

Aus der Klinik für Neurologie und dem NeuroCure Clinical Research
Center
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fatigue-Symptomatik bei Myasthenia gravis – Prävalenz,
Einflussfaktoren und Zusammenhang mit Lebensqualität und
Aktivitäten des alltäglichen Lebens

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Ramm

aus Flensburg

Datum der Promotion: 10.03.2017

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis

Tabellen-Abkürzungsverzeichnis	4
Kurzfassung	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
1.1. Epidemiologie und klinisches Bild der Myasthenia gravis	9
1.2. Diagnostik der Myasthenia gravis	9
1.3. Klassifikation der Myasthenia gravis	10
1.4. Therapie der Myasthenia gravis	11
1.5. Fatigue: Definition, Ätiologie und Vorkommen	12
1.6. Bisherige Forschungsergebnisse zu Fatigue-Symptomatik bei Patienten mit Myasthenia gravis	14
1.7. Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit	15
2. Patienten und Methodik	17
2.1. Patientenrekrutierung	17
2.2. Erhebung und Speicherung der Daten	17
2.2.1. Klassifizierung der Daten	19
2.3. Fragebögen	19
2.3.1. Messung des Fatigue-Schweregrades: <i>Chