QoL 60 sind in diesem Fragebogen ausschließlich negativ konnotierte Aussagen enthalten; die Punkte konnten also ohne weitere Umrechnungen zu einem Gesamtwert addiert werden. Auch bei diesem Fragebogen bedeutete ein höherer Wert eine insgesamt schlechtere Lebensqualität. Das theoretische Minimum lag bei diesem Fragebogen bei 0 Punkten, das theoretische Maximum bei 60 Punkten. Abbildung 3 zeigt den QoL-15-Fragebogen:

### Kurzfragebogen zur Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis

Bitte geben Sie an, wie sehr jede einzelne der Angaben **in den letzten 4 Wochen** auf Sie zugetroffen hat. Bitte wählen Sie jeweils nur eine Antwortmöglichkeit.

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

**Abb. 3:** QoL-15-Fragebogen, den die Patienten zu jedem Studientermin ausfüllten. Deutsche Übersetzung (vgl. Kap. 2.2); Originalliteratur: Burns et al., 2008.

## 2.2.2 Fragebogen zur Untersuchung der Beeinträchtigung des täglichen Lebens

Zur Erhebung der Beeinträchtigung des täglichen Lebens wurde der ADL-Fragebogen (Activity of Daily Living) verwendet (Wolfe 1999). Der Fragebogen untersucht die Beeinträchtigungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens, die bei Myasthenia gravis vermehrt auftreten können, wie z.B. Beeinträchtigungen des Sprechens, Kauens oder Atmens. Die Patienten sollten dabei auf einer Ordinalskala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (starke Beeinträchtigung) einschätzen, wie sehr sie in den entsprechenden Bereichen in den letzten vier Wochen betroffen waren. Theoretisch konnte der Gesamtwert zwischen 0 und 24 Punkten liegen; je höher er war, desto stärker war die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Patienten beantworteten den Fragebogen zu jeder Studienvisite. Abbildung 4 zeigt den ADL-Fragebogen in der deutschen Übersetzung (vgl. Kap. 2.2), wie er in der Studie verwendet wurde:

### Fragebogen zu Aktivitäten des alltäglichen Lebens bei Myasthenia gravis

Bitte geben Sie an, wie sehr jede einzelne der Angaben **in den letzten 4 Wochen** auf Sie zugefallen hat. Bitte wählen Sie jeweils nur eine Antwortmöglichkeit.

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

**Abb. 4:** ADL-Fragebogen in der deutschen Übersetzung, den die Patienten zu jeder Studienvisite ausfüllten. Je höher der Gesamtwert, desto stärker die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens. Original: Wolfe 1999.

## 2.2.3 QMG-Muskeltest zur Untersuchung der Muskelkraft

Zur Untersuchung der Muskelkraft der Patienten wurde zu jeder Studienvisite der QMG-Muskeltest (Besinger 1983, später modifiziert durch Tindall et al. 1987 und 1993 sowie Barohn et

al. 1998, vgl. Abb. 5) mit jedem Patienten durchgeführt. Der QMG-Muskeltest lag ausschließlich in englischer Sprache vor.

### QMG-Test

Test item	None	Mild	moderate	Severe	Punkte
Grade	0	1	2	3	
Ptosis (upward gaze), sec	61	11-60	1-10	Spontaneous	
Diplopia (lateral gaze), R or L, sec	61	11-60	1-10	Spontaneous	
Eyelid closure	Normal	Complete, some resistance	Complete, no resistance	Incomplete	
Dysarthria with counting 1-50	None	30-49	10-29	9 or less	
Swallowing 4 oz water	Normal	Mild cough, throat clearing	Severe cough/choking	Unable	
Vital capacity, % predicted man/woman	≥ 80 >4l/>3l	65-79 >2,5-4l/>2-3l	50-64 >1,5-2,5l/>1,2-2l	< 50 <1,5l/<1,2l	
Right arm held outstretched at 90 deg, sec	240	90-239	10-89	0-9	
Left arm held outstretched at 90 deg, sec	240	90-239	10-89	0-9	
Right hand grip, kgW man/woman	≥ 45/30	15-44/10-29	5-4/5-9	0-4/0-4	
Left hand grip, kgW, man/woman	≥ 35/25	15-34/10-24	5-4/5-9	0-4/0-4	
Head lift 45 deg supine, sec	120	30-119	1-29	0	
Right leg held outstretched at 45 deg supine, sec	100	31-99	1-30	0	
Left leg held outstretched at 45 deg supine, sec	100	31-99	1-30	0	

### Punkte Gesamt:

**Abb. 5:** QMG-Muskeltest zur Erhebung der Muskelbeeinträchtigung bei Patienten mit Myasthenia gravis. Untersucht wurden spontanes Vorhandensein bzw. Provozierbarkeit von Ptosis bei Blick nach oben sowie Doppelbildern bei Blick zur Seite. Ebenso wurde die Muskelkraft in den Armen (*right/left arm held outstretched at 90 deg*), den Händen (*right/left hand grip, kgW*), der Nackenmuskulatur (*head lift 45 deg supine*), der Beine (*right/left leg held outstretched at 45 deg supine*) sowie der mimischen Muskulatur (*eyelid closure*) beurteilt. Vorhandene bzw. provozierbare Dysarthrie wurden untersucht (*dysarthria with counting 1-50*), auch die Vitalkapazität und die Fähigkeit der Patienten, zu schlucken (*swallowing 4 oz water*). Fassung nach Tindall 1992.

Der QMG-Muskeltest beinhaltet zwölf Muskelprüfungen und die Messung der Vitalkapazität, welche je nach Ergebnis von den Untersuchern auf einer Ordinalskala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (schwere Beeinträchtigung) bewertet wurden. So wurden die Patienten z.B. gebeten, die Arme ausgestreckt vor ihrem Körper zu halten und diese Position so lange nicht zu verändern, wie es ihnen möglich war, jedoch maximal vier Minuten. Auch die Provozierbarkeit bzw. das spontane Vorhandensein von Doppelbildern, Ptosis und Dysarthrie war mit dem Test erfassbar, ebenso die Fähigkeit zu schlucken sowie die Muskelkraft der Hände, Beine, des Nackens und der mimischen Muskulatur. Bei der Untersuchung der Handkraft sowie der Vitalkapazität wurden unterschiedliche Soll-Werte für Männer und Frauen verwendet.

Die Untersuchung der Vitalkapazität erfolgte mit dem Taschenspirometer nach Buhl der Firma Riester; die Untersuchung der Handkraft mit einem Vigorimeter (Martin Vigorimeter von KLS Martin Goup). Das theoretische Minimum im QMG-Muskeltest liegt bei 0 Punkten, das theoretische Maximum bei 39 Punkten. Je höher der Gesamtwert lag, desto höher war der Schweregrad der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt.

Der QMG-Muskeltest wurde darüber hinaus auch herangezogen, um zu untersuchen, *welche* Muskelgruppen von der Erkrankung betroffen waren. Jeder Patient bzw. jede Patientin wurde entsprechend der individuellen Untersuchungsergebnisse in eine der vier folgenden Gruppen eingeteilt (MG-Gruppe):

1. Nur okuläre Muskulatur betroffen (OMG): Es wurden ausschließlich Einschränkungen in den Kategorien *Diplopia [deutsch: Doppelbilder]* und *Ptosis [deutsch: Herabhängen des oberen Augenlids]* festgestellt.
2. Nur Extremitäten- und Rumpfmuskulatur betroffen (ERM): Die muskulären Beeinträchtigungen waren nur in der Hand-, Arm-, Bein-, und Rumpfmuskulatur zu erkennen (*Right/left arm held outstretched at 90 deg [deutsch: rechter/linker Arm ausgestreckt bei 90°]*; *Right/left hand grip, kgW [deutsch: rechter/linker Handschluss in kgW]*; *Head lift 45 deg supine [deutsch: Kopfhebung 45°, in Rückenlage]*; *Right/left leg held outstretched at 45 deg supine [deutsch: rechtes/linkes Bein ausgestreckt in 45°, in Rückenlage]*).
3. Nur bulbäre Muskulatur betroffen (BMG): Die Patienten zeigten Einschränkungen ausschließlich in den Kategorien *Dysarthria [deutsch: Dysarthrie, verwaschene Sprache]*, *Swallowing 4 oz water [deutsch: Schlucken von ca. 115ml Wasser]*, *Eyelid Closure [deutsch: Lidschluss]* sowie *Vital capacity, % predicted [deutsch: Vitalkapazität, % des Sollwertes]*.
4. Generalisierte Myasthenia gravis (GMG): Patienten zeigten Einschränkungen in mehr als einer der oben genannten Kategorien.

Auf diese Art wurde jeder Patient einer Subgruppe der Erkrankung zugeteilt. Die übliche klinische Differenzierung wurde, wie schon in Kapitel 1.1.2.2 beschrieben, aus thematischen Gründen in dieser Arbeit vertieft, sodass der Vergleich der Patienten mit unterschiedlichen Subtypen der Erkrankung möglich war.

### 2.3 Datenspeicherung und Datenübertragung

Die Daten wurden in der Myasthenia-gravis-Datenbank unter dem Namen und Geburtsdatum des entsprechenden Patienten bzw. der entsprechenden Patientin gespeichert. Die Datenbank war passwortgesichert und konnte ausschließlich von Mitarbeitern des Myastheniezentrums eingesehen werden. Alle erhobenen Daten wurden mit dem Datum der jeweiligen Studienvisite gespeichert. Bei den Fragebögen zur Lebensqualität (QoL 15 und QoL 60) und zu Belangen des täglichen Lebens (ADL) sowie beim QMG- Muskeltest wurden neben den Gesamtwerten auch die einzelnen Punktwerte jeder Frage bzw. jeder Muskelgruppe gesichert.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden die Patienten mit einer fortlaufenden Patienten-ID versehen und die Verknüpfung zwischen realem Namen und Pat.ID in einer – ebenfalls passwortgesicherten – Excel-Tabelle gespeichert.

Zur Auswertung der Studiendaten wurden die patientenbezogenen Daten nach Excel (Microsoft® Office Excel 2003) exportiert und dort ausschließlich unter der entsprechenden Patienten-ID gespeichert. Ab diesem Zeitpunkt waren die Daten somit anonymisiert. Diese Excel-Daten wurden in einem nächsten Schritt in SPSS (IBM® SPSS® Statistics in der Version 22) übertragen und anschließend ausgewertet. In Vorbereitung für das gemischte Regressionsmodell (vgl. Kap. 3.9) wurden die Daten in Excel umsortiert: Jede Patienten-ID erhielt zu jeder Studienvisite (Index 1-4<sup>6</sup>) eine eigene Zeile, sodass eine Excel-Tabelle entstand, die grundlegend wie folgt aussah:

Pat.ID	Index	Datum Studienvisite	Jahr Erstdiagnose	Jahr Erstsymptomatik	Jahre seit Erstdiagnose	...
1	1	09.03.2011	2006			5
1	3	22.02.2012	2006		2006	6
2	1	09.03.2011	1981	1981		30
2	2	28.09.2011	1981	1981		30
2	3	26.09.2012	1981	1981		31
3	1	09.03.2011	1981	1980		30
3	2	14.09.2011	1981	1980		30
3	3	28.03.2012	1981	1980		31
4	1	14.03.2011	2010	2010		1
4	2	05.12.2011	2010	2010		1

**Abb. 6:** Exemplarische Darstellung der Excel-Tabelle, die als Grundlage für das gemischte Regressionsmodell (Kap. 3.9) genutzt wurde: Pro Untersuchungszeitpunkt (Index) und Patient (Pat.ID) wurde jeweils eine Zeile verwendet. Anmerkung: ...: weitere Daten, die hier nicht dargestellt wurden.

Anschließend wurden auch diese Daten in SPSS übertragen.

<sup>6</sup> Index: 1: Studieneinschluss, 2: 6 Monate Follow Up, 3: 12 Monate Follow Up, 4: 24 Monate Follow Up

## 2.4 Datenauswertung

Die Datenauswertung wurde mit SPSS durchgeführt. Die Daten waren dabei anonymisiert. Zunächst wurden die Daten zum Studieneinschluss im Sinne einer Querschnittstudie analysiert. Es wurden Häufigkeiten in Prozent, Mittelwerte und Standardabweichungen (SD: standard deviation) und bei nicht normalverteilten Daten Mediane sowie die 1. und 3. Quartale berechnet. Zur Signifikanz-Berechnung bei unterschiedlichen Häufigkeiten kam es zur Anwendung des Chi-Quadrat-Tests sowie – bei sehr kleinen Zahlen – des Exakten Tests nach Fisher. Zur Signifikanz-Berechnung beim Vergleich von Mittelwerten wurden die Einfaktorielle ANOVA (Analysis of Variance; bei normalverteilten Daten) und der Kruskal-Wallis-Test (bei nicht-normalverteilten Daten) verwendet. Zum Vergleich von Signifikanzen innerhalb einer Gruppe, bei der ein signifikanter Unterschied erkennbar war, wurden der LSD-Posthoc-Test (bei Normalverteilung) bzw. der Mann-Whitney-U-Test (bei Nicht-Normalverteilung) genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ( $p < 0,05$ ), 1% ( $p < 0,01$ ) und 0,1% ( $p < 0,001$ ) festgelegt. Korrelationen wurden mit der Pearson-Korrelation berechnet. Die lineare Regression wurde ebenfalls mit SPSS durchgeführt; dabei wurden die Aspekte „Geschlecht“ und „Alter bei Studienteilnahme“ so fixiert, dass sie in der Regression blieben und eine Aussage über den Einfluss dieser Faktoren möglich war. Darüber hinaus wurden alle Faktoren in die jeweilige Regressionsanalyse eingeschlossen, die in der univariaten Analyse signifikant waren ( $p < 0,05$ ).

Zur Untersuchung des Langzeitverlaufs der Lebensqualität wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen des QoL 15 zu den jeweiligen Studienterminen gebildet. Zur Identifikation entscheidender Einflussfaktoren auf die Lebensqualität im Verlauf der Studie wurde ein gemischtes Regressionsmodell erstellt, ebenfalls mit SPSS. In das gemischte Regressionsmodell gingen alle Faktoren ein, die in der linearen Regressionsanalyse statistisch signifikant waren ( $p < 0,05$ ); die Aspekte „Geschlecht“, „Alter bei Studienteilnahme“ und „Index“ (Zeitpunkt im Verlauf der Studie) wurden fixiert, sodass sie in der Analyse blieben. Die Berechnung der  $r^2$ -Werte (marginales und konditionales  $r^2$ ) wurde von Frau Dr. phil. Grittner vom Institut für Biometrie und Epidemiologie der Charité durchgeführt.

Die im Ergebnisteil gezeigten Grafiken wurden mit GraphPad Prism<sup>®</sup> (Version 6.0) erstellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Mittelgradige Beeinträchtigung der Lebensqualität, leichte bis mäßige Krankheitsschwere in der Gesamtpopulation

In der Studie wurden insgesamt 222 Patienten mit Myasthenia gravis über einen Zeitraum von 26 Monaten untersucht, von denen 55,4% Frauen und 44,6% Männer waren. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das durchschnittliche Alter bei Studienteilnahme und Erkrankung sowie über den Zeitraum von der Erstsymptomatik bzw. Erstdiagnose bis zur Studienteilnahme.

	N	MW (SD)	Minimum – Maximum	Median (1., 3. Quartil)
<b>Alter bei Studienteilnahme</b>	222	57,9 (16,7)	21-87	60,5 ( 44,75; 72,00)
<b>Alter bei Erstsymptomatik</b>	186	48,5 (20,3)	0-84	52,00 (31,00; 66,25)
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	214	49,8 (19,3)	7-85	53,00 (34,00; 67,00)
<b>Jahre seit Erstsymptomatik</b>	221	9,9 (10,9)	0-53	6,00 (2,00; 15,00)
<b>Jahre seit Erstdiagnose</b>	214	8,2 (9,6)	0-53	5,00 (1,00; 12,25)

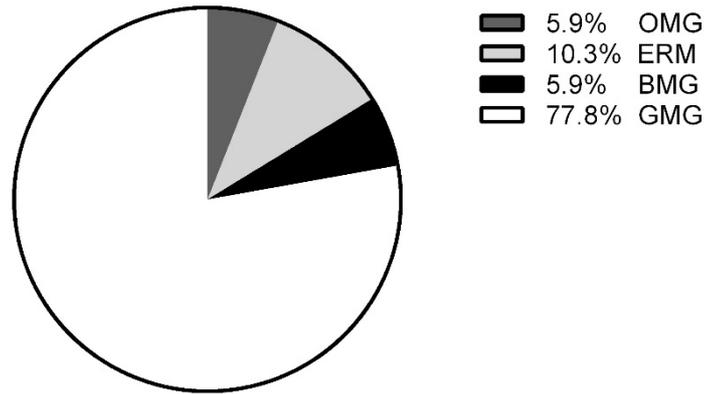
**Tabelle 1:** Übersicht über das durchschnittliche Alter bei Erstsymptomatik und Erstdiagnose sowie den Zeitraum seit Erstsymptomatik bzw. Erstdiagnose der Erkrankung.

Nach der aktuellen Lebensqualität befragt, gaben die Patienten durchschnittlich eine geringe bis mittelgradige Einschränkung ihrer Lebensqualität an; ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der Erhebung des ADL-Fragebogens (Tab. 2). Im QMG-Muskeltest zeigte sich durchschnittlich ein geringer bis mittlerer Schweregrad der Erkrankung (Tab. 2).

	N	MW (SD)	Minimum – Maximum <sup>†</sup>	Median (1. und 3. Quartil)
<b>QoL 15 Gesamtwert</b>	222	15,6 (12,1)	0-54 [0-60]	13,50 (5,0; 24,0)
<b>QoL 60 Gesamtwert</b>	131	60,7 (36,7)	3-154 [0-240]	50,0 (32,0; 90,0)
<b>ADL Gesamtwert</b>	215	4,5 (3,3)	0-16 [0-24]	4,0 (2,0; 6,0)
<b>QMG Gesamtwert</b>	217	7,1 (5,5)	0-27 [0-39]	6,0 (2,0; 10,0)

**Tab. 2:** Übersicht über die durchschnittlichen Ergebnisse bei den Tests zur Lebensqualität (QoL 15 und QoL 60), zur Einschränkung des täglichen Lebens (ADL) und zur Beeinträchtigung der Muskulatur durch die Erkrankung (QMG). Anmerkung: <sup>†</sup> in Klammern sind die theoretischen Minima und Maxima der jeweiligen Tests dargestellt.

Die Patienten wurden entsprechend ihrer individuellen Ergebnisse im QMG-Muskeltest nochmals in vier Subkategorien eingeteilt. Hierbei fiel auf, dass der Großteil der Studienteilnehmer von einer generalisierten Myasthenia gravis betroffen war, dass also Extremitäten- und Rumpfmuskulatur genauso wie okuläre und/oder bulbäre Muskulatur beeinträchtigt waren. Die restlichen Patienten zeigten ausschließlich Beeinträchtigungen in der okulären oder bulbären Muskulatur (OMG/BMG) bzw. in der Extremitäten- oder Rumpfmuskulatur (ERM; vgl. Abb.7).



**Abb. 7:** Übersicht über beeinträchtigte Muskelgruppen im QMG-Muskeltest (MG-Gruppen): 144 Patienten hatten eine generalisierte Verlaufsform der Erkrankung (77,8%, *GMG*). Jeweils 11 Patienten (5,9%) hatten eine rein okuläre bzw. rein bulbäre Muskelbeteiligung (*OMG* bzw. *BMG*). Bei 19 Patienten (10,3%) waren ausschließlich Extremitäten- und Rumpfmuskulatur betroffen (*ERM*). Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der hier untersuchten Patienten (n = 185).

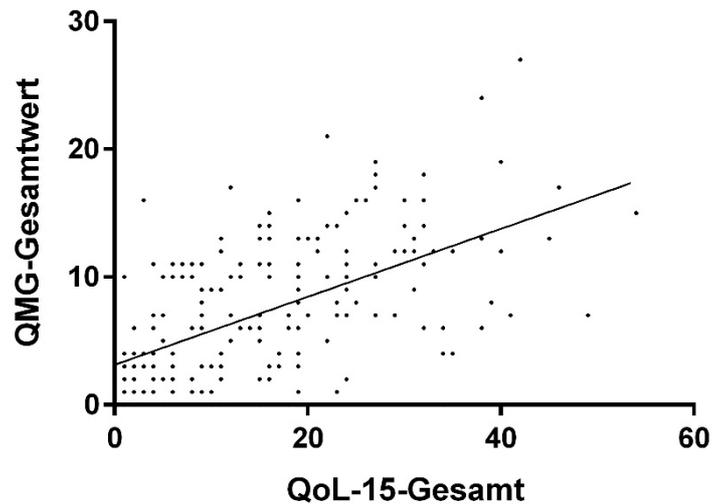
Zum Vergleich der Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität wurden sie je nach ihren Ergebnissen im QoL-15-Fragebogen in 5 Gruppen eingeteilt<sup>7</sup>. Es zeigte sich, dass eine große Mehrheit der Patienten angab, kaum eine oder nur eine leichte Einschränkung ihrer Lebensqualität zu haben (QoL-Gruppen 2 und 3: 80,1%). Ein ähnliches Bild ergab sich in der Betrachtung des ADL-Fragebogens. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Antworten zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens in Gruppen eingeteilt<sup>8</sup>: 21 Patienten gaben keine Beeinträchtigung an (ADL-Gruppe 1, 9,8%), 145 Patienten eine leichte (ADL-Gruppe 2, 67,4%), 45 Patienten eine mittelgradige (ADL-Gruppe 3, 20,9%) und lediglich 4 Patienten eine schwere Beeinträchtigung der Belange des täglichen Lebens (ADL-Gruppe 4, 1,9%). Interessanterweise wurde die höchste Gruppe (ADL-Gruppe 5, sehr schwere Beeinträchtigung) gar nicht erreicht.

### 3.2 Signifikante Korrelation zwischen Schweregrad und Lebensqualität

Es bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der Lebensqualität sowie den Belangen des Alltags. So korrelierte der Schweregrad der Erkrankung signifikant mit der Lebensqualität (vgl. Abb. 8 und Tab. 3).

<sup>7</sup> Einteilung der QoL-15-Gruppen: Gruppe 1: 0 Punkte = keine Beeinträchtigung. Gruppe 2: 1-15 Punkte = kaum Beeinträchtigung. Gruppe 3: 16-30 Punkte = leichte Beeinträchtigung. Gruppe 4: 31-45 Punkte = mittelgradige Beeinträchtigung. Gruppe 5: 46-60 Punkte = schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität.

<sup>8</sup> Einteilung der ADL-Gruppen: Gruppe 1: 0 Punkte = keine Beeinträchtigung. Gruppe 2: 1-6 Punkte = leichte Beeinträchtigung. Gruppe 3: 7-12 Punkte = mittelgradige Beeinträchtigung. Gruppe 4: 13-18 Punkte = schwere Beeinträchtigung. Gruppe 5: 19-24 Punkte = sehr schwere Beeinträchtigung der Belange des täglichen Lebens.



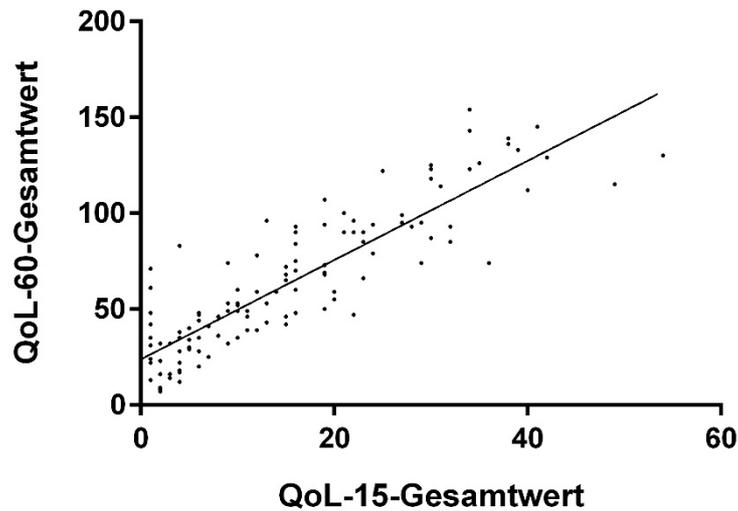
**Abb. 8:** Signifikante Korrelation zwischen der Lebensqualität (QoL 15) und der Krankheitsschwere (QMG);  $r = 0,582$  ( $p < 0,001$ ).

Darüber hinaus bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Belangen des täglichen Lebens und dem Schweregrad der Myasthenia gravis sowie der Lebensqualität (vgl. Tab 3). Das Alter bei Studienteilnahme und die Lebensqualität korrelierten ebenfalls signifikant; dabei schienen die Patienten eine umso geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität aufzuweisen, je älter sie waren; ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Studienteilnahme und der Krankheitsschwere sowie den Belangen des Alltags war dagegen nicht erkennbar (vgl. Tab. 3).

	QoL 15	ADL	QMG	Alter bei Studienteiln.
QoL 15	—————	0,661 ( $p < 0,001^{***}$ )	0,582 ( $p < 0,001^{***}$ )	-0,143 ( $p = 0,033^*$ )
ADL	0,661 ( $p < 0,001^{***}$ )	—————	0,715 ( $p < 0,001^{***}$ )	-0,062 ( $p = 0,365$ )
QMG	0,582 ( $p < 0,001^{***}$ )	0,715 ( $p < 0,001^{***}$ )	—————	0,033 ( $p = 0,624$ )
Alter	-0,143 ( $p = 0,033^*$ )	-0,062 ( $p = 0,365$ )	0,022 ( $p = 0,756$ )	—————
QoL 60	0,883 ( $p < 0,001^{***}$ )	0,654 ( $p < 0,001^{***}$ )	0,582 ( $p < 0,001^{***}$ )	-0,099 ( $p = 0,261$ )

**Tab. 3:** Korrelationen der Lebensqualität-Fragebögen (QoL 15, QoL 60 und ADL), der Krankheitsschwere (QMG) und des Alters bei Studienteilnahme. Anmerkung: Angegeben ist der Korrelationskoeffizient  $r$  sowie der Signifikanzwert  $p$ ;  $*** p < 0,001$ ;  $* p < 0,05$ .

Der QoL-60-Fragebogen korrelierte signifikant mit seiner Kurzversion, dem QoL 15 (vgl. Abb. 9), ebenso mit dem QMG-Test und dem ADL-Fragebogen (Tab. 3).

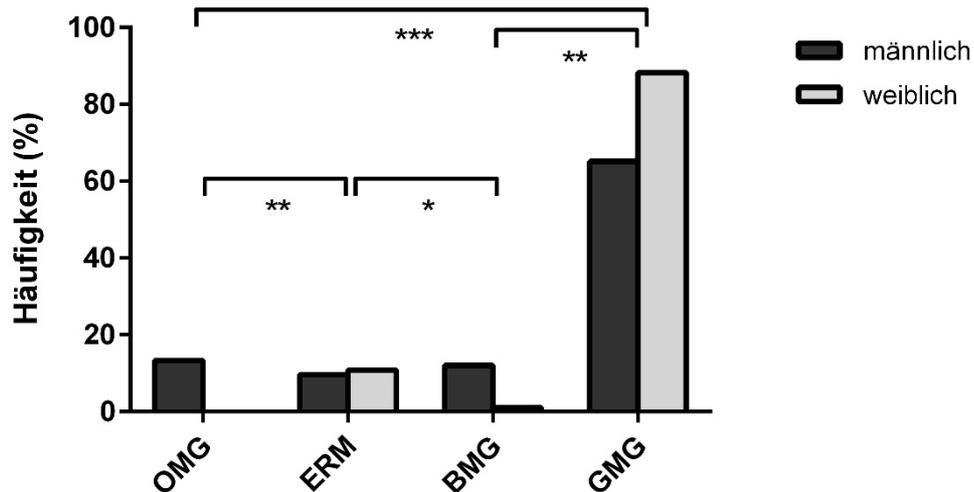


**Abb. 9:** Signifikante Korrelation zw. QoL 60 und QoL 15;  $r = 0,883$  ( $p < 0,001$ ).

### 3.3 Frauen stärker betroffen in Krankheitsschwere und Lebensqualität

In der untersuchten Studienpopulation gab es annähernd ähnlich viele männliche wie weibliche Patienten (vgl. Kap. 3.1). Patientinnen waren im Durchschnitt bei Studienteilnahme 8 Jahre jünger als männliche Patienten (Tab. 4). Bei Erstsymptomatik sowie Erstdiagnose der Erkrankung waren die Patientinnen ebenfalls signifikant jünger; Frauen waren bei Studienteilnahme durchschnittlich bereits ca. 5 Jahre länger erkrankt (Tab. 4).

Neben diesen Altersunterschieden zeigten sich in der univariaten Analyse deutliche Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung, in der Einschränkung des täglichen Lebens und in der Lebensqualität. So waren Frauen im Durchschnitt deutlich schwerer betroffen von der Myasthenia gravis: Im QMG-Test erreichten sie im Schnitt einen Wert von 9,2 Punkten und hatten somit eine signifikant stärker ausgeprägte Muskelschwäche als die männlichen Patienten, die durchschnittlich 4,8 Punkte erreichten (Tab. 4). Der Großteil der Patientinnen hatte eine generalisierte Myasthenia gravis; keine der Patientinnen hatte eine rein okuläre Form der Erkrankung. Unter den männlichen Patienten hingegen hatten 13,3% eine rein okuläre Myasthenia gravis und knapp zwei Drittel eine generalisierte Myasthenia gravis (vgl. Abb. 10).



**Abb. 10:** Signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis-Test) in der muskulären Beeinträchtigung bei weiblichen und männlichen Patienten im QMG-Test.

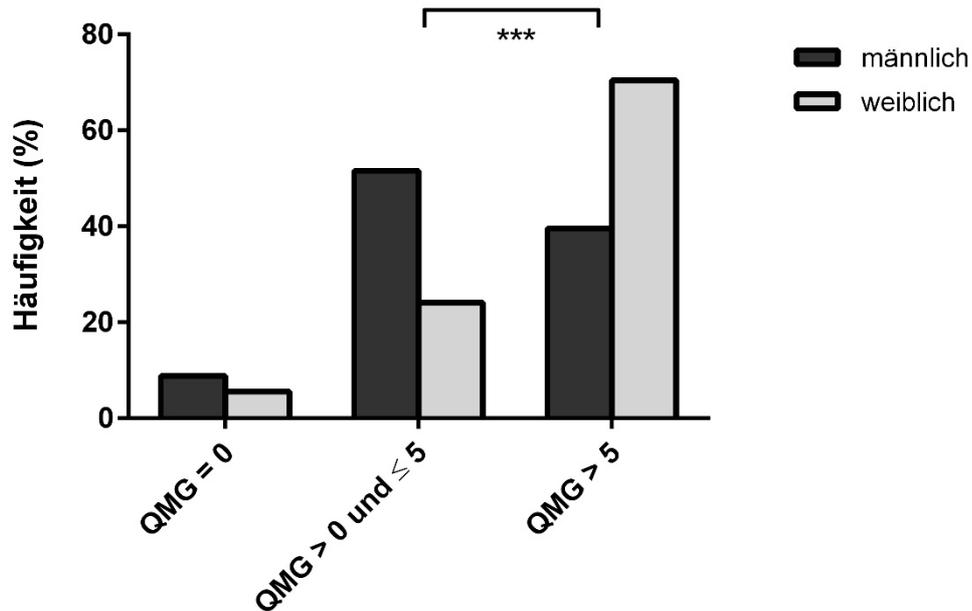
Anmerkungen: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Gruppen untereinander: signifikanter Unterschied ( $*** p < 0,001$ ) beim Vergleich *GMG* mit *OMG*; signifikanter Unterschied ( $** p < 0,01$ ) beim Vergleich *GMG* mit *BMG*. Signifikanter Unterschied ( $** p < 0,01$ ) beim Vergleich *OMG* gegen *ERM*; signifikanter Unterschied ( $* p < 0,05$ ) beim Vergleich *ERM* gegen *BMG*. *OMG*: Okuläre Myasthenia gravis (m: 13,3%; w: 0%); *ERM*: Nur Rumpf- und Extremitätenmuskulatur betroffen (m: 9,6%; w: 10,8%); *BMG*: Bulbäre Myasthenia gravis (m: 12,0%; w: 10,0%); *GMG*: Generalisierte Myasthenia gravis (m: 65,1%, w: 88,2%). Angegeben sind jeweils die Prozentwerte in Bezug auf alle Männer bzw. alle Frauen.

Diese signifikanten Unterschiede sprechen ebenfalls für einen schwereren Krankheitsverlauf bei den weiblichen Studienteilnehmern. Ein Großteil der Frauen hatte einen QMG-Gesamtwert von über 5 Punkten, bei den Männern war weniger als die Hälfte so schwer betroffen (Abb. 11).

Neben einem schwereren Krankheitsverlauf zeigten Patientinnen in der univariaten Analyse auch eine signifikant schlechtere Lebensqualität im Vergleich mit männlichen Patienten (vgl. Tab. 4).

	Männlich	Weiblich	p
<b>Alter bei Studienteilnahme</b>	62,1 (16,2)	54,6 (16,5)	0,001 <sup>a</sup> (**)
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	55,8 (16,5)	44,9 (20,1)	< 0,001 <sup>a</sup> (***)
<b>Alter bei Erstsymptomatik</b>	55,5 (17,0)	42,4 (20,9)	< 0,001 <sup>a</sup> (***)
<b>Jahre seit Erstsymptomatik</b>	7,4 (8,5)	12,2 (11,6)	0,003 <sup>b</sup> (**)
<b>Jahre seit Erstdiagnose</b>	6,6 (7,1)	10,4 (10,7)	0,059 <sup>b</sup>
<b>QoL 15 Gesamtwert</b>	11,4 (10,8)	18,9 (12,1)	< 0,001 <sup>b</sup> (***)
<b>QMG Gesamtwert</b>	4,8 (4,1)	9,2 (5,8)	< 0,001 <sup>b</sup> (***)
<b>ADL Gesamtwert</b>	3,3 (2,8)	5,5 (3,5)	< 0,001 <sup>a</sup> (***)

**Tab. 4:** Signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern in Schweregrad der Erkrankung, Lebensqualität (QoL 15) und Einschränkungen des täglichen Lebens (ADL) sowie dem Alter bei Studienteilnahme, Erstsymptomatik und Erstdiagnose. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Anmerkungen: <sup>a</sup> Einfaktorische ANOVA; <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test;  $*** p < 0,001$ ;  $** p < 0,01$ . Jahre seit Erstsymptomatik bzw. seit Erstdiagnose: Bezieht sich auf den Zeitpunkt des Studieneinschlusses des individuellen Patienten.



**Abb. 11:** Signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis-Test) in der Verteilung in Schweregrad-Gruppen beim QMG-Muskeltest bei männlichen und weiblichen Patienten.

Anmerkungen: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Gruppen untereinander: Signifikanter Unterschied (\*\*\*)  $p < 0,001$  beim Vergleich  $QMG > 0$  und  $\leq 5$  zu  $QMG > 5$ .

$QMG = 0$ : QMG-Gesamtwert gleich 0 (m: 8,8%; w: 5,6%);  $QMG > 0$  und  $\leq 5$ : QMG-Gesamtwert über 0, jedoch kleiner oder gleich 5 (m: 51,6%; w: 24,1%);  $QMG > 5$ : QMG-Gesamtwert über 5 Punkte (m: 39,6%; w: 70,4%). Angegeben sind jeweils die Prozentwerte in Bezug auf alle Männer bzw. alle Frauen.

	n (%)	Männlich	Weiblich	p
<b>Thymom</b>	25 (21,7%)	9 (23,1%)	16 (21,1%)	0,815 <sup>c</sup>
Σ untersucht	115	39	76	
<b>Thymushyperplasie ohne Thymektomie</b>	5 (4,4%)	1 (2,6%)	4 (5,3%)	0,661 <sup>c</sup>
Σ untersucht	115	39	76	
<b>Thymushyperplasie und Thymektomie</b>	33 (28,7%)	10 (25,6%)	23 (30,3%)	0,693 <sup>c</sup>
Σ untersucht	115	39	76	
<b>Thymektomie ohne Nachweis einer Pathologie</b>	52 (45,2%)	19 (48,7%)	33 (43,4%)	0,668 <sup>c</sup>
Σ untersucht	115	39	76	
<b>AChR-AK</b>	176 (79,3%)	84 (84,8%)	92 (74,8%)	0,045 <sup>c</sup> (*)
Σ untersucht	222	99	123	
<b>MuSK-AK</b>	7 (3,2%)	1 (1,0%)	5 (4,1%)	0,465 <sup>c</sup>
Σ untersucht	222	99	123	
<b>Keine AChR-AK, keine MuSK-AK</b>	38 (17,1%)	13 (13,1%)	26 (21,1%)	0,106 <sup>c</sup>
Σ untersucht	222	99	123	
<b>Sowohl AChR-AK als auch MuSK-AK</b>	1 (0,5%)	1 (1,0%)	0 (0%)	—————
Σ untersucht	222	99	123	

**Tab. 5:** Verteilung der Thymuspathologien und Thymektomien sowie Antikörper-Nachweise: keine geschlechts-spezifischen Unterschiede; Ausnahme: Häufigkeit der AChR-AK-Nachweise. Anmerkungen: <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher; \*  $p < 0,05$ . Prozentwerte beziehen sich auf die untersuchten Patienten in der Gruppe (z.B. männlich).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten gab es hingegen bei den Häufigkeiten von Thymuspathologien bzw. Thymektomien (vgl. Tab. 5). Auffällig war, dass Männer signifikant häufiger einen positiven Nachweis von AChR-Antikörper hatten als Frauen. Bei der Verteilung der MuSK-Antikörper gab es dahingegen keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten (Tab. 5).

### 3.4 Art und Schwere der Muskelbeteiligung: wichtig für die Lebensqualität

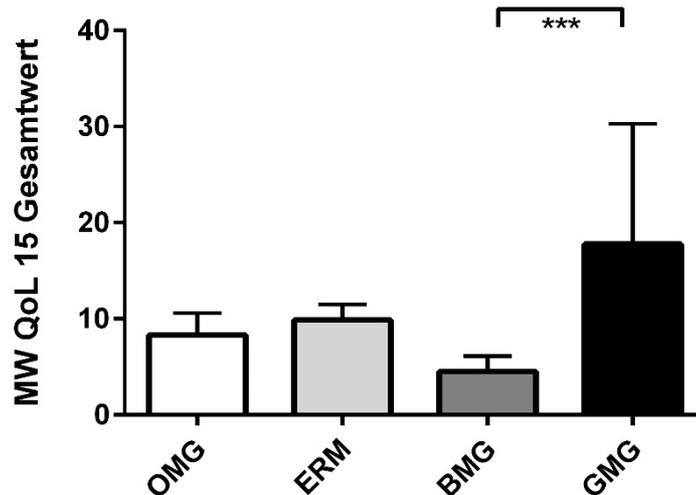
#### 3.4.1 Niedrigste Lebensqualität bei Patienten mit GMG

Mit dem QMG-Muskeltest wurde sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch die krankheitsbedingte Beeinträchtigung bestimmter Muskelgruppen erfasst. Entsprechend ihrer individuellen Ergebnisse in dieser Untersuchung wurden die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt (MG-Gruppen). Die deutliche Mehrheit hatte eine generalisierte Verlaufsform der Erkrankung (vgl. Abb.7).

Es fiel auf, dass Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis von einer deutlich schlechteren Lebensqualität berichteten als alle anderen Patienten. Patienten, bei denen ausschließlich die bulbäre Muskulatur betroffen war, hatten interessanterweise die geringste Einschränkung der Lebensqualität; der Unterschied zu Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis war signifikant (vgl. Abb. 12 und Tab. 6). Auch in den Belangen des täglichen Lebens waren die Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis am stärksten eingeschränkt. Der Unterschied zu Patienten, bei denen jeweils nur eine Muskelgruppe betroffen war, war signifikant (vgl. Tab. 6).

	OMG	ERM	BMG	GMG	p
<b>ADL Gesamtwert</b>	2,3 (1,3)	2,4 (2,0)	1,3 (1,6)	5,2 (3,1)	< 0,001 <sup>b</sup> (***) <sup>(1)</sup>
<i>95%-KI; Unter-/ Obergrenze</i>	<i>1,4; 3,1</i>	<i>1,4; 3,4</i>	<i>0,2; 2,4</i>	<i>4,7; 5,7</i>	
<b>QoL 15 Gesamtwert</b>	8,3 (7,2)	9,9 (6,9)	4,5 (5,4)	17,8 (12,5)	< 0,001 <sup>b</sup> (***)
<i>95%-KI; Unter-/ Obergrenze</i>	<i>3,4; 13,1</i>	<i>6,6; 13,3</i>	<i>0,8; 8,1</i>	<i>15,8; 19,9</i>	

**Tab. 6:** Lebensqualität (QoL 15) und Einschränkungen des täglichen Lebens (ADL) bei verschiedenen MG-Gruppen. Anmerkungen: Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit der Ober- und Untergrenze; <sup>b</sup>Kruskal-Wallis-Test; \*\*\* p < 0,001; OMG: Okuläre Myasthenia gravis; ERM: ausschließlich Extremitäten- und Rumpfmuskulatur betroffen; BMG: Bulbäre Myasthenia gravis; GMG: Generalisierte Myasthenia gravis. <sup>(1)</sup>Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich GMG zu BMG : p < 0,001; beim Vergleich GMG und ERM : p < 0,001; beim Vergleich GMG zu OMG: p = 0,001. Die anderen Gruppen unterschieden sich im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant voneinander.



**Abb. 12:** Lebensqualität (QoL 15) bei MG-Gruppen (vgl. Tab. 6). Der Unterschied zwischen Patienten mit einer rein bulbären Form (*BMG*) und Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis (*GMG*) war signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$ ). Anmerkung: \*\*\*  $p < 0,001$ . *ERM*: ausschließlich Extremitäten- und Rumpfmuskulatur betroffen. *OMG*: Okuläre Myasthenia gravis.

	OMG	ERM	BMG	GMG	P
<b>Mobilität</b>	4,1 (4,6)	5,3 (4,3)	2,6 (3,2)	10,0 (8,1)	0,001 <sup>b</sup> (**) <sup>(2)</sup>
95%-KI; Unter-/Obergrenze	0,8; 7,4	3,0; 7,5	0,3; 4,9	8,6; 11,5	
<b>Symptome</b>	6,6 (3,9)	4,7 (4,5)	3,6 (2,0)	11,7 (5,7)	0,001 <sup>b</sup> (**) <sup>(3)</sup>
95%-KI; Unter-/Obergrenze	3,8; 9,4	4,4; 9,0	2,2; 5,0	10,3; 12,2	
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	4,8 (3,9)	7,8 (7,6)	4,1 (2,3)	11,8 (9,1)	0,002 <sup>b</sup> (**) <sup>(4)</sup>
95%-KI; Unter-/Obergrenze	1,8; 7,6	4,0; 11,6	2,3 (5,9)	10,2; 13,4	
<b>Generelle Zufriedenheit</b>	7,3 (4,3)	7,8 (5,8)	8,1 (4,5)	11,0 (6,4)	0,050 <sup>b</sup>
95%-KI; Unter-/Obergrenze	4,2; 10,4	4,9; 10,7	4,7; 11,5	9,9; 12,1	
<b>Denken &amp; Ermüdung</b>	4,9 (3,8)	4,5 (3,1)	3,4 (3,0)	6,9 (4,4)	0,014 <sup>b</sup> (*)
95%-KI; Unter-/Obergrenze	2,2; 7,6	2,9; 6,1	1,4; 5,4	6,1; 7,6	
<b>Familiäres &amp; soziales Wohlbef.</b>	2,0 (1,7)	7,9 (7,5)	3,4 (3,7)	6,5 (6,3)	0,106 <sup>b</sup>
95%-KI; Unter-/Obergrenze	0,6; 3,4	4,2; 11,7	0; 6,9	5,4; 7,6	
<b>Zusätzliche Belange</b>	9,1 (3,7)	13,7 (9,3)	4,7 (4,3)	14,0 (7,0)	0,143 <sup>a</sup>
95%-KI; Unter-/Obergrenze	6,0; 12,2	9,3; 18,1	7,3; 14,0	12,7; 15,3	

**Tab. 7:** Subkategorien des QoL-60-Fragebogens in den unterschiedlichen MG-Gruppen. Anmerkungen: Angeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit den Unter- und Obergrenzen. *OMG*: Okuläre Myasthenia gravis; *ERM*: Myasthenia gravis mit ausschließlich betroffener Rumpf- und/oder Extremitätenmuskulatur; *BMG*: Bulbäre Myasthenia gravis. *GMG*: Generalisierte Myasthenia gravis. <sup>a</sup> Einfaktorische ANOVA, <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test. \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ . <sup>(2)</sup> signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppenverteilung; Einzelvergleiche der Gruppen gegeneinander (Mann-Whitney-U-Test) nicht signifikant, Ausnahme: *BMG* zu *GMG*:  $p = 0,002$ . <sup>(3)</sup> signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppenverteilung; Einzelvergleiche der Gruppen (Mann-Whitney-U-Test): *ERM* zu *GMG*:  $p = 0,001$ ; *BMG* zu *GMG*:  $p < 0,001$ ; ansonsten nicht signifikant. <sup>(4)</sup> signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppenverteilung; Einzelvergleiche der Gruppen (Mann-Whitney-U-Test): *BMG* zu *GMG*:  $p = 0,005$ ; ansonsten nicht signifikant.

Zur genaueren Differenzierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit unterschiedlicher Beeinträchtigung der Muskulatur wurde der QoL-60-Fragebogen herangezogen und dessen Subkategorien der Lebensqualität ausgewertet. Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis hatten in den Kategorien *Mobilität*, *Symptome*, *Psychisches Wohlbefinden*, *Generelle Zufriedenheit* sowie *Denken und Ermüdung* die höchsten Einschränkungen. In der Kategorie *Familiäres und Soziales Wohlbefinden* waren Patienten mit ausschließlicher Beteiligung der Rumpf- und/oder Extremitätenmuskulatur (*ERM*) am stärksten beeinträchtigt (vgl. Tab. 7).

In den MG-Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten von Thymuspathologien und Thymektomien sowie positiven Antikörpernachweisen (vgl. Tab. 8). Die Patienten unterschieden sich also in den organischen Korrelaten der Erkrankung nicht signifikant, wohl aber in der Symptomatik ihrer Erkrankung und dem Beeinträchtigungsmuster der Muskulatur. Auch in der Altersverteilung unterschieden sich die Gruppen nicht auffällig (Tab. 9).

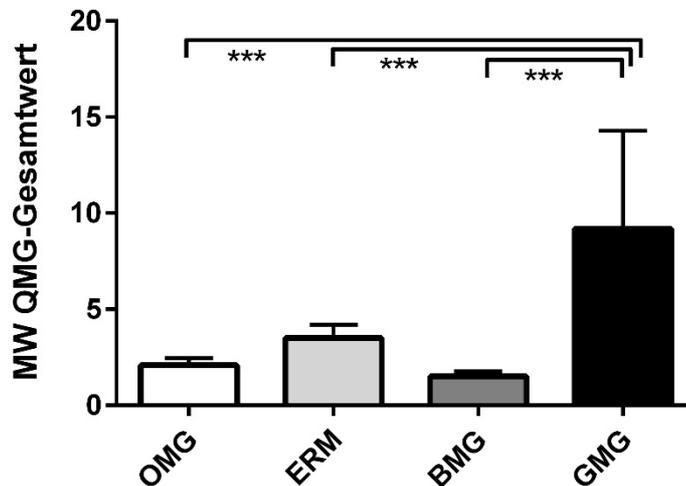
	<b>OMG</b>	<b>ERM</b>	<b>BMG</b>	<b>GMG</b>	<b>p</b>
<b>Thymom</b>	1 (10,0%)	2 (10,5%)	1 (9,1%)	13 (9,0%)	1,000 <sup>c</sup>
Σ untersucht	10	19	11	144	
<b>Thymushyperplasie</b>	1 (10,0%)	2 (10,5%)	2 (18,2%)	27 (18,8%)	0,768 <sup>c</sup>
Σ untersucht	10	19	11	144	
<b>Thymektomie</b>	5 (55,6%)	8 (53,3%)	4 (36,4%)	68 (53,1%)	0,782 <sup>c</sup>
Σ untersucht	9	15	11	128	
<b>AChR-AK</b>	10 (90,9%)	15 (78,9%)	9 (81,8%)	105 (74,5%)	0,635 <sup>c</sup>
Σ untersucht	11	19	11	141	
<b>MuSK-AK</b>	0 (0%)	2 (10,5%)	0 (0%)	5 (3,5%)	0,259 <sup>c</sup>
Σ untersucht	11	19	11	144	
<b>Weder AChR- noch MuSK-AK</b>	1 (9,1%)	3 (15,8%)	(18,2%)	31 (22,1%)	0,268 <sup>c</sup>
Σ untersucht	11	19	11	140	

**Tab. 8:** Thymuspathologien und Thymektomien sowie Antikörpernachweise in den MG-Gruppen. Anmerkungen: *OMG*: Okuläre Myasthenia gravis; *ERM*: Myasthenia gravis mit ausschließlich betroffener Extremitäten- und/oder Rumpfmuskulatur; *BMG*: Bulbäre Myasthenia gravis; *GMG*: Generalisierte Myasthenia gravis. <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher. Prozentwerte beziehen sich auf die untersuchten Patienten in der spezifischen Gruppe (z.B. OMG).

Beim Vergleich der durchschnittlichen QMG-Gesamtwerte der verschiedenen Patientengruppen fiel auf, dass es signifikante Unterschiede in den Gruppen gab: So hatten zum Beispiel Patienten mit einer bulbären Myasthenia gravis den niedrigsten QMG-Wert und somit auch die geringste Gesamtbeeinträchtigung der Muskulatur. Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis erzielten im Durchschnitt im QMG-Test sehr viel höhere Werte als alle anderen Patienten und zeigten damit eine deutlich höhere Krankheitsschwere (vgl. Abb. 13 und Tab. 9).

	OMG	ERM	BMG	GMG	p
<b>QMG-Gesamtwert</b>	2,1 (1,2)	3,5 (3,0)	1,5 (0,9)	9,2 (5,1)	< 0,001 <sup>b</sup> (***)
<b>Alter bei Studienteilnahme</b>	56,9 (14,4)	54,6 (13,8)	61,8 (22,1)	58,8 (16,9)	0,375 <sup>b</sup>
<b>Alter bei Erstsymptomatik</b>	46,4 (17,6)	48,6 (16,7)	58,2 (20,7)	49,6 (21,3)	0,384 <sup>b</sup>
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	46,4 (17,6)	48,6 (20,6)	58,2 (20,7)	49,2 (21,3)	0,494 <sup>b</sup>
<b>Jahre seit Erstsymptomatik</b>	9,6 (9,9)	7,1 (10,2)	2,6 (2,3)	10,4 (10,0)	0,079 <sup>b</sup>
<b>Jahre seit Erstdiagnose</b>	8,7 (13,3)	5,3 (7,9)	8,5 (8,9)	8,7 (8,4)	0,103 <sup>b</sup>

**Tab. 9:** QMG-Gesamtwert, Alter bei Studienteilnahme, Erstdiagnose und Erstsymptomatik, Jahre seit Erstdiagnose und Erstsymptomatik in den unterschiedlichen MG-Gruppen. Anmerkungen: Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. *OMG*: Okuläre Myasthenia gravis; *ERM*: Myasthenia gravis mit ausschließlich betroffener Extremitäten- und/oder Rumpfmuskulatur; *BMG*: Bulbäre Myasthenia gravis; *GMG*: Generalisierte Myasthenia gravis. <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test; \*\*\*  $p < 0,001$ . Jahre seit ...: Bezogen auf den Zeitpunkt der Studienteilnahme



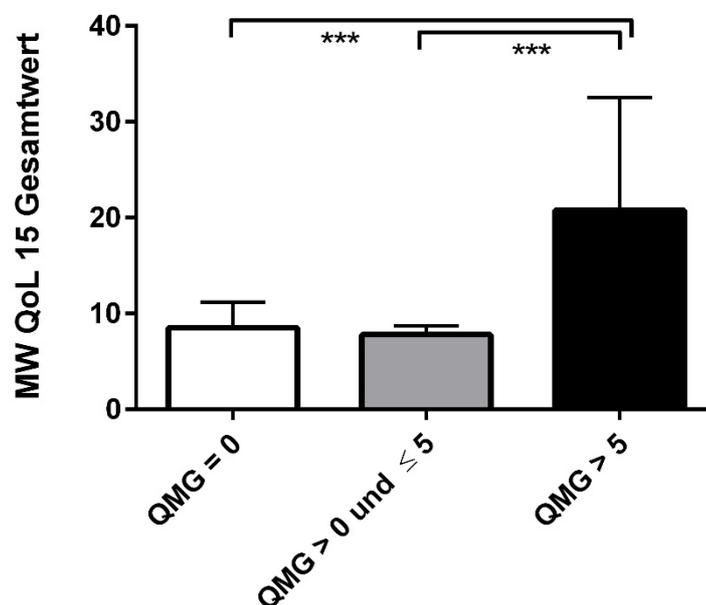
**Abb. 13:** Mittlere QMG-Werte in den MG-Gruppen: Signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$  (\*\*\*)) beim Vergleich von *GMG* zu *OMG*, *ERM* und *BMG*;  $p = 0,800$  beim Vergleich *OMG* zu *ERM*;  $p = 0,088$  bei Vergleich *OMG* zu *BMG*;  $p = 0,123$  beim Vergleich *ERM* zu *BMG* (Mann-Whitney-U-Test). Anmerkungen: *OMG*: Okuläre Myasthenia gravis; *ERM*: ausschließlich Extremitäten- und Rumpfmuskulatur betroffen; *BMG*: Bulbäre Myasthenia gravis; *GMG*: Generalisierte Myasthenia gravis.

### 3.4.2 Signifikant schlechtere Lebensqualität bei Patienten mit $QMG > 5$

Die Patienten wurden je nach QMG-Gesamtwert in 3 Gruppen eingeteilt, um zu analysieren, wie sich keine ( $QMG = 0$ ), eine leichte ( $QMG > 0$  bis  $\leq 5$ ) bzw. eine mittelgradige bis schwere ( $QMG > 5$ ) Muskelbeeinträchtigung auf die Lebensqualität und die Belange des täglichen Lebens auswirkten. Dabei fiel zunächst auf, dass mehr als die Hälfte aller untersuchten Patienten (56,3%) eine mittelgradige bis schwere Beeinträchtigung der Muskelkraft im Rahmen der Erkrankung aufwiesen. Nur 7,0% der Patienten erzielten 0 Punkte im QMG-Test und zeigten somit keine

Verminderung der Muskelkraft. Die übrigen 36,7% erreichten zwischen 1 und 5 Punkte und wiesen somit eine leichte Einschränkung der Kraft auf.

In Kongruenz mit der signifikanten Korrelation zwischen dem QMG-Test und dem QoL-Fragebogen (vgl. Kapitel 3.2) zeigte sich bei der Untersuchung der QMG-Schweregrade, dass Patienten, die einen QMG > 5 Punkten hatten, auch eine signifikant schlechtere Lebensqualität hatten als Patienten, die 5 Punkte oder weniger im QMG-Test erreichten (Abb. 14). Kein auffälliger Unterschied in der Lebensqualität bestand dahingegen zwischen Patienten ohne aktuelle Muskelschwäche (QMG = 0) und Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung der Muskelkraft (QMG > 0 bis ≤ 5; vgl. Abb. 14).



**Abb. 14:** Lebensqualität (QoL 15) bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden. *QMG = 0*: QMG-Gesamtwert gleich 0 (MW 8,5 (SD 10,1)). *QMG > 0 und ≤ 5*: QMG-Gesamtwert über 0, jedoch kleiner oder gleich 5 (MW 7,8 (SD 7,8)). *QMG > 5*: QMG-Gesamtwert über 5 Punkte (MW 20,8 (SD 11,7)). *Mann-Whitney-U-Test*:  $p < 0,001$  (\*\*\*) beim Vergleich *QMG > 5* gegen *QMG = 0* sowie *QMG > 0 bis ≤ 5*;  $p = 0,711$  beim Vergleich *QMG = 0* gegen *QMG > 0 bis ≤ 5*.

Auch die Beeinträchtigung des täglichen Lebens, erhoben mit dem ADL-Fragebogen, war bei Patienten mit QMG > 5 am stärksten ausgeprägt; Patienten mit QMG = 0 und Patienten mit QMG > 0 bis ≤ 5 unterschieden sich dagegen kaum voneinander in diesem Aspekt (vgl. Tab. 10). Das Alter bei Studienteilnahme hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis des QMG-Muskeltests (vgl. Tab. 10). Patienten mit einem QMG-Gesamtwert von 0 waren zum Untersuchungszeitpunkt signifikant häufiger thymektomiert als alle anderen Patienten. Im Gegensatz dazu gab es keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten von Thymuspathologien oder positiven

Antikörpernachweisen. Das Vorhandensein oder Fehlen dieser Faktoren schien also keine entscheidene Rolle zu spielen für den objektiven Schweregrad der Erkrankung im Sinne einer Beeinträchtigung der Muskulatur (Tab. 11).

	QMG = 0	QMG > 0 bis ≤ 5	QMG > 5	p
<b>ADL</b>	2,1 (3,3)	2,3 (1,7)	5,9 (3,1)	< 0,001 <sup>b</sup> (***) <sup>(5)</sup>
<i>95%-KI; Ober-/Untergrenze</i>	<i>0,1; 4,0</i>	<i>1,9; 2,7</i>	<i>5,4; 6,5</i>	
<b>Alter bei Studienteilnahme</b>	51,2 (19,1)	59,9 (15,6)	57,4 (17,5)	0,239 <sup>b</sup>
<i>95%-KI; Ober-/Untergrenze</i>	<i>40,2; 62,3</i>	<i>56,3; 63,6</i>	<i>54,2; 60,7</i>	

**Tab. 10:** Übersicht über durchschnittliche Einschränkungen des täglichen Lebens (ADL) sowie Alter bei Studienteilnahme in den unterschiedlichen Schweregrad-Gruppen. Anmerkungen: Angaben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichungen sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit den Ober- und Untergrenzen. *QMG = 0*: QMG-Gesamtwert gleich 0; *QMG > 0 und ≤ 5*: QMG-Gesamtwert über 0, jedoch kleiner oder gleich 5; *QMG > 5*: QMG-Gesamtwert über 5 Punkte. <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test; \*\*\* p < 0,001; <sup>(5)</sup> Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Gruppen untereinander: signifikante Unterschiede (p < 0,001) zwischen den Gruppen *QMG > 5* und *QMG = 0* sowie *QMG > 0 bis ≤ 5*. Kein signifikanter Unterschied (p = 0,103) zwischen *QMG = 0* und *QMG > 0 bis ≤ 5*.

	n (%)	QMG = 0	QMG > 0 bis ≤ 5	QMG > 5	p
<b>Thymom</b>	21 (10,6%)	4 (28,6%)	5 (6,7%)	12 (10,7%)	0,068 <sup>c</sup>
Σ untersucht	198	14	75	112	
<b>Thymushyperplasie</b>	34 (17,2%)	2 (14,3%)	11 (15,3%)	21 (18,8%)	0,911 <sup>c</sup>
Σ Untersucht	198	14	72	112	
<b>Thymektomie</b>	96 (54,5%)	11 (84,6%)	29 (45,3%)	56 (56,6%)	0,026 <sup>c</sup> (*)
Σ untersucht	176	13	64	99	
<b>AChR-AK</b>	156 (78,4%)	13 (92,9%)	58 (79,5%)	85 (75,9%)	0,440 <sup>c</sup>
Σ untersucht	199	14	73	112	
<b>MuSK-AK</b>	6 (3,0%)	0 (0%)	2 (2,7%)	4 (3,6%)	0,825 <sup>c</sup>
Σ untersucht	199	14	73	112	
<b>Weder AChR- noch MuSK-AK</b>	36 (18,1%)	1 (7,%)	13 (17,8%)	22 (19,6%)	0,610 <sup>c</sup>
Σ untersucht	199	14	73	112	
<b>AChR- und MuSK-AK</b>	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	_____
Σ untersucht	199	14	73	112	

**Tab. 11:** Thymuspathologien, Thymektomien und Antikörpernachweise in den unterschiedlichen Schweregrad-Gruppen. Anmerkungen: *QMG = 0*: QMG-Gesamtwert gleich 0; *QMG > 0 und ≤ 5*: QMG-Gesamtwert über 0, jedoch kleiner oder gleich 5; *QMG > 5*: QMG-Gesamtwert über 5 Punkte. Anmerkungen: <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher; \* p < 0,05. Prozentwerte beziehen sich auf die untersuchten Patienten in der spezifischen Gruppe (z.B. QMG = 0).

### 3.5 Krankheitsschwere und Lebensqualität: keine Unterschiede in Altersgruppen

Das durchschnittliche Alter bei Studienteilnahme lag bei 57,9 Jahren; Frauen waren im Schnitt signifikant jünger als Männer (vgl. Tab. 1 und 4). Die Patienten wurden entsprechend ihrem Alter bei Studienteilnahme in vier Gruppen eingeteilt: Bis 30 Jahre (6,8%), 31-50 Jahre (25,7%), 51-70 Jahre (40,1%) und über 70 Jahre (27,5%). Dabei zeigte sich, dass es keine auffälligen Unterschiede in der Lebensqualität (QoL 15), den Belangen des täglichen Lebens (ADL) oder dem Schweregrad der Erkrankung (QMG) in den verschiedenen Altersgruppen gab (vgl. Tab. 12).

	Bis 30 Jahre	31-50 Jahre	51-70 Jahre	Über 70 Jahre	p
<b>QoL 15</b>	14,4 (10,8)	18,5 (13,7)	15,6 (11,8)	13,1 (11,1)	0,109 <sup>a</sup>
<b>ADL</b>	4,1 (3,1)	4,9 (3,4)	4,6 (3,6)	4,1 (2,9)	0,673 <sup>a</sup>
<b>QMG</b>	5,9 (4,8)	7,5 (5,1)	6,9 (5,8)	7,5 (5,6)	0,816 <sup>a</sup>

**Tab. 12:** Lebensqualität (QoL 15), Belange des täglichen Lebens (ADL) und Schweregrad der Erkrankung (QMG) in Abhängigkeit von den Altersgruppen (bezogen auf das Alter bei Studienteilnahme): Keine signifikanten Unterschiede. Anmerkung: Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. <sup>a</sup> Einfaktorielle ANOVA.

	n (%)	bis 30 Jahre	31-50 Jahre	51-70 Jahre	> 70 Jahre	p
<u>Thymom</u>	25 (11,3%)	1 (7,1%)	5 (8,8%)	14 (15,7%)	5 (8,2%)	0,410 <sup>c</sup>
Σ Untersucht	221	14	57	89	61	
<u>Thymushyperplasie</u>	38 (17,2%)	3 (21,4%)	20 (35,1%)	13 (14,6%)	2 (3,3%)	< 0,001 <sup>c</sup>
Σ Untersucht	221	14	57	89	61	(***) <sup>(6)</sup>
<u>Thymektomie</u>	110 (55,6%)	11 (73,3%)	45 (83,3%)	42 (56,0%)	12 (22,2%)	< 0,001 <sup>c</sup>
Σ Untersucht	198	15	54	75	54	(***) <sup>(7)</sup>
<u>AChR-AK</u>	171 (78,1%)	10 (66,7%)	41 (73,2%)	67 (75,3%)	53 (89,8%)	0,067 <sup>c</sup>
Σ Untersucht	219	15	56	89	59	
<u>MuSK-AK</u>	7 (3,2%)	0 (0%)	4 (7,0%)	2 (2,2%)	1 (1,7%)	0,278 <sup>c</sup>
Σ Untersucht	221	15	57	89	60	
<u>Keine AChR-AK, keine MuSK-AK</u>	42 (19,3)	5 (33,3%)	12 (21,4%)	20 (22,5%)	5 (8,6%)	0,25 <sup>c</sup>
Σ Untersucht	218	15	56	89	58	

**Tab. 13:** Übersicht über die Häufigkeiten von Thymuspathologien und Thymektomien sowie über die krankheitsspezifischen Antikörpernachweise bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen. Signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) in der Gruppeneinteilung der Thymushyperplasie und Thymektomie. <sup>(6)</sup> Mann-Whitney-U-Test zum Post-Hoc-Vergleich der Rate an nachgewiesenen Thymushyperplasien: Signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) beim Vergleich der Gruppe 31-50 Jahre zur Gruppe > 70 Jahre; die anderen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. <sup>(7)</sup> Mann-Whitney-U zum Post-Hoc-Vergleich der Rate an Thymektomien in den unterschiedlichen Altersgruppen: Signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) im Vergleich der Gruppe > 70 Jahre zu allen anderen Gruppen; die anderen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Anmerkungen: <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher; \*\*\*  $p < 0,001$ . Prozentwerte beziehen sich auf die untersuchten Patienten in der spezifischen Gruppe (z.B. > 70 Jahre).

In den Nachweisen von krankheitsspezifischen Antikörpern ergaben sich nur geringe Unterschiede in den Altersgruppen; auch waren die Häufigkeiten von Thymomen nicht auffällig verschieden (Tab. 13). Im Gegensatz dazu zeigte sich allerdings ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit von Thymektomien in den Altersgruppen: Patienten, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bereits über 70 Jahre alt waren, waren zum Untersuchungszeitpunkt signifikant weniger thymektomiert (Tab. 13); dies stand in Übereinstimmung mit den generellen Indikationen zur Thymektomie (vgl. Kap. 1.1.5.4). Bei Betrachtung der Rate an Thymushyperplasien fiel auf, dass bei etwas mehr als einem Drittel aller Patienten zwischen 31 und 50 Jahren eine Thymushyperplasie nachgewiesen werden konnte, bei Patienten über 70 Jahren aber nur bei einer deutlichen Minderheit (vgl. Tab. 13).

Die Tabellen 1 und 4 geben einen Überblick über das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer bei Erstsymptomatik und Erstdiagnose der Myasthenia gravis. Zwischen dem Alter bei Erstsymptomatik bzw. bei Erstdiagnose und der Lebensqualität bestand eine schwache negative Korrelation: Je älter die Patienten bei der Erstsymptomatik bzw. -diagnose waren, desto niedriger war der QoL-15-Wert (siehe Tab. 14). Darüber hinaus bestand eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen den Jahren seit Erstsymptomatik bzw. Erstdiagnose und dem QMG-Muskeltest (Tab. 14).

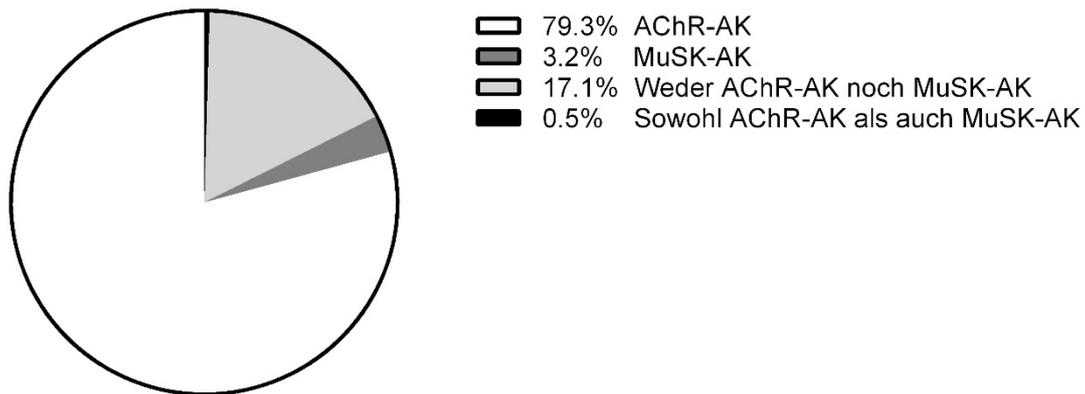
	QoL 15	ADL	QMG
<b>Alter bei Erstsymptomatik</b>	-0,178 (p = 0,015*)	-0,171 (p = 0,022*)	-0,153 (p = 0,051)
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	-0,141 (p = 0,040*)	-0,110 (p = 0,116)	-0,081 (p = 0,268)
<b>Jahre seit Erstsymptomatik</b>	0,063 (p = 0,351)	0,155 (p = 0,023*)	0,250 (p < 0,001***)
<b>Jahre seit Erstdiagnose</b>	0,046 (p = 0,505)	0,130 (p = 0,062)	0,266 (p < 0,001***)

**Tab. 14:** Korrelation nach Pearson: Schwache negative Korrelation zwischen dem Alter bei Erstdiagnose bzw. bei Erstsymptomatik und der Lebensqualität (QoL 15). Schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen den Jahren seit Erstsymptomatik bzw. Erstdiagnose und dem QMG-Muskeltest. Anmerkungen: Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r sowie der Signifikanzwert p. \*\*\* p < 0,001, \* p < 0,05. Jahre seit ...: bezieht sich auf den Zeitpunkt bei Studienteilnahme.

Bei der Untersuchung, welche Muskelgruppen von der Erkrankung betroffen waren, gab es keine auffälligen Unterschiede beim Alter bei bzw. den Jahren seit Erstsymptomatik und -diagnose (vgl. Tab. 9).

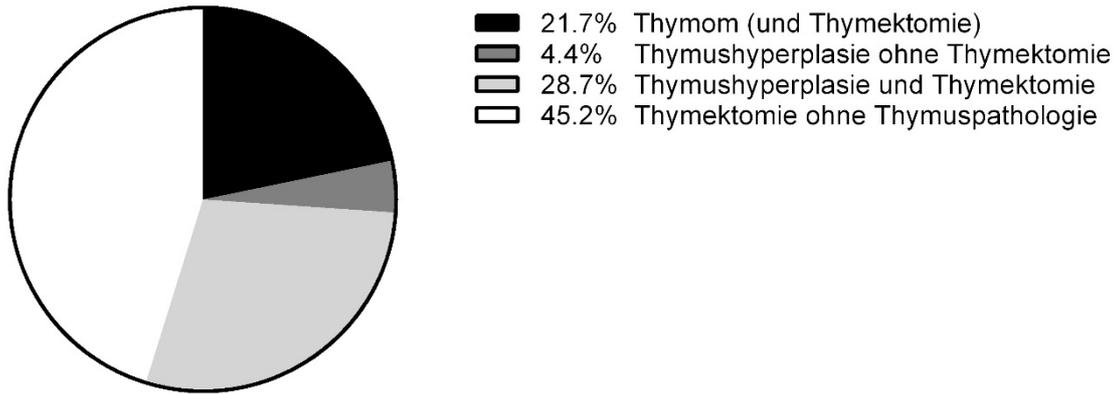
### 3.6 Thymuspathologien und Antikörper-Status: kein Einfluss auf Lebensqualität und Krankheitsschwere

Bei einer Mehrzahl der untersuchten Patienten wurde ein positiver Nachweis von AChR-Antikörpern erbracht. Nur sehr wenige Patienten hatten MuSK-Antikörper, bei knapp einem Fünftel der Studienpopulation wurden weder AChR- noch MuSK-Antikörper nachgewiesen und nur ein Patient hatte sowohl AChR- als auch MuSK-Antikörper (vgl. Abb. 15).



**Abb. 15:** Übersicht über Antikörpernachweise bei den Patienten der Studienpopulation (n = 222). Bei 176 Patienten (79,3%) wurden *AChR-AK* nachgewiesen; bei 7 Patienten (3,2%) *MuSK-AK*. Weder *AChR-AK* noch *MuSK-AK* konnten bei 38 Patienten (17,1%) nachgewiesen werden. 1 Patient (0,5%) hatte sowohl *AChR-AK* als auch *MuSK-AK*.

115 Patienten wurden im Hinblick auf vorhandene Thymuspathologien, d.h. Thymom oder Thymushyperplasie, und Thymektomien untersucht. Es zeigte sich, dass ca. ein Fünftel der untersuchten Population im Laufe der Erkrankung ein Thymom hatte. Alle diese Patienten wurden ausnahmslos thymektomiert. Bei einem Drittel der Patienten (33%) wurde eine Thymushyperplasie nachgewiesen; der Großteil von ihnen wurde ebenfalls thymektomiert. Abbildung 16 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Thymektomien in Verbindung mit den vorliegenden Thymuspathologien. Sie zeigt auch, dass bei fast der Hälfte aller Thymektomierten keine Thymuspathologie nachgewiesen werden konnte.



**Abb. 16:** Häufigkeiten von Thymektomien in Verbindung mit Thymuspathologien (Thymom und Thymushyperplasie). Nachweis eines *Thymoms* bei 21,7%; diese Patienten waren ausnahmslos auch thymektomiert. *Thymushyperplasie ohne Thymektomie* bei 4,4%. *Thymushyperplasie mit Thymektomie* bei 28,7%. *Thymektomie ohne Thymuspathologie* bei 45,2%. Prozentwerte beziehen sich auf die Zahl der hier untersuchten Patienten (n = 115).

Kein auffälliger Zusammenhang bestand zwischen dem Nachweis von Antikörpern, der Art der Antikörper und der Lebensqualität sowie der Krankheitsschwere (vgl. Tab. 15).

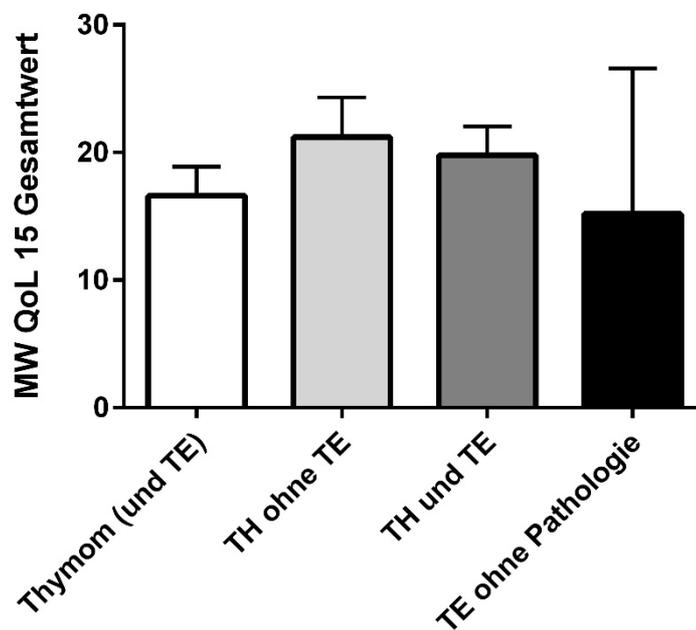
	AChR-AK	Musk-AK	Weder AChR-AK noch MuSK-AK	Sowohl AChR-AK als auch MuSK-AK	P
<b>QoL 15</b>	14,9 (12,0)	15,7 (15,2)	18,1 (12,3)	[24,0 bei n = 1]	0,462 <sup>a</sup>
<i>95%-KI</i>	<i>13,2; 16,79</i>	<i>-0,3; 31,7</i>	<i>14,1; 22,0</i>		
<b>ADL</b>	4,2 (3,2)	4,3 (2,1)	5,6 (4,0)	[7,0 bei n = 1]	0,120 <sup>a</sup>
<i>95%-KI</i>	<i>3,6; 4,7</i>	<i>2,2; 6,5</i>	<i>4,3; 7,0</i>		
<b>QMG</b>	6,8 (5,2)	8,8 (6,2)	8,5 (6,6)	[7,0 bei n = 1]	0,322 <sup>a</sup>
<i>95%-KI</i>	<i>6,0; 7,6</i>	<i>2,3; 15,4</i>	<i>6,3; 10,6</i>		

**Tab 15:** Lebensqualität (QoL 15), Belange des alltäglichen Täglichen (ADL) und Krankheitsschwere bei Patienten mit unterschiedlichem Antikörper-Status. Anmerkungen: Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit den Ober- und Untergrenzen. <sup>a</sup> Einfaktorielle ANOVA.

Auch bei der Frage nach Unterschieden in Lebensqualität und Schwere der Erkrankung bei Patienten mit oder ohne Thymuspathologie bzw. Thymektomie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Unabhängig davon, ob ein Thymom, eine Thymushyperplasie oder eine Thymektomie vorlagen, zeigten die Patienten auffallend ähnliche Werte in der Lebensqualität, der Beeinträchtigung des Alltags und der Krankheitsschwere. Sogar Patienten, bei denen ein Thymom diagnostiziert und mittels Thymektomie behandelt wurde, unterschieden sich bemerkenswerterweise nicht signifikant von den anderen Untersuchten (vgl. Tab. 16 und Abb. 17).

	Thymom (und Thymektomie)	Thymushyperplasie ohne Thymektomie	Thymektomie ohne Thymuspathologie	Thymushyperplasie und Thymektomie	P
<b>ADL</b>	4,1 (3,6)	6,8 (5,6)	4,3 (3,1)	5,8 (3,8)	0,194 <sup>b</sup>
<i>95%-KI</i>	2,6;5,6	-0,2;13,8	3,4;5,2	4,4;7,1	
<b>QMG</b>	6,5 (6,2)	9,6 (6,7)	7,0 (7,5)	9,3 (6,7)	0,236 <sup>b</sup>
<i>95%-KI</i>	3,7;9,3	1,3;17,7	5,5;8,5	6,8;11,9	

**Tab. 16:** Lebensqualität (QoL 15), Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (ADL) und Krankheitsschwere (QMG) bei Patienten mit Thymuspathologien mit bzw. ohne Thymektomien. Anmerkung: Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit Ober- und Untergrenze. <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test. Anzahl der untersuchten Patienten beim ADL-Fragebogen: n = 113. Anzahl der untersuchten Patienten beim QMG-Test: n = 101.



**Abb. 17:** Lebensqualität bei Patienten mit unterschiedlichen Thymuspathologien mit bzw. ohne Thymektomie. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,475^b$ ). *Thymom (und Thymektomie):* 16,6 (11,4). *Thymushyperplasie ohne Thymektomie:* 21,2 (23,0). *Thymektomie ohne Nachweis einer Thymuspathologie:* 15,2 (11,4). *Thymushyperplasie und Thymektomie:* 19,8 (12,9). Anmerkungen: Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Anzahl der hier untersuchten Patienten: n = 115. <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test. TE: Thymektomie; TH: Thymushyperplasie.

### 3.7 Kein Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischer Medikation und Lebensqualität

Bei 206 Patienten wurde die Einnahme krankheitsspezifischer Medikation genauer untersucht. Es handelte sich dabei immer um die Medikamente, welche die Patienten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme erhielten; vorherige Therapieschemata wurden nicht berücksichtigt. Folgende

Medikamente wurden prinzipiell im Rahmen der Therapie der Myasthenia gravis durch die behandelnden Ärzte verschrieben: Pyridostigmine, Glucocorticoide – dabei sowohl Prednisolon als auch Methylprednisolon –, Mycophenolatmofetil, Methotrexat und Azathioprin. Bei der Analyse war zunächst auffällig, dass nur 3 Patienten gar keine Medikamente einnahmen. Rund ein Viertel der Patienten nahmen ausschließlich Pyridostigmine ein; von diesen Patienten erhielt die deutliche Mehrheit eine Dosis von maximal 500mg pro Tag. Etwa ein Fünftel der untersuchten Studienpopulation erhielten eine Kombination aus Pyridostigminen und Glucocorticoiden und ca. ein Viertel der Patienten wurde mit einer Kombinationstherapie aus 3 oder mehr Medikamenten behandelt. Insgesamt wurden nur wenige Patienten mit einer Monotherapie behandelt; eine Ausnahme hiervon bildete jedoch die Therapie mit Pyridostigmin (Tab. 17).

Medikament	n (%)
Keine Medikation	3 (1,5)
Nur Azathioprin <sup>◇</sup>	4 (1,9)
Nur Mycophenolatmofetil <sup>◇</sup>	1 (0,5)
Nur Methotrexat <sup>◇</sup>	0 (0)
Nur Glucocorticoid <sup>◇</sup>	6 (2,9)
Nur Pyridostigmin <sup>◇</sup>	50 (24,3)
≤ 500mg	45 (90,0) <sup>†</sup>
> 500mg	2 (4,0) <sup>†</sup>
Unbekannt	3 (6,0) <sup>†</sup>
Kombination Pyridostigmin + Glucocorticoide <sup>◇</sup>	42 (20,4)
Kombination Pyridostigmin + Azathioprin <sup>◇</sup>	32 (15,5)
Kombination Pyridostigmin + Mycophenolatmofetil <sup>◇</sup>	5 (2,4)
Kombination Pyridostigmin + Methotrexat <sup>◇</sup>	4 (1,9)
Kombination Glucocorticoid + Azathioprin <sup>◇</sup>	9 (4,4)
Kombination Glucocorticoid + Mycophenolatmofetil <sup>◇</sup>	1 (0,5)
Kombination Glucocorticoid + Methotrexat <sup>◇</sup>	1 (0,5)
3 oder mehr Medikamente	48 (23,3)

**Tab. 17:** Übersicht über krankheitsspezifische Medikamenteneinnahme bei Patienten der Studienpopulation (n = 206). Anmerkungen: <sup>◇</sup> Die Angaben beziehen sich auf ausschließlich eingenommene Medikamente; Bsp.: Patienten der Kategorie *Pyridostigmin und Glucocorticoid* wurden nicht nochmals unter der Kategorie *Nur Pyridostigmin* gezählt. <sup>†</sup> Diese Prozentwerte beziehen sich auf alle Patienten, die ausschließlich Pyridostigmin einnahmen (n = 50).

In einem nächsten Schritt wurden die durchschnittlichen Dosierungen der einzelnen Medikamente untersucht. Dabei wurden die Daten von allen Patienten einbezogen, die zum Untersuchungszeitpunkt das spezifische Medikament einnahmen, unabhängig davon, ob es als Mono- oder im Rahmen einer Kombinationstherapie eingenommen wurde. Bei den

Glucocorticoiden wurde nochmals zwischen Prednisolon und Methylprednisolon unterschieden. Bei Patienten, die ein Pyridostigmin erhielten, lag die mittlere Dosis bei ca. 280mg. Tabelle 18 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen Dosierungen der krankheitsspezifischen Medikamente.

	n (%)	Dosis in mg MW (SD); 95%-KI	Dosis: Minimum-Maximum
<b>Azathioprin</b>	81 (36,5)	126,9 (52,3); 115,1; 138,7	25-300mg
<b>Mycophenolatmofetil</b>	14 (6,8)	1417,9 (626,5); 1056,1; 1779,6	250-2000mg
<b>Methotrexat</b>	10 (4,5)	10,1 (4,6); 6,8; 13,4	5-20mg
<b>Glucocorticoid</b>	107 (51,9)	11,3 (14,9); 8,9; 14,7	0,25-100mg
<b>Prednisolon</b>	101 (94,4) <sup>†</sup>	11,8 (14,9); 8,9; 14,8	0,25-100mg
<b>Methylprednisolon</b>	6 (5,6) <sup>†</sup>	10,8 (14,5); -4,4; 26,1	2-40mg
<b>Pyridostigmin</b>	182 (88,3)	277,13 (173,8); 251,2; 303,0	190-690mg

**Tab. 18:** Dosierungen der krankheitsspezifischen Medikamente. Anmerkungen: Angegeben sind jeweils neben dem Mittelwert und der Standardabweichung auch das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit Ober- und Untergrenze. <sup>†</sup> Diese Prozentwerte beziehen sich auf alle Patienten, die Glucocorticoide einnahmen (n = 107), unabhängig davon ob als Mono- oder Kombinationstherapie.

In der Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit unterschiedlicher Medikation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Patienten, die im Rahmen einer Monotherapie entweder mit einem Glucocorticoid oder einem Pyridostigmin behandelt wurden, hatten eine ähnliche Lebensqualität bzw. Einschränkung wie Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Der Großteil der untersuchten Patienten gab eine gering- bis mittelgradige Verminderung der Lebensqualität an (vgl. Tab. 19). Ein ganz ähnliches Bild zeigte sich auch bei der Untersuchung der Beeinträchtigung des täglichen Lebens: Unabhängig davon, welche medikamentöse Therapie sie erhielten, berichteten die meisten Patienten von einer eher leichten Einschränkung des Alltags (Tab. 19). Auch der Schweregrad der Erkrankung, erfasst mit dem QMG-Muskeltest, unterschied sich nicht signifikant bei Patienten mit verschiedenen Therapieschemata; durchschnittlich wiesen die meisten Patienten eine leichte bis mittlere Beeinträchtigung der Muskelkraft im QMG-Test auf (Tab. 19). Zusammenfassend bestand also kein Zusammenhang zwischen der medikamentösen Therapie der Patienten und ihrer Lebensqualität, den Belangen ihres Alltags und dem individuellen Schweregrad der Erkrankung.

Patienten, die gar keine krankheitsspezifische Medikation einnahmen ( $n_{\text{ges}} = 3$ ), hatten eine bessere Lebensqualität und eine geringere Einschränkung des täglichen Lebens (Tab. 19). Aufgrund der geringen Fallzahlen (n = 3 bei der Untersuchung des QoL 15; n = 2 bei Untersuchung des ADL) konnten diese Unterschiede nicht auf ihre Signifikanz untersucht werden. Der Schweregrad der

Erkrankung bei Patienten ohne Medikamente konnte nicht untersucht werden (n = 1 bei Untersuchung des QMG-Tests).

	Glucocort.	Pyrido.	Pyrido. + Glucocort.	Pyrido. + Azathioprin	Glucocort. + Azathioprin	≥ 3 Med.	P
<b>QoL 15</b>	12,3 (9,1)	15,2 (11,8)	14,9 (11,4)	15,9 (11,9)	16,6 (13,4)	17,8 (13,1)	0,240 <sup>b</sup>
95%-KI	2,8; 21,9	11,8; 18,6	11,4; 18,5	11,6; 20,2	6,3; 26,8	13,9; 21,6	
n	6	50	42	32	9	48	
<b>ADL</b>	1,4 (1,6)	4,7 (3,4)	4,4 (3,4)	5,1 (3,4)	4,0 (3,2)	4,7 (3,3)	0,049 <sup>b</sup>
95%-KI	-0,7; 3,5	3,7; 5,7	3,3; 5,4	3,9; 6,3	1,4; 6,6	3,8; 5,6	(*) <sup>(8)</sup>
n	5	47	41	32	8	48	
<b>QMG</b>	5,5 (6,2)	5,8 (5,1)	6,1 (5,5)	7,9 (6,1)	8,1 (4,7)	7,9 (5,9)	0,142 <sup>b</sup>
95%-KI	-1,0; 12,0	4,3; 7,3	4,4; 7,8	5,6; 10,2	4,5; 11,8	6,2; 9,7	
N	6	49	42	30	9	47	

**Tab 19:** Lebensqualität (QoL 15, n = 187), Belange des täglichen Lebens (ADL, n = 181) und Schwere der Erkrankung (QMG, n = 183) bei Patienten mit unterschiedlichen medikamentösen Therapieschemata. Anmerkungen: Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) mit Ober- und Untergrenze; sowie die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie (n). *Glucocort.*: Glucocorticoide; *Pyrido.*: Pyridostigmine. <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test; (\*) p < 0,05; <sup>(8)</sup> Mann-Whitney-U-Test: keine signifikante Unterschiede bei der Einzeluntersuchungen der Gruppen gegeneinander.

### 3.8 Multivariate Regressionsanalysen

#### 3.8.1 Maßgeblicher Einfluss des Schweregrades auf die Belange des täglichen Lebens

Prädiktoren	B	SE	β	R <sup>2</sup>	P
QoL-15-Gruppe	1,602	0,330	0,434	0,465	< 0,001 (***)
QMG-Gesamtwert	1,918	0,449	0,381		< 0,001 (***)
Geschlecht	0,105	0,567	0,015		0,854
Alter bei Studienteilnahme	0,026	0,017	0,126		0,116

**Tab. 20:** Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersage der Beeinträchtigung des täglichen Lebens (ADL). Signifikanz des Modells: p < 0,001 (ANOVA). Anmerkung: \*\*\* p < 0,001.

Zur Identifikation der entscheidenden Einflussfaktoren der Belange des täglichen Lebens (ADL) bei Patienten mit Myasthenia gravis wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt (Tab. 20). Hierbei fiel auf, dass der Schweregrad der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt, gemessen mit dem QMG-Muskeltest, eine entscheidende Rolle in der Vorhersage der Beeinflussung des täglichen Lebens spielte (p < 0,001): Je höher der Gesamtwert im QMG-Test, desto stärker die Beeinträchtigung des Alltags. Die Erhöhung des QMG-Gesamtwerts um einen Punkt führte dabei im Durchschnitt zu einer Erhöhung des ADL-Gesamtwerts um 1,9 Punkte.

Bestätigt wurde in der Regressionsanalyse auch nochmals der enge Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und den Belangen des täglichen Lebens: Zeigte sich eine Verschlechterung des einen Aspekts, so war der andere Aspekt ebenfalls deutlich beeinträchtigt ( $p < 0,001$ ). Interessanterweise spielte es in dieser Untersuchung – im Gegensatz zur univariaten Analyse – keine Rolle, welche Muskelgruppen von der Myasthenia gravis betroffen waren. Die Beeinträchtigung des täglichen Lebens war unabhängig davon, ob ein Patient z.B. eine rein okuläre Myasthenia gravis hatte oder eine generalisierte Form der Erkrankung aufwies. Der Subtyp der Erkrankung war also kein unabhängiger Einflussfaktor der Belange des Alltags. Andere Aspekte, wie eine Thymuspathologie (im Sinne eines Thymoms oder einer Thymushyperplasie) oder Thymektomie, eventuell nachgewiesene spezifische Antikörper oder das Alter bei Studienteilnahme waren ebenfalls nicht entscheidend für die Ausprägung der alltäglichen Belange: Sie fielen bei der multivariaten Regressionsanalyse als beeinflussende Faktoren heraus. Insbesondere zeigte die multivariate Regressionsanalyse auch, dass das Geschlecht *kein* unabhängiger Faktor in der Vorhersage der Belange des Alltags war.

### 3.8.2 Schweregrad der Erkrankung: entscheidend für die Lebensqualität

Prädiktoren	B	SE	$\beta$	R <sup>2</sup>	P
ADL-Gruppe	5,405	1,937	0,272	0,483	0,006 (**)
QMG-Gesamtwert	0,981	0,211	0,471		< 0,001 (***)
Geschlecht	0,240	2,136	0,009		0,911
Alter bei Studienteilnahme	-0,099	0,062	-0,126		0,122

**Tab. 21:** Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersage der Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL 15). Signifikanz des Modells:  $p < 0,001$  (ANOVA). Anmerkungen: \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Die Regressionsanalyse zur Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität wies nach, dass die ADL-Gruppe, in welche die Patienten aufgrund ihrer individuellen Angaben im ADL-Fragebogen eingeteilt wurden (vgl. Kap. 3.1), einen signifikanten ( $p = 0,006$ ) Faktor in der Vorhersage der Lebensqualität darstellte: Je höher die individuelle ADL-Gruppe, desto schlechter war die Lebensqualität der Patienten. Auch der aktuelle Schweregrad der Erkrankung (QMG-Gesamtwert) spielte eine signifikante Rolle ( $p < 0,001$ ) in der Vorhersage der Lebensqualität. Bei der Erhöhung des QMG-Gesamtwerts um einen Punkt gaben die Patienten durchschnittlich eine Erhöhung des Gesamtwerts des QoL-15-Fragebogens um ca. 1 Punkt an. Der Nachweis von AChR- und/oder MuSK-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf die Lebensqualität, ebenso wenig wie das Vorliegen einer Thymuspathologie oder einer Thymektomie. Die Regressionsanalyse

zeigte darüber hinaus, dass letztendlich weder das Geschlecht der Patienten noch der spezifische Subtyp der Erkrankung (MG-Gruppen, siehe Kap. 3.4.1) als unabhängige Faktoren in der Vorhersage der Lebensqualität anzusehen waren.

### 3.8.3 Schwererer Krankheitsverlauf bei Patientinnen

Prädiktoren	B	SE	$\beta$	R <sup>2</sup>	P
QoL-15-Gruppe	2,101	0,564	0,321	0,547	< 0,001 (***)
ADL-Gruppen	4,368	0,804	0,459		< 0,001 (***)
Geschlecht	2,465	0,922	0,199		0,009 (**)
Alter bei Studienteilnahme	0,049	0,027	0,131		0,081

**Tab. 22:** Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersage der Schwere der Erkrankung (QMG-Gesamtwert). Signifikanz des Modells:  $p < ,001$  (ANOVA). Anmerkungen: \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ .

In Kapitel 3.3 wurde berichtet, dass Frauen im Durchschnitt zum Untersuchungszeitpunkt signifikant höhere Werte im QMG-Muskeltest hatten. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde deutlich, dass das Geschlecht tatsächlich ein entscheidender, unabhängiger Faktor in der Ausprägung der Krankheitsschwere war (vgl. Tab. 22). Insbesondere waren die untersuchten Patientinnen, unabhängig von anderen Faktoren, signifikant schwerer von der Erkrankung betroffen und erreichten dementsprechend höhere Werte im QMG-Muskeltest. Frauen hatten im Durchschnitt einen um rund 2,5 Punkte höheren QMG-Gesamtwert als Männer.

Der Zusammenhang zwischen dem QMG-Muskeltest und den Belangen des Alltags (ADL) bzw. der Lebensqualität (QoL 15) wurde auch in dieser Analyse erneut bestätigt: Je höher die QoL- bzw. ADL-Gruppe, desto höher lag durchschnittlich auch das Ergebnis, welches die Patienten im QMG-Muskeltest erreichten ( $p < 0,001$  für beide). Ebenso wenig wie bei den vorherigen Regressionsanalysen (Tab. 20 und 21) waren Thymuspathologien, Thymektomien oder Antikörper-Nachweise entscheidend für die Vorhersage der Krankheitsschwere (QMG-Gesamtwert). Dies ist insbesondere interessant, da in der univariaten Analyse die Thymektomie einen signifikanten Einfluss auf den Gesamtwert des QMG-Muskeltests hatte (vgl. Kap. 3.4.2). In der Regressionsanalyse zeigte sich aber, dass die Thymektomie letztlich doch kein unabhängiger Prädiktor für die Krankheitsschwere zum Untersuchungszeitpunkt war.

Bei keinem der untersuchten Regressionsmodelle (Tab. 20, 21 und 22) spielte das Alter bei Studienteilnahme eine entscheidende Rolle; weder die Lebensqualität noch die Belange des täglichen Lebens oder das Ergebnis des QMG-Muskeltests waren also abhängig vom Alter.

An dieser Stelle ist nochmals herauszustellen, dass das Geschlecht ein unabhängiger Einflussfaktor des Schweregrads (QMG) der Erkrankung war, nicht aber der Lebensqualität (QoL 15) und der Belange des Alltags (ADL). Erhöhte Gesamtwerte in den QoL- und ADL-Fragebögen bei den Patientinnen erklärten sich durch ihre höheren QMG-Werte und durch den beschriebenen engen Zusammenhang zwischen diesen Aspekten (vgl. Kap. 3.2).

### 3.9 Verlaufsuntersuchung über 6, 12 und 24 Monate: stabiler Zusammenhang zwischen Lebensqualität, Krankheitsschwere und Beeinträchtigungen des Alltags

Die Patienten wurden nicht nur zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter den Gesichtspunkten der Lebensqualität, Krankheitsschwere und Beeinträchtigung des täglichen Lebens untersucht, sondern einige von ihnen auch nach 6, 12 und 24 Monaten. Die durchschnittliche Lebensqualität der Patienten veränderte sich über diesen Zeitraum nur gering (siehe Tab. 23).

Zeitpunkt der Untersuchung	n	QoL-15-Gesamtwert
Einschluss	222	15,6 (12,1)
6 Monate Follow Up	108	14,1 (12,6)
12 Monate Follow Up	91	13,8 (12,2)
24 Monate Follow Up	23	14,7 (11,8)

**Tab. 23:** Lebensqualität (QoL 15) bei Patienten mit Myasthenia gravis im Verlauf der Studie: zum Einschlusszeitpunkt (n = 222), zum Follow Up nach 6 (n = 108), 12 (n = 91) und 24 Monaten (n = 23). Anmerkungen: angegeben sind jeweils der Mittelwert sowie die Standardabweichung.

Es wurde geprüft, ob der enge Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere, der Lebensqualität sowie den Belangen des täglichen Lebens, welcher für den Zeitpunkt der Studienteilnahme nachgewiesen werden konnte (vgl. Kap. 3.2 und 3.8), auch im Verlauf zu beobachten war. Dazu wurde ein gemischtes Regressionsmodell verwendet (vgl. Tab. 24). Es zeigte sich, dass sowohl die Krankheitsschwere (QMG-Gesamtwert) als auch der angegebene Grad an alltäglicher Beeinträchtigung (ADL-Gesamtwert) wichtige Prädiktoren für die Lebensqualität der Patienten waren ( $p < 0,001$  für ADL-Gesamtwert bzw.  $p = 0,001$  für QMG-Gesamtwert). Für die Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität galt: Erhöhte sich der QMG-Wert um einen Punkt, erreichten die Patienten im QoL-15-Fragebogen rund 0,5 Punkte mehr und zeigten somit eine Verschlechterung der Lebensqualität. Bei Erhöhung des ADL-Gesamtwerts um einen Punkt fiel dieser Unterschied noch deutlicher aus: Die Patienten erreichten dann durchschnittlich rund 1,7 Punkte mehr im QoL-15-Fragebogen. Der Zusammenhang zwischen diesen Aspekten zeigte sich

also nicht nur zu einem isolierten Untersuchungszeitpunkt, sondern war auch im Verlauf der Studie zu erkennen.

Ein weiterer Einflussfaktor für die Lebensqualität war der Zeitpunkt im Studienverlauf (*Index*), zu welchem die Patienten zu ihrer individuellen Lebensqualität befragt wurden. Je später der Zeitpunkt im Studienverlauf (*Index*), desto schlechter war die Lebensqualität ( $B = -0,68$ ,  $p = 0,034$ ; siehe Tab. 24). Das Geschlecht und das Alter bei Studienteilnahme waren keine unabhängigen Einflussfaktoren der Lebensqualität. Dies bestätigt die Ergebnisse, die in Kapitel 3.8 beschrieben wurden.

Feste Effekte	B (Schätzung)	SE	Signifikanz
Intercept $\beta_0$ (konstanter Term)	4,15	1,06	< 0,001 (***)
QMG-Gesamtwert	0,47	0,14	0,001 (**)
ADL-Gesamtwert	1,72	0,22	< 0,001 (***)
Zeitpunkt im Verlauf ( <i>Index</i> )	-0,68	0,32	0,034 (*)
Geschlecht	1,07	1,33	0,424
Alter bei Studienteilnahme	-0,05	0,03	0,154
<i>Kovarianzschätzung für Zufallseffekte</i>			
Varianz unter den individuellen Patienten	51,01	8,16	< 0,001 (***)

**Tab. 24:** Gemischtes Regressionsmodell zur Vorhersage der Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL 15) bei Patienten mit Myasthenia gravis im Verlauf vom Studieneinschluss zu 6, 12 und 24 Monaten. Anmerkungen: \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ;  $n = 205/304$  Messungen. *Marginales*  $r^2 = 11\%$  (Varianz, die durch die festen Effekte erklärt wird); *Konditionales*  $r^2 = 69\%$  (Varianz, die durch die festen Effekte und die Zufallseffekte erklärt wird).

Den größten Effekt ( $B = 51,01$ ;  $p < 0,001$ ) auf die Lebensqualität hatten schließlich andere, individuelle Aspekte der Patienten, die hier in der Untersuchung als *Varianz unter den individuellen Patienten* bezeichnet wurden. Worum es sich bei diesen Aspekten im Einzelnen handelte, konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis untersucht. Ziel der Arbeit war es, die Lebensqualität mittels *krankheitsspezifischer* Fragebögen und Testmethoden zu erfassen sowie unterschiedliche krankheitsassoziierte Einflussfaktoren auf die Lebensqualität zu identifizieren und zu bewerten. Auch sollte erstmalig geprüft werden, ob die gefunden Zusammenhänge über die Dauer von 6, 12 und 24 Monaten stabil waren. Dazu wurde eine Langzeitstudie mit insgesamt 222 Patienten des Interdisziplinären Myastheniezentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

In Übereinstimmung mit früheren Studien (Padua 2002, Leonardi 2010, Raggi 2010, Winter 2010, Basta 2012, Martínez-Lapiscina 2012, Suzuki S 2014, Utsugisawa 2014) zeigte sich, dass der Schweregrad der Erkrankung ein entscheidender Einflussfaktor für die Lebensqualität der Patienten war; es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Lebensqualität und der Krankheitsschwere. Die vorgelegte Arbeit konnte diesen Zusammenhang auch unter Verwendung krankheitsspezifischer Testmethoden bestätigen. Ab einem QMG-Wert von mehr als 5 Punkten wurde eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität der betroffenen Patienten gesehen. In dieser Arbeit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Schweregrad der Erkrankung auch über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 24 Monaten stabil war. Erstmals wurde in dieser Arbeit ein geschlechterspezifischer Unterschied nachgewiesen: Patientinnen mit Myasthenia gravis zeigten im Vergleich zu männlichen Patienten einen stärker ausgeprägten Schweregrad der Erkrankung und folglich eine schlechtere Lebensqualität. Auch der Subtyp der Erkrankung war von besonderer Bedeutung; Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis, d.h. also mit einer Beteiligung mehrerer Muskelgruppen, hatten insgesamt die schlechteste Lebensqualität. Letztlich war der Subtyp der Erkrankung jedoch kein unabhängiger Einflussfaktor der Lebensqualität; vielmehr bestätigte sich in den entsprechenden Regressionsanalysen erneut die zentrale Rolle des Schweregrads als beeinflussender Faktor der Lebensqualität. Keinen entscheidenden Effekt auf die Lebensqualität hatten dahingegen das Alter bei Studienteilnahme sowie bei Erkrankung, vorliegende Thymuspathologien und durchgeführte Thymektomien, die Einnahme spezifischer Medikamente sowie der Nachweis von krankheitstypischen Autoantikörpern.

## 4.2 Diskussion der Methoden

Insgesamt wurden 222 Patienten untersucht, die im Rahmen ihrer regelmäßigen Vorstellungen am Interdisziplinären Myastheniezentrum der Charité in die Studie eingeschlossen wurden. Für die Studie beantworteten die Patienten verschiedene krankheitsspezifische Fragebögen zur Lebensqualität (QoL 15 und QoL 60) sowie zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens (ADL). Darüber hinaus wurde ein krankheitsspezifischer Muskeltest durchgeführt (QMG). Andere Daten, wie z.B. Alter und Geschlecht, Thymuspathologien und Antikörper-Status, wurden aus der Myasthenia-gravis-Datenbank entnommen. Diese Daten wurden im Rahmen der Sprechstunden des Interdisziplinären Myastheniezentrums erhoben.

### 4.2.1 Patientenrekrutierung

Der Studieneinschluss der Patienten erfolgte im Rahmen der Sprechstunden der Hochschulambulanz des Interdisziplinären Myastheniezentrums. Für die vorliegende Studie wurden 222 Patienten eingeschlossen. Mit Ausnahme der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kap. 2) sowie der Geschlechterverteilung war die untersuchte Patientenpopulation recht heterogen: Die Patienten zeigten z.B. unterschiedliche Formen der Erkrankung, nahmen verschiedene krankheitsspezifische Medikamente ein und hatten eine unterschiedliche Krankheitsdauer. Eine potentielle Problematik der vorliegenden Untersuchung stellt die Möglichkeit des Selektionsbias in der Patientenrekrutierung dar: Es ist denkbar, dass nur bestimmte „Typen“ von Patienten überhaupt an der Studie teilnehmen wollten und somit nicht die gesamte Bandbreite aller Patienten mit Myasthenia gravis erfasst wurde. Darüber hinaus fand die Studie in einem ambulanten Rahmen statt; somit konnten Patienten, die aktuell besonders schwer von der Erkrankung betroffen waren, nicht für die Studie untersucht und befragt werden. Im Vergleich mit anderen Studien, die ein ähnliches Setting hatten, nämlich die klinische Untersuchung vor Ort in Kombination mit der fragebogengestützten Erhebung, stellt die Untersuchungsgruppe von 222 Patienten eine recht große Patientenzahl dar (vgl. Padua 2002, Rostedt 2006, Kulkantrakorn 2010, Leonardi 2010, Raggi 2010, Basta 2012, Suzuki S 2014). Das Interdisziplinäre Myastheniezentrum der Charité ist das einzige seiner Art in Berlin und Umgebung. Ein Großteil der Patienten mit Myasthenia gravis im Raum Berlin wird deshalb hier behandelt; es kann also davon ausgegangen werden, dass die Studie einen repräsentativen Querschnitt der betroffenen Patienten geben kann. Aufgrund der Größe der Population und der beschriebenen Heterogenität der Patientenklientel erlaubte die vorliegende Untersuchung einen

realistischen Einblick in die Lebensqualität und die Belange des täglichen Lebens von Patienten mit Myasthenia gravis in Deutschland.

#### **4.2.2 Fragebögen zur Lebensqualität und den Belangen des täglichen Lebens**

Zur Erhebung der Lebensqualität wurden der QoL-60-Fragebogen sowie dessen Kurzfassung, der QoL-15-Fragebogen, verwendet. Der QoL 60 wurde 2008 von Mullins et al. entwickelt und dient der Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis; im Vergleich zum häufig und auch in zahlreichen Studien zu Myasthenia gravis verwendeten SF-36-Fragebogen (Ware 1992) erfasst der QoL 60 krankheitsspezifische Aspekte der Lebensqualität deutlich besser (Mullins 2008). Dies gilt auch für den von Burns et al. (2011) entwickelten QoL 15. Der QoL 15 zeigt in Untersuchungen eine hohe Test-Retest-Reliabilität und ist für Langzeiterhebungen der Lebensqualität geeignet (Burns 2011 und 2012). Beide Fragebögen haben eine hohe Konstruktvalidität (Mullins 2008; Burns 2011). Kritisch ist zu beiden Methoden anzumerken, dass es keine Vergleichswerte der Normalbevölkerung gibt, da beide Fragebögen vor allem nach krankheitsspezifischen Aspekten der Lebensqualität fragen. Ein Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis mit der Normalbevölkerung und Patienten mit anderen Erkrankungen ist also im Gegensatz zu anderen Fragebögen nicht möglich. In der vorliegenden Untersuchung wurden trotzdem bewusst die krankheitsspezifischen Fragebögen gewählt, da sie die speziellen Probleme der Patienten besser erfassen und darstellen können als andere Methoden, wie z.B. der erwähnte SF-36, der in vielen anderen Studien zur Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis verwendet wurde (Padua 2001, Paul 2001, Padua 2002, Rostedt 2006, Raggi 2008, Kulkantrakorn 2010, Leonardi 2010, Twork 2010, Basta 2012, Ariatti 2014). Neuere Studien nutzten häufiger den QoL 15 bzw. QoL 60 (Martínez-Lapiscina 2012, Barnett 2013a, Suzuki S 2014, Utsugisawa 2014). Vor allem der QoL 15 ist im klinischen Alltag gut verwendbar, da er einen schnellen Überblick über die aktuelle Lebensqualität des Einzelnen gibt und auch kleine Veränderungen dieser gut erheben kann (Burns 2011).

Da eine signifikante Korrelation zwischen dem QoL 60 und dessen Kurzversion (QoL 15) bestand (vgl. Tab. 3 und Abb. 9), wurde primär der QoL 15 in den Auswertungen verwendet. Aufgrund des geringen Zeitaufwandes zur Erhebung (ca. 5-10 Minuten) und der hohen Validität eignet sich der QoL 15 gut zur standardisierten Erfassung körperlicher, sozialer und psychischer Aspekte der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis (vgl. Burns 2011).

Die Erfassung der Belange des täglichen Lebens erfolgte mit dem ADL-Fragebogen (Activities of Daily Living, Wolfe 1999). Er eignet sich zur einfachen Selbsteinschätzung der myasthenen Symptome sowie des Einflusses dieser auf den Alltag innerhalb weniger Minuten. Auch zeigt er eine hohe Korrelation zum QMG-Muskeltest und ein gutes Ansprechen auf klinische Veränderungen der Erkrankung (Wolfe 1999, Muppidi 2011 und 2012). Ähnlich wie beim QoL 15 bzw. 60 gibt es auch beim ADL-Fragebogen keine Vergleichswerte der Normalbevölkerung, da die Fragen krankheitsspezifisch gestellt sind; auch hier ist also ein Vergleich von Patienten mit Myasthenia gravis mit gesunden Probanden nicht möglich. Ein weiterer Kritikpunkt an der Methode ist die fehlende Erfassung der axialen Muskelschwäche, z.B. der Schwäche der Nackenmuskulatur (Muppidi 2012). Trotz der unkomplizierten Anwendung und der hohen Korrelation zum QMG-Test wurde der ADL-Fragebogen bisher nach aktuellem Kenntnisstand in keiner Studie zur Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis verwendet. Der Fragebogen erfasst jedoch relevante Aspekte des täglichen Lebens der Patienten, die durch die Erkrankung empfindlich gestört sein können, wie z.B. die Fähigkeit zu kauen oder die eigene Körperpflege durchzuführen, und ist somit als ergänzendes Instrument in der klinischen Untersuchung sowie der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der Krankheit durchaus sinnvoll.

### **4.2.3 QMG-Muskeltest**

Der QMG-Muskeltest wurde zur Erfassung des Schweregrads der Erkrankung und zur Beurteilung der betroffenen Muskelgruppen verwendet. Er wurde 1992 von Tindall et al. entwickelt. Die Arbeitsgruppe der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) empfahl im Jahr 2000 die Verwendung des QMG-Tests in Studien zu Myasthenia gravis (Jaretzki 2000); einige neuere Studien sind dieser Empfehlung gefolgt und haben den QMG-Muskeltest zur Erfassung des Schweregrads der Myasthenia gravis verwendet (Suzuki Y 2011, Basta 2012, Suzuki S 2014, Utsugisawa 2014). Bedlack et al. (2005) zeigten, dass der QMG-Test eine hohe Reliabilität und Validität hat. Geschlechterspezifische Unterschiede in der Muskelkraft, z.B. in der Handkraft, werden im QMG-Test durch unterschiedliche Referenzwerte für Männer und Frauen beachtet. Kritisch ist zum QMG-Test anzumerken, dass das Ergebnis des Tests von der Mitarbeit des jeweiligen Patienten während des Tests und vom Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme abhängt. Gerade der zweite Punkt ist nicht zu vernachlässigen, da vor allem der Einnahme von Acetylcholinesterase-Inhibitoren einen kurzfristigen Effekt auf die Muskelkraft hat. Darüber

hinaus kritisierten Barnett et al. (2013b) in ihrer Untersuchung zum QMG-Test, dass die Subkategorien *Armkraft*, *Beinkraft*, *Kraft der Nackenmuskulatur* sowie *Ptoxis* eine gute interindividuelle Unterscheidung erlauben, nicht jedoch die Subkategorien *Doppelbilder* sowie *Dysarthrie*, *Schlucken* und *Vitalkapazität*; sie sprachen sich daher für eine Anpassung der Referenzwerte bei einigen der QMG-Subkategorien aus (Barnett 2013b).

Letztlich ist der QMG-Muskeltest trotz der erwähnten Defizite ein gutes Instrument zur Erhebung der Krankheitsschwere der Erkrankung und der Beeinträchtigung der verschiedenen Muskelgruppen, das einen guten Überblick über die *aktuelle* Muskelkraft der Patienten gibt sowie eine hohe Reliabilität zeigt (Jaretzki 2000, Bedlack 2005). Für künftige Studien sollte jedoch darauf geachtet werden, dass der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme besser dokumentiert und wenn möglich sogar standardisiert wird, um eine genauere Beurteilbarkeit der Muskelkraft zu ermöglichen. Gegebenenfalls sollten auch andere Referenzwerte für bestimmte Subkategorien des Tests verwendet werden, wie von Barnett et al. (2013b) empfohlen. Ebenfalls könnte über eine Vereinheitlichung des Untersuchungszeitpunktes nachgedacht werden, um der krankheitsspezifischen Problematik gerecht zu werden, dass viele Patienten erst im Laufe des Tages Symptome entwickeln. Dabei ist natürlich die organisatorische Umsetzbarkeit dieser Standardisierung zu beachten.

Alternativ zum QMG-Muskeltest hätte der Schweregrad der Erkrankung auch mit der MGFA-Klassifikation beschrieben werden können. Diese dient primär der schnellen klinischen Einteilung der Patienten in Subgruppen der Krankheit und fasst Patienten mit einer ähnlichen klinischen Präsentation und Prognose sowie einem ähnlichen Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen zusammen (Jaretzki 2000). Die MGFA-Klassifikation ist jedoch so konstruiert, dass immer die *jemals* schwerste Krankheitsausprägung anzugeben ist, die ein Patient im Laufe seiner Erkrankung erreicht hat. Bestand bei einem Patienten beispielsweise in der Krankheitsgeschichte die Notwendigkeit zur Beatmung aufgrund der myasthenen Symptomatik, so wird er immer in der MGFA-Gruppe V (*Notwendigkeit einer Intubation mit oder ohne Beatmung*) zu führen sein – unabhängig davon, wie es ihm zum Zeitpunkt der Untersuchung geht. Aus thematischen Gründen wurde daher der QMG-Test und nicht die MGFA-Klassifikation zur Erhebung des Schweregrads der Erkrankung verwendet; schließlich sollte der *aktuelle* und nicht der *jemals* erreichte Schweregrad der Krankheit erhoben werden.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Ein Großteil der untersuchten Patienten hatte eine generalisierte Myasthenia gravis (GMG). Im Vergleich zu Patienten, bei denen ausschließlich die okuläre (OMG), bulbäre (BMG) oder die Extremitäten- und Rumpfmuskulatur (ERM) betroffen waren, hatten Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis die schlechteste Lebensqualität, die stärkste Beeinträchtigung des täglichen Lebens und die höchsten Werte im QMG-Muskeltest. Die Lebensqualität und die Krankheitsschwere korrelierten signifikant miteinander; in der Regressionsanalyse zeigte sich die Krankheitsschwere als entscheidender prognostischer Faktor für die Lebensqualität und die Belange des täglichen Lebens. Ab einem QMG-Wert von über 5 Punkten konnte eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität der betroffenen Patienten gesehen werden. Der enge Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Schweregrad der Erkrankung bestand über den gesamten Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 24 Monaten. Bemerkenswert waren die geschlechterspezifischen Unterschiede in der Krankheitsschwere sowie der Lebensqualität. So hatten Frauen im Durchschnitt signifikant höhere Werte im QMG-Muskeltest, zeigten also zum Untersuchungszeitpunkt eine stärker ausgeprägte Muskelschwäche als Männer. Dies wurde in der Regressionsanalyse bestätigt: Das weibliche Geschlecht war ein wichtiger Einflussfaktor für die Krankheitsschwere. Keinen entscheidenden Effekt auf die Lebensqualität, die Belange des Alltags und die Krankheitsschwere hatten die folgenden Aspekte: krankheitsspezifische Medikamente, Alter des Patienten bei Studienteilnahme, Antikörper-Status, Thymuspathologien und Thymektomie.

#### 4.3.1 Eingeschränkte Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis

In der Untersuchung aller Studienpatienten zeigte sich, dass die Lebensqualität durchschnittlich mittelgradig und das tägliche Leben mäßig beeinträchtigt waren; der durchschnittliche Schweregrad der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt war als leicht bis mäßig einzustufen. Mullins et al. (2008) berichteten ebenfalls von einer Verminderung der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis: durchschnittlich erreichten die Patienten in dieser Studie im QoL-60-Fragebogen einen Mittelwert von 79,3 Punkten (SD 33,8; Range: 18-177 bei n = 80). Bemerkenswerterweise hatten die Patienten in der Untersuchung von Mullins eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität als die Patienten der vorliegenden Arbeit (MW QoL 60 60,7; vgl. Kap. 3.1). Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass in der Untersuchung von Mullins Patienten mit einer rein okulären Form der Erkrankung aus der Analyse ausgeschlossen

wurden. Besonders schwer betroffene Patienten, die z.B. eine myasthene Krise hatten, wurden weder bei Mullins noch in dieser Untersuchung befragt (vgl. Kap. 4.2.1). Martínez-Lapiscina et al. (2012) konnten ebenso eine verminderte Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis nachweisen und zeigten, dass primär physische, mentale und soziale Aspekte der Lebensqualität betroffen waren. Auch Leonardi et al. (2010), Twork et al. (2010) und Winter et al. (2010) wiesen, jedoch unter Verwendung des krankheitsunspezifischen SF-36-Fragebogens, auf eine verminderte Lebensqualität bei den Patienten hin.

Myasthenia gravis ist eine chronische Erkrankung und hat als solche, ebenso wie andere chronische Erkrankungen, wie z.B. Amyotrophe Lateralsklerose, Multiple Sklerose oder rheumatische Erkrankungen (Winter 2010<sup>9</sup>, Nelson 2003<sup>10</sup>, Pizzimenti 2013<sup>10</sup>, Benito-León 2002<sup>11</sup>, Pöllmann 2005<sup>11</sup>, Vilenha 2014<sup>12</sup>, Andréll 2014<sup>13</sup>, Wen 2014<sup>14</sup>, Falsarella 2012<sup>15</sup>), oftmals einen deutlich negativen Effekt auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Dies sollte bei der Behandlung berücksichtigt werden und gegebenenfalls zu einer Ergänzung der therapeutischen Maßnahmen, wie z.B. durch ergo- oder psychotherapeutische Maßnahmen, führen. Letztlich spielen für Patienten mit Myasthenia gravis tatsächlich nicht nur die physischen Einschränkungen durch die verminderte Muskelkraft eine Rolle, sondern auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Belange des Alltags.

#### **4.3.2 Schweregrad der Erkrankung: wichtiger Einflussfaktor der Lebensqualität**

Mit dem Nachweis der signifikanten Korrelation zwischen dem QMG-Muskeltest und den QoL- und ADL-Ergebnissen wurde die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit bestätigt: Es bestand ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der aktuellen Krankheitsschwere und der Lebensqualität bzw. den Belangen des täglichen Lebens von Patienten mit Myasthenia gravis. Je höher der QMG-Wert, je stärker also die muskuläre Beeinträchtigung, desto schlechter bewerteten die Patienten ihre Lebensqualität und desto schwerwiegender war ihr Alltag beeinträchtigt. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen vorheriger Studien, in denen ebenfalls ein Zusammenhang

---

<sup>9</sup> Untersuchung der Lebensqualität bei Amyotropher Lateralsklerose, Fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie und Myasthenia gravis

<sup>10</sup> Lebensqualität bei Amyotropher Lateralsklerose

<sup>11</sup> Lebensqualität bei Multipler Sklerose

<sup>12</sup> Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie, Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, Adipositas oder Krebserkrankungen

<sup>13</sup> Lebensqualität bei Patienten mit Fibromyalgie

<sup>14</sup> Lebensqualität bei chronischer Gastritis und peptischen Ulcera

<sup>15</sup> Lebensqualität bei rheumatischen Erkrankungen

zwischen diesen Aspekten nachgewiesen werden konnte, teils mit der gleichen Methodik (QMG-Test und QoL-Fragebögen; Basta 2012, Suzuki S 2014, Utsugisawa 2014), teils mit anderen Methoden (Padua 2002, Leonardi 2010, Raggi 2010, Twork 2010, Winter 2010, Martínez-Lapiscina 2012; v.a. SF-36-Fragebogen). Dieser Zusammenhang konnte auch bei anderen chronischen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen werden, z.B. bei der Amyotrophen Lateralsklerose (Winter 2010, Pizzimenti 2013) und der Multiplen Sklerose (Benito-León 2002). Über das Konzept der Lebensqualität hinausgehend zeigten Paul et al. (2000), Twork et al. (2010) und Suzuki Y et al. (2011) in ihren Untersuchungen, dass Patienten mit einem hohen QMG-Wert häufiger depressive Zustände hatten.

So intuitiv und nachvollziehbar dieser Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Krankheitsschwere erscheint, ist es doch umso wichtiger, diese Erkenntnis im klinischen Alltag bei der Behandlung der Patienten zu beachten. Neben der Krankheitsschwere gibt es sicherlich noch weitere Faktoren, welche die Lebensqualität der Patienten beeinflussen können, beispielsweise soziale und berufliche Umstände, die Persönlichkeit des Patienten, der individuelle Umgang mit einer Krankheit oder weitere Erkrankungen (vgl. Knieling 1998, Köhler 2007, Twork 2010). Basta et al. (2012) konnten in ihrer Studie zeigen, dass z.B. der Bildungsgrad, psychosoziale Faktoren (wie die Akzeptanz der eigenen Erkrankung) und der Familienstand Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis hatten. Diese Aspekte konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit und mit den verwendeten Fragebögen bzw. Tests nicht erfasst werden. Um ein umfassenderes Bild der Lebensqualität der betroffenen Patienten zeichnen zu können, wäre die zusätzliche Erfassung dieser Daten in zukünftigen Studien erstrebenswert.

### **4.3.3 Geschlechterspezifische Unterschiede in Schweregrad und Lebensqualität**

Die vorliegende Untersuchung beschrieb, dass Patientinnen mit Myasthenia gravis im QMG-Muskeltest signifikant schlechtere Werte hatten als männliche Patienten, somit also einen höheren Schweregrad der Erkrankung aufwiesen. In der Regressionsanalyse zur Untersuchung der beeinflussenden Faktoren des QMG-Tests wurde dieser Effekt bestätigt: Das weibliche Geschlecht war – unabhängig von anderen Faktoren – ein signifikanter Einflussfaktor auf die Ergebnisse des QMG-Muskeltests und somit auf den Schweregrad der Erkrankung. Frauen erzielten im Durchschnitt 2,5 Punkte mehr im QMG-Test als Männern. Dieser Unterschied wurde nach aktuellem Wissensstand bisher noch nie beschrieben. Auch zeigte sich eine unterschiedliche Geschlechterverteilung in den QMG-Muskelgruppen: Ca. 88% der Frauen hatten eine

generalisierte Myasthenia gravis, jedoch nur ca. 65% der Männer. Keine einzige Patientin hatte eine rein okuläre Myasthenia gravis – im Gegensatz zu den männlichen Patienten (ca. 13%). Leker et al. (1998) und Wöhrle (2000) beschrieben in ihren Studien eine Verschlechterung der myasthenen Symptomatik im Zusammenhang mit der Menstruation. Möglicherweise könnte dies ein Erklärungsansatz für die geschlechterspezifischen Unterschiede im Schweregrad sein. In der Untersuchung fiel auf, dass bei Patientinnen weniger häufig AChR-Antikörper nachgewiesen wurden als bei männlichen Patienten (vgl. Kap. 3.3). Zwar spielte der Antikörper-Nachweis in den Regressionsanalysen keine entscheidende Rolle, dennoch ist an dieser Stelle zu diskutieren, ob nicht bei jenen Frauen, bei denen weder AChR- noch MuSK-Antikörper nachgewiesen wurden, möglicherweise andere Antikörper wie z.B. Titin-AK oder LRP4-AK vorlagen. Da im Rahmen dieser Studie jedoch nicht nach diesen spezifischen Antikörpern gesucht wurde, stellt dies zum aktuellen Zeitpunkt lediglich einen möglichen Erklärungsansatz der geschlechterspezifischen Unterschiede dar, welcher weiter geprüft werden sollte.

Zur weiteren Analyse der Zusammenhänge sowie zur Bestätigung des hier erstmals beschriebenen Ergebnisses der geschlechterspezifischen Unterschiede des Schweregrades müssten weitere Studien durchgeführt werden. Sollte sich der geschlechterspezifische Unterschied erneut zeigen, sollte in Betracht gezogen werden, dies in der Therapie der Myasthenia gravis zu berücksichtigen, z.B. im Sinne einer intensivierten medikamentösen Therapie.

In der univariaten Analyse der Lebensqualität fiel auf, dass die Frauen sowohl eine schlechtere Lebensqualität als auch eine stärkere Beeinträchtigung des täglichen Lebens hatten; der Unterschied zu den männlichen Patienten war in beiden Fällen signifikant. Interessanterweise spielte das Geschlecht in den Regressionsanalysen zur Identifikation der Einflussfaktoren auf diese beiden Aspekte keine Rolle mehr. Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen dem Schweregrad (QMG) und der Lebensqualität (QoL 15) sowie den Belangen des Alltags (ADL) und der Tatsache, dass das Geschlecht in den Regressionsanalysen *kein* unabhängiger Einflussfaktor der Lebensqualität und der Belange des Alltags war, liegt der Schluss nahe, dass die erhöhten QoL- und ADL-Werte bei den Patientinnen lediglich Folge des höheren Schweregrades waren. Darüber hinaus ist es denkbar, dass es noch andere, entscheidendere Faktoren in der Beeinflussung der Lebensqualität und des Alltags bei den betroffenen Patienten gibt als das Geschlecht, z.B. andere Erkrankungen oder soziale Umstände. Frauen waren in der vorliegenden Untersuchung zum Zeitpunkt der Studienteilnahme durchschnittlich bereits länger krank. Letztlich sollte dies jedoch keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen gehabt

haben, da die Erkrankungsdauer kein unabhängiger Einflussfaktor der Lebensqualität war (vgl. Kap. 3.8.2).

Im Gegensatz zu den hier gezeigten Ergebnissen stellten Basta et al. (2012) unter Verwendung des krankheitsunspezifischen SF-36-Fragebogens keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Lebensqualität fest. Möglicherweise liegt dies daran, dass der SF-36-Fragebogen die spezifischen Probleme und alltäglichen Einschränkungen von Patienten mit Myasthenia gravis nicht so genau erfassen kann wie die QoL-15- und QoL-60-Fragebögen (vgl. Kap. 4.2.2). Letztlich sollte jedoch auch dieser Zusammenhang durch zusätzliche Studien unter Verwendung der krankheitsspezifischen Lebensqualität-Fragebögen (QoL 15 und QoL 60) und unter Erhebung der bereits diskutierten weiteren Einflussfaktoren weitergehend untersucht werden.

#### **4.3.4 Lebensqualität unterschiedlich beeinträchtigt bei Subtypen der Erkrankung**

Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis (GMG) hatten in der univariaten Analyse eine deutlich schlechtere Lebensqualität als Patienten, bei denen jeweils nur eine Muskelgruppe betroffen war, d.h. also bei Patienten mit einer rein okulären oder bulbären Myasthenia gravis (OMG oder BMG) oder mit ausschließlich betroffener Extremitäten- und Rumpfmuskulatur (ERM). Martínez-Lapiscina et al. (2012) kamen in ihrer Untersuchung der Lebensqualität bei verschiedenen Subtypen der Erkrankung unter Verwendung des QMG-Muskeltests sowie des QoL-15-Fragebogens zu dem gleichen Ergebnis. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien zu dieser Thematik eine schlechtere Lebensqualität bei Patienten gezeigt, bei denen in der klinischen Untersuchung eine Beteiligung der bulbären Muskulatur nachgewiesen werden konnte (Rostedt 2006, Leonardi 2010, Basta 2012). In diesen Studien wurde jedoch die *Beteiligung bulbärer Muskulatur* und nicht – wie in der vorliegenden Studie – der *rein bulbäre Subtyp* (BMG) untersucht. Auch wurde in den genannten Studien der krankheitsunspezifische SF-36-Fragebogen verwendet. Möglicherweise erklären diese beiden Punkte die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien von Rostedt et al. (2006), Leonardi et al. (2010) und Basta et al. (2012) auf der einen Seite und der Ergebnisse von Martínez-Lapiscina et al. (2012) sowie der vorliegenden Arbeit auf der anderen Seite. In dieser Arbeit zeigte sich, dass Patienten mit einer rein bulbären Myasthenia gravis (BMG) bemerkenswerterweise die höchste Lebensqualität hatten. Ein Erklärungsansatz für dieses Phänomen ist die Annahme, dass Patienten mit einer ausschließlich bulbären Muskelbeteiligung (BMG) letztlich in der Ausübung des Alltags, z.B. in der Versorgung ihrer Familien oder in beruflichen Situationen, nicht so bedeutend eingeschränkt sind wie Patienten, bei

denen diese Muskelschwäche in mehreren Muskelgruppen auftritt, die also eine generalisierte Myasthenia gravis haben.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse sprechen zwar dafür, dass ein Zusammenhang zwischen dem Subtyp der Erkrankung und der individuellen Lebensqualität eines Patienten bzw. einer Patientin bestand. In der Regressionsanalyse konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr gezeigt werden. Die zweite Hypothese dieser Arbeit konnte damit nicht abschließend bestätigt werden; der Subtyp der Erkrankung war trotz der zunächst signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Muskelgruppen kein entscheidender Einflussfaktor in der Vorhersage der Lebensqualität. Vielmehr scheint, wie bereits gezeigt, der Gesamt-Schweregrad der Erkrankung die wesentlich wichtigere Rolle zu spielen.

In der Untersuchung der QMG-Gesamtwerte hatten Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis (GMG) im Durchschnitt wesentlich höhere QMG-Werte als Patienten, bei denen jeweils nur eine Muskelgruppe betroffen war (OMG, BMG oder ERM; vgl. Tab. 9 und Abb. 13). In Kenntnis des engen Zusammenhangs zwischen der Lebensqualität und dem Schweregrad der Erkrankung könnte man hier einen Erklärungsansatz für die Unterschiede in der Lebensqualität vermuten, die in der univariaten Analyse auffielen (vgl. Abb. 14). Tatsächlich muss jedoch angemerkt werden, dass dies nur auf den ersten Blick als Erklärung in Betracht kommen kann: Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis hatten genauso wie andere Patienten die „Chance“, einen geringen QMG-Gesamtwert zu erlangen<sup>16</sup>. Diese Beobachtung bietet also keine Erläuterung für die gefundenen Zusammenhänge.

Patienten mit einem QMG-Gesamtwert von über 5 Punkten ( $QMG > 5$ ) hatten im Vergleich zu Patienten mit einem geringeren Gesamtwert eine signifikant schlechtere Lebensqualität. Dies bestätigt erneut den engen Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der Lebensqualität und damit die erste Hypothese dieser Arbeit. Es legt allerdings auch nahe, dass es ab einer Punktzahl von über 5 Punkten im QMG-Test zu einem „Umschlagen“ der Lebensqualität ins deutlich Schlechtere kommt: Der QoL-15-Mittelwert von Patienten mit  $QMG > 0$  bis  $\leq 5$  lag bei 7,8 Punkten, der von Patienten mit  $QMG > 5$  immerhin bei 20,8 Punkten ( $p < 0,001$ ). Nach aktuellem Kenntnisstand ist bisher noch nicht spezifisch untersucht worden, ab welchem QMG-

---

<sup>16</sup> Bsp.: Patient mit generalisierter Myasthenia gravis bekommt im QMG-Test 1 Punkt in der Kategorie *Doppelbilder* und 1 Punkt in der Kategorie *Armkraft linker Arm*: QMG-Gesamtwert von 2 Punkten. Patient mit bulbärer Myasthenia gravis bekommt 2 Punkte in der Kategorie *Dysarthrie*: ebenfalls QMG-Gesamtwert von 2 Punkten.

Wert es zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Es könnte jedoch gerade für den klinischen Alltag von Interesse sein, diesen Zusammenhang in der Therapie der Erkrankung zu berücksichtigen, indem für Patienten mit höheren QMG-Werten nicht nur eine Anpassung der medikamentösen Therapie, sondern auch zusätzliche Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden.

#### **4.3.5 Thymuspathologien und Thymektomie, Antikörper-Status, Medikamente und Alter: kein Einfluss auf Lebensqualität und Krankheitsschwere**

In Übereinstimmung mit vorherigen Untersuchungen hatte das Alter der Patienten bei Studienteilnahme weder Einfluss auf die Krankheitsschwere noch auf die Lebensqualität (Kulkantrakorn 2010, Basta 2012, Ariatti 2014). Zwar bestand eine schwache negative Korrelation zwischen dem Alter bei Studienteilnahme und der Lebensqualität (vgl. Kap. 3.2), doch zeigte sich dieser Zusammenhang in der Regressionsanalyse nicht mehr. Ebenso gab es eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen dem QMG-Gesamtwert und der Krankheitsdauer und eine negative Korrelation zwischen dem Alter bei Erstsymptomatik bzw. -diagnose und dem QoL-15-Gesamtwert (vgl. Kap. 3.5), doch wurden diese Zusammenhänge nicht in den entsprechenden Regressionsanalysen bestätigt. In Zusammenschau der Ergebnisse impliziert dies, dass es mit zunehmender Krankheitsdauer offenbar keinen relevanten Gewöhnungseffekt an die Erkrankung gibt (im Sinne eines Sich-Abfindens mit der Tatsache, an einer chronischen Erkrankung zu leiden). Andererseits weist dies auch darauf hin, dass es allgemein im Laufe der Krankheit keine nennenswerte Verschlechterung der Lebensqualität gibt, sondern die Lebensqualität im Laufe der Erkrankung recht stabil bleibt (vgl. auch Tab. 23).

Das Vorhandensein von bestimmten Antikörpern (AChR-AK und MuSK-AK) hatte weder in der univariaten noch in der Regressionsanalyse einen Einfluss auf die Lebensqualität, die Belange des täglichen Lebens oder die Krankheitsschwere. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien (Besinger 1983, Romi 2000, Paul 2002, Ariatti 2014, Utsugisawa 2014) und zeigt, dass diese Aspekte primär durch andere Faktoren beeinflusst werden müssen. Kritisch ist an dieser Stelle anzumerken, dass das Vorhandensein anderer Autoantikörper (LRP4-AK, Agrin-AK, clustered AChR-AK, Titin-AK, Kv1.4-AK) nicht untersucht wurde und somit auch keine Aussage über deren Einfluss auf die Lebensqualität bzw. die Krankheitsschwere bei den Patienten dieser Studie getroffen werden kann.

Auch der Nachweis von Thymuspathologien in der Anamnese, wie Thymushyperplasie oder Thymom bzw. eine Thymektomie, hatte keinen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität oder die Krankheitsschwere. Lediglich zwei Tendenzen ließen sich in der Untersuchungen erkennen: Patienten mit einem QMG-Wert von 0 Punkten, d.h. also einer in diesem Test nicht nachweisbaren Muskelschwäche, waren signifikant häufiger thymektomiert. Patienten mit einem Thymom, von denen ausnahmslos alle thymektomiert waren, hatten insgesamt den geringsten QMG-Wert. In den Regressionsanalysen zur Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren der Krankheitsschwere und Lebensqualität sowie der Belange des täglichen Lebens waren diese Zusammenhänge nicht mehr nachweisbar. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Arbeiten, die keinen Zusammenhang zwischen Thymuspathologien sowie einer Thymektomie und der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis fanden (Kulkantrakorn 2010, Basta 2012). Busch et al. (1996) hingegen zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität nach Thymektomie, gemessen mit dem EORTC<sup>17</sup>-Fragebogen zur Lebensqualität. Die Verbesserungen zeigten sich in den Bereichen *Arbeitsfähigkeit, Kognitive und soziale Funktionen* und *Körperlicher Status*. Letztlich können die Ergebnisse dieser Arbeiten aufgrund der unterschiedlichen Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität nicht verglichen werden. Gerade vor dem Hintergrund, dass einige Studien von einer deutlichen klinischen Verbesserung der Erkrankung, zum Teil bis hin zur kompletten Remission, berichtet haben (Busch 1996, Bachmann 2008, Seybold 2012) und der engen Verknüpfung von Krankheitsschwere und Lebensqualität erscheint die Frage nach dem Effekt der Thymektomie auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten besonders interessant. Sie konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden; eine prospektive Studie zur Untersuchung dieser Fragestellung mit Erhebung der Lebensqualität sowie der Krankheitsschwere vor und nach dem operativen Eingriff wäre daher sinnvoll.

Neben der Untersuchung, welche Medikamente die Studienpatienten einnahmen, war die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Medikation und Lebensqualität von besonderem Interesse. Obwohl gerade Glucocorticoide eine depressive Symptomatik hervorrufen und somit deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben können (Rote Liste 2014: Fachinformationen, Suzuki Y 2011), wurde ein solcher Zusammenhang hier nicht gefunden. Auch Padua et al. (2001), Kulkantrakorn et al. (2010) und Ariatti et al. (2014) kamen zum gleichen Ergebnis: Eine generelle Beziehung zwischen der Einnahme krankheitsspezifischer Medikamente und der Lebensqualität bestand in ihren Untersuchungen nicht. Interessant ist jedoch, dass Utsigisawa et al. (2014) in ihrer

---

<sup>17</sup> European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Studie zu dem Fazit kamen, dass die Dosis der Glucocorticoide entscheidend für die Beeinträchtigung der Lebensqualität der befragten Patienten war; insbesondere beschrieben sie einen negativen Einfluss der Glucocorticoide ab einer Dosis von  $\geq 5\text{mg/Tag}$ . Diese Zusammenhänge konnten in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden, obwohl der Mittelwert der Glucocorticoid-Dosierung hier bei  $11,3\text{mg/Tag}$  lag und damit deutlich über der beschriebenen Grenze von  $5\text{mg/Tag}$ . Im Vergleich der Patientengruppen mit einer Mono- oder Kombinationstherapie wurden hinsichtlich der Krankheitsschwere und Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede gesehen. Patienten, die monotherapeutisch z.B. mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren behandelt wurden, unterschieden sich in diesen Aspekten kaum von Patienten, die beispielsweise eine Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden und Azathioprin oder  $\geq 3$  Medikamente erhielten. In der Annahme, dass Patienten, die mehrere Medikamente einnahmen, von vornherein schwerer von der Krankheit betroffen waren als Patienten, die nur eine Monotherapie benötigten, lassen sich die hier vorgestellten Daten so deuten, dass die verordneten Medikamente die Unterschiede in Krankheitsschwere und Lebensqualität ausglich. Es ist an dieser Stelle kritisch anzumerken, dass ein Vergleich mit Patienten, die keine krankheitsspezifische Medikation einnahmen, aufgrund der geringen Fallzahl ( $n = 3$ ) nicht möglich war. Auch wurden andere Medikamente, die die Patienten möglicherweise aufgrund anderer Erkrankungen einnahmen, nicht dokumentiert. Beides wäre jedoch zur umfassenderen und genaueren Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Lebensqualität sowie Krankheitsschwere und der medikamentösen Therapie von Myasthenia gravis von Interesse und sollte in künftigen Studien zu dieser Thematik einbezogen werden.

#### **4.3.6 Krankheitsschwere: ein entscheidender Einflussfaktor der Lebensqualität**

In den Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass von allen hier untersuchten Faktoren lediglich die Krankheitsschwere (QMG-Gesamtwert) sowie die Beeinträchtigung der Belange des täglichen Lebens (ADL-Gruppen) die einzigen entscheidenden Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis waren. Bei Erhöhung des QMG-Gesamtwerts um einen Punkt kam es zu einem Anstieg des QoL-15-Gesamtwerts ebenfalls um einen Punkt ( $B = 0,981$ ,  $p < 0,001$ ) und somit zur Verschlechterung der Lebensqualität. Der Wechsel von einer ADL-Gruppe (vgl. Kap. 3.1) in die nächsthöhere Gruppe führte zu einem Anstieg des QoL-15-Gesamtwerts um fünf Punkte ( $B = 5,405$ ,  $p = 0,006$ ). Dies stand im Einklang mit den Ergebnissen der univariaten Untersuchung, den Korrelationsanalysen sowie den Resultaten früherer Studien

(Padua 2002, Leonardi 2010, Raggi 2010, Twork 2010, Winter 2010, Martínez-Lapiscina 2012, Basta 2012, Suzuki S 2014, Utsugisawa 2014) und bekräftigte damit erneut die erste Hypothese dieser Arbeit.

Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik wären gerade im Hinblick auf den Stellenwert der Krankheitsschwere im Kontext mit anderen, die Lebensqualität beeinflussenden Faktoren sinnvoll. Von besonderem Interesse wäre hierzu eine Langzeitstudie unter Verwendung der krankheitsspezifischen Tests und Fragebögen und mit gleichzeitiger Erfassung der beruflichen und sozialen Gegebenheiten, der Persönlichkeitsstruktur und weiterer Erkrankungen – v.a. die Ko-Inzidenz anderer chronischer Erkrankungen sowie psychiatrischer Krankheiten – und der daraus resultierenden weiteren Medikamenteneinnahme.

#### **4.3.7 Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Krankheitsschwere langfristig stabil**

Der beschriebene enge Zusammenhang zwischen der Lebensqualität, den Belangen des täglichen Lebens und der Krankheitsschwere war über einen Zeitraum von 6, 12 und 24 Monaten stabil. Dies wurde im gemischten Regressionsmodell gezeigt. Soweit bekannt, wurde das Langzeitverhalten dieser Aspekte bislang kaum untersucht; die bisherigen Langzeitstudien bei Myasthenia gravis beschäftigten sich vor allem mit der Lebensqualität nach Thymektomie (Busch 1996, Bachmann 2007), nach IVIG-Gabe und Plasmapherese (Barnett 2013a) bzw. generell mit psychosozialen Prädiktoren für den Krankheitsverlauf (Knieling 1998).

Die hier vorgestellten Ergebnisse bestätigen die dritte Hypothese der Arbeit und zeigen, dass der Einfluss des Schweregrads auf die Lebensqualität und die Belange des Alltags auch über unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume stabil bleibt. Auch an dieser Stelle ist erneut anzumerken, dass die Krankheitsschwere sicherlich nur *einen* unter mehreren wichtigen Faktoren in der Beeinflussung der Lebensqualität darstellt. Auch wäre eine Beobachtung der Zusammenhänge über einen noch längeren Zeitraum sinnvoll. Die Langzeitstudie des Interdisziplinären Myastheniezentrum der Charité, aus welcher die Daten der hier gezeigten Untersuchungen stammen, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht beendet; weitere Daten zum Langzeitverlauf sind also zu erwarten.

Der Zeitpunkt im Studienverlauf (*Index*) war ebenfalls ein signifikanter Einflussfaktor im gemischten Regressionsmodell zur Vorhersage der Lebensqualität; dabei war die Lebensqualität der Patienten umso besser, je später in den Follow-Up-Untersuchungen der Studie sie dazu gefragt

wurden. Der Effekt war jedoch nur leicht ausgeprägt: Von einem Studientermin auf den nächsten gaben die Patienten durchschnittlich eine Verbesserung ihrer Lebensqualität im QoL-15-Fragebogen um ca. 0,7 Punkte an (vgl. Kap. 3.9). Im langfristigen Krankheitsverlauf spielte die Erkrankungsdauer keine Rolle für die Lebensqualität (vgl. Kap. 3.5 und 3.8.2), sodass in der kurzfristigen Verbesserung der Lebensqualität von einem Studientermin zum nächsten möglicherweise eine Art Gewöhnung der Patienten an die Studie und die verwendeten Lebensqualität-Fragebögen zu erkennen ist.

Das in Tabelle 24 vorgestellte gemischte Regressionsmodell hat einen *konditionalen*  $r^2$ -Wert von 69%. Dies bedeutet, dass 69% der Varianz durch das verwendete Modell erklärt werden, wenn sowohl die festen Effekte (z.B. QMG- oder ADL-Gesamtwert) als auch die Zufallseffekte (Varianz unter den individuellen Patienten) betrachtet werden. Werden ausschließlich die festen Effekte in die Untersuchung einbezogen, so hat das Modell einen *marginalen*  $r^2$ -Wert von 11%; es werden also nur 11% der Varianz durch das verwendete Modell erklärt. Die Diskrepanz zwischen beiden  $r$ -Werten legt erneut die Vermutung nahe, dass die interindividuellen Unterschiede zwischen den Patienten die entscheidendere Rolle für die Lebensqualität spielen als der jeweilige Schweregrad der Erkrankung.

#### 4.4 Ausblick

Die hier gefundenen Ergebnisse zeigen, wie eng der Zusammenhang zwischen der krankheitsspezifischen Lebensqualität und den körperlichen Beeinträchtigungen durch die Myasthenia gravis tatsächlich ist. In der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis sollte erstens diese Verbindung unbedingt berücksichtigt werden und zweitens idealerweise nicht ausschließlich die körperlichen Symptome, sondern auch die psychischen Aspekte behandelt werden, welche sich hier in der eingeschränkten Lebensqualität eines Großteils der untersuchten Patienten widerspiegelten. Hierfür würden sich beispielsweise eine psychologische Anbindung oder Selbsthilfegruppen für betroffene Patienten eignen, auf welche die behandelnden Ärzte hinweisen. Aber auch die Möglichkeit von Ergo- oder Psychotherapie als unterstützende Maßnahmen im Umgang mit diesen chronischen Erkrankungen sollte mit den betroffenen Patienten besprochen werden.

Die vorliegende Arbeit verfolgte einen explorativen Ansatz zur Beschreibung der Patientenklientel des Myastheniezentrums sowie zur Identifikation möglicher Einflussfaktoren der Lebensqualität dieser Patienten. Daraus folgt, dass Zusammenhänge – zum Teil erstmalig – beschrieben wurden,

die durch nachfolgende Studien weiter und tiefer untersucht werden sollten. Allen voran ist an dieser Stelle der geschlechterspezifische Unterschied in der Krankheitsschwere zu nennen. Die Fragen, warum Patientinnen mit Myasthenia gravis weitaus schwerer betroffen sind und ob möglicherweise hormonelle Unterschiede eine Rolle spielen (vgl. Leker 1998, Wöhrle 2000), sind dabei von besonderem Interesse.

Abschließend ist zu sagen, dass die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis sicherlich nicht nur durch die Schwere ihrer Erkrankung beeinflusst wird; auch andere Faktoren wie z.B. die soziale Situation, andere Erkrankungen sowie die Persönlichkeit der individuellen Patienten und die damit einhergehenden Mechanismen im Umgang mit einer (chronischen) Erkrankung spielen eine Rolle für die Ausprägung der Lebensqualität (vgl. WHO 1997). Um ein umfassenderes Bild davon zu erhalten, welche Aspekte in welchem Grad Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben, müssten zusätzliche Studien durchgeführt werden, die diese Faktoren berücksichtigen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Andréll P, Schultz T, Mannerkorpi K, Nordemann L, Börjesson M, Mannheimer C. Health-related-quality of life in fibromyalgia and refractory angina pectoris: a comparison between two chronic non-malignant pain disorders. *Journal of rehabilitation medicine* 2014; 46(4):341-347.
2. Ariatti A, Stefani M, Miceli P, Benuzzi F, Galassi G. Prognostic factors and health-related quality of life in ocular myasthenia gravis (OMG). *International Journal of Neuroscience* 2014; 124(6):427-435.
3. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 114:119-123.
4. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131. *Surgical Endoscopy* 2008; 22:2470-2477.
5. Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013; 84:94-97. [a]
6. Barnett CT, Bril V, Davis AM. Performance of individual items of the quantitative myasthenia gravis score. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23(5):413-417. [b]
7. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score. *Annals of the New York Academy of Science* 1998; 841:769-772.

8. Basta IZ, Pekmezović TD, Perić SZ, Kisić-Tepavčević DB, Rakočević-Stojanović VM, Stević ZD, Lavrić DV. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurological Sciences* 2012; 33:1375-1381.
9. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: Assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005; 64:1968-1970.
10. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology* 2002; 9:497-502.
11. Besinger UA, Toyka KV, Heininger K, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Sandel P, Birnberger KL. Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1983; 33(10):1316-1321.
12. Bril V, Barnett-Tapia C, Barth D, Katzberg HD. IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012; 1275:1-6.
13. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Less is more, or almost as much: A 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2008; 38:957-963.
14. Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, Conaway MR, Sanders DB. The MG-QOL 15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2011; 43:14-18.
15. Burns TM, Graham CD, Rose RR, Simmons Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve* 2012; 46:9-25.

16. Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskötter T, Izbicki JR. Long-Term Outcome and Quality of Life After Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Annals of Surgery* 1996; 2:225-2327.
17. Cella DF, Dineen K, Arnason B, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47(1):129-139.
18. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. Review. *Quarterly Journal of Medicine* 2009; 102:97-107.
19. Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST, Gervásio OL, Reddek SW, Philipps WD. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the Ach receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. *The Journal of Physiology* 2010; 588(17):3217-3229.
20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. 04.02.2015 [zitiert am 23.02.2015]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/3005-ll-68-ll-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms>
21. Díaz-Manera J, Rojas Garcia R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2012 ; 13 :1873-1883.
22. Diener HC, Weimar C (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Deutschland: Thieme Verlag, 2012. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.
23. Drachman DB. Myasthenia gravis. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330 (25):1797-1810.

24. Engel AG. The Investigation of Congenital Myasthenic Syndromes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 681:425-434.
25. Evoli A, Batocchi AP, Bartocioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscular Disorders* 1998; 8:561-567.
26. Falsarella GR, Coimbra IB, Neri AL, Barcelos CC, Costallat LTL, Carvalho OMF, Coimbra AMV. Impact of rheumatic diseases and chronic joint symptoms on quality of life in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012; e77-e82.
27. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile Myasthenia Gravis: A Paediatric Perspective. *Journal of Autoimmune Diseases* 2011; Article ID 404101:1-7.
28. Gadiant P, Bolton J, Puri V. Juvenile Myasthenia Gravis: Three Case Reports and a Literature Review. *Journal of Child Neurology* 2009; 24(5):584-590.
29. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No: CD002277. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub4.
30. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: A Review of Available Treatment Approaches. *Autoimmune Diseases* 2011; doi:10.4061/2011/847393.
31. Glass DJ, Apel ED, Shah S, et al. Kinase domain of the muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) is sufficient for phosphorylation but not clustering of acetylcholine receptors: Required role for the MuSK ectodomain? *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94:8848-8853.
32. Gleixner C, Müller M, Wirth S et al. *Neurologie und Psychiatrie. Für Studium und Praxis*. 7. Auflage. Breisach, Deutschland: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2009, pp. 277-280

33. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Steiner I. Myasthenia gravis in the elderly. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 325:1-5
34. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature Medicine* 2001; 7(3):365-368.
35. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis – if, when, how and how much? *Acta Neurologica Scandinavica* 2014; 130:211-221.
36. Jacob S, Viegas S, Leite MI, et al. Presence and Pathogenic Relevance of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in Ocular and Generalized Myasthenia Gravis. *Archives of Neurology* 2012; 89(8):994-1001.
37. Jani-Ascadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 261:127-133.
38. Jaretzki A, Bahron RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards. *The Annals of Thoracic Surgery* 2000; 70:327-334.
39. Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. Verlauf und Behandlung der Myasthenia gravis in der Schwangerschaft. *Nervenarzt* 2010; 81:956-962.
40. Knieling J, Weiß H, Faller H, Lang H, Schalke B, Toyka K. Krankheitsverlauf bei Myasthenia gravis: Ergebnisse einer Längsschnittstudie zur Bedeutung psychosozialer Prädiktoren. *Nervenarzt* 1998; 69:137-144.
41. Köhler W, Sieb JP. Myasthenia gravis. 3. Auflage. Bremen, Deutschland: UNI-MED Verlag AG, 2008, pp. 26-66 und 84-119.

42. Köhler W. Psychosocial aspects in patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 2007; 254:II/90-II/92.
43. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Saida T, the Japanese FK506 MG Study Group. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005; 76:448-450.
44. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurological Sciences* 2010; 31:571-572.
45. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocritical Care* 2005; 3:189-194.
46. Leker RR, Karni A, Abramsky O. Exacerbation of myasthenia gravis during menstrual period. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 156:107-111.
47. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, et al. The relationship between health, disability and quality of life in Myasthenia Gravis: results from an Italian study. *Journal of Neurology* 2010; 257:98-102.
48. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Werneck LC. Congenital Myasthenic Syndrome: A Brief Review. *Pediatric Neurology* 2012; 46:141-148.
49. Martínez-Lapiscina EH, Erro Aguirre ME, Ayuso Blanco T, Jericó Pascual I. Myasthenia gravis: Sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle & Nerve* 2012; 46:174-180.
50. Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, Sanders DB. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2008; 38:947-956.

51. Mummenthaler M, Mattle H. Zerebrale Durchblutungsstörungen und nichttraumatische intrakranielle Blutungen. In: Neurologie. 12. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008:107-181.
52. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, MG Composite and MG-QoL-15 Study Group. MG-ADL: Still a relevant outcome measure. Muscle & Nerve 2011; 44:727-731.
53. Muppidi S. The Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living Profile. Annals of the New York Academy of Sciences 2012; 1274:114-119.
54. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. Journal of the Neurological Sciences 2011; 305:97-102.
55. Nelson ND, Trail M, Van JN, Appel SH, Lai EC. Quality of Life in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: Perceptions, Coping Resources, and Illness Characteristics. Journal of Palliative Medicine 2003; 6(3):417-424.
56. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. Clinica Chimica Acta 2015; 444:126-131.
57. Okumura M, Fujii Y, Shiono H, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2008; 56:143-150.
58. Osserman KE, Genkins G. Critical reappraisal of the use of Edrophonium (Tensilon) Chloride tests in Myasthenia Gravis and Significance of clinical classification. Annals of the New York Academy of Sciences 1966; 135(1):312-354.

59. Padua L, Evoli A, Aprile I, et al. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurological Sciences* 2001; 22:363-369.
60. Padua L, Evoli A, Aprile I, et al. Quality of life in patients with myasthenia gravis. *Letters to the Editor. Muscle & Nerve* 2002; doi 10.1002/mus.1228 (published online):466-467.
61. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Severity of Mood, Self-Evaluative, and Vegetative Symptoms of Depression in Myasthenia Gravis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000; 12:499-501.
62. Paul RH, Nash JM, Cohen RA, Gilchrist JM, Goldstein JM. Quality of life and well-being of patients with masthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2001; 24:512-516.
63. Pizzimenti A, Aragona M, Onesto E, Inghilleri M. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Functional Neurology* 2013; 28(2):115-199.
64. Pöllmann W, Busch C, Voltz R. Lebensqualität bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2005; 76:154-169.
65. Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in Myasthenia gravis. *Neurological Sciences* 2010; 31:41-45.
66. Ragheb S, Lisak RP. B-Cell-Activating Factor and Autoimmune Myasthenia Gravis. *Autoimmune Diseases* 2011; doi:10.4061/2011/939520.
67. Romi F, Skeie GS, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of Neurology* 2000; 247:369-375.

68. Romi F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmune Diseases* 2011; doi:10.4061/2011/474512.
69. Romi F, Suzuki S, Suzuki N, Petzold A, Plant GT, Gilhus NE. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 2012; 259:1312-1316.
70. Rostedt A, Padua L, Stålberg, EV. Correlation between regional myasthenic weakness and mental aspects of quality of life. *European Journal of Neurology* 2006; 13:191-193.
71. Rote Liste Service GmbH (Herausgeber). Rote Liste 2014 – Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). 54. Auflage. Frankfurt/Main, Deutschland: Rote Liste Service GmbH, 2014, p. 1669.
72. Rückert JC, Ismail M, Badakhshi H, Meisel A, Swierzy M. Thymektomie bei Myasthenie und/oder Thymom. *Zentralblatt für Chirurgie* 2014; 139(1):121-132.
73. Schneider-Gold C, Hartung, HP. Myasthenia gravis: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 2004; 72:45-57.
74. Schneider-Gold C, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104 (7):A420-A426.
75. Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen, Deutschland: Hogrefe, Verlag für Psychologie, 2003, pp. 9-24.
76. Schwimmbeck PL, Dyrberg T, Drachman DB, Oldstone MBA. Molecular Mimicry and Myasthenia Gravis. An Autoantigenic Site of the Acetylcholine Receptor  $\alpha$ -Subunit That Has Biologic Activity and Reacts Immunochemically with Herpes Simplex Virus. *Journal of Clinical Investigation* 1989; 84:1174-1180.

77. Selvan VA. Single fiber EMG – a review. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2011; 14(1):64-67.
78. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Noninvasive Ventilation in Myasthenic Crisis. *Archives of Neurology* 2008; 65(1):54-58.
79. Seybold ME, Howard FM, Duane DD, Payne WS, Harrison EG. Thymectomy in Juvenile Myasthenia Gravis. *Archives of Neurology* 1971; 25:385-392.
80. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and Experimental Immunology* 2013; 175:408-418.
81. Sneddon J. Myasthenia gravis: a study of social, medical, and emotional problems in 26 patients. *The Lancet* 1980; 315:526-528.
82. Suzuki S, Murai H, Imai T, et al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. *Biomed Central Neurology* 2014; 14:142 doi:10.1186/1471-2377-12-142.
83. Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011; 1:e000313. doi:10.1136/bmjopen-2011-000313.
84. Tindall RS, Rollins JA, Philipps JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine* 1987; 316:719-724.
85. Tindall RS, Philipps JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 681:539-551.

86. Trouth AJ, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia Gravis: A Review. *Journal of Autoimmune Diseases* 2012; Article ID 874680:1-10.
87. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010; 8:129.
88. Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in Myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2014; 50:493-500.
89. Vachlas K, Zisis C, Rontogianni D, Tavernarakis A, Psevdi A, Bellenis I. Thymoma and myasthenia gravis: clinical aspects and prognosis. *Asian cardiovascular and thoracic annals* 2012; 20:48-52
90. Vilhena E, Pais-Ribeiro J, Silva I, et al. Psychosocial factors as predictors of quality of life in chronic Portuguese patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014, 12:3 doi:10.1186/1477-7525-12-3.
91. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clinical & Experimental Immunology* 1982; 49:257-265.
92. Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30(6):473-83.
93. Wen Z, Li X, Qian L, et al. Health related quality of life in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and factors with impact: a longitudinal study. *Biomed Central Gastroenterology* 2014; 14:149.
94. Werneck LC, Scola RH, Germiniani FMB, Comerlato EA, Cunha FMB. Myasthenic crisis. Report of 24 cases. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2002; 60:519-524.

95. Winter Y, Schepelmann K, Spottke AE, et al. Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Journal of Neurology* 2010; 257:1473-1481.
96. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999; 52:1487.
97. Wöhrle G. Untersuchungen zu Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus. Dissertation, Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt, 2000.
98. World Health Organization (WHO). WHOQOL – Measuring Quality of Life. World Health Organization 1997.
99. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011; 82:1180.
100. Živković SA, Clemens PR, Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 2012; DOI 10.1007/s00415-012-6478-6 (published online).

### **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Katharina Anike Fitzthum, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Lebensqualität bei Myasthenia gravis: Klinische Einflussfaktoren und langfristiger Verlauf“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsverzeichnis**

Kantermann T, Meisel A, **Fitzthum K**, Penzel T, Fietze I, Ulm L. Changes in chronotype after stroke: a pilot study. *Frontiers in Neurology* 2015; 5:287.

## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik für Neurologie und dem NeuroCure Clinical Research Center der Charité sowie für die beständige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Andreas Meisel.

Mein ausdrücklicher Dank gilt weiterhin meinem Betreuer, Dr. med. Siegfried Kohler, der mir bei allen Fragen mit Rat und konstruktiven Gesprächen beiseite stand. Auch danke ich Dr. med. Sarah Hoffmann, Mechthild Schönfeld und Verena Mauckisch für die Unterstützung bei der Datenerhebung in der Hochschulambulanz.

Bei Dr. phil. Ulrike Grittner möchte ich mich für die statistische Beratung, bei Dr. rer. nat. Dirk Megow für die Übertragung der Studiendaten aus der Myasthenia-gravis-Datenbank bedanken.

Ich danke Leonhard Schlußner und meiner Familie für ihre Ratschläge, Geduld und Unterstützung in großen wie kleinen Dingen.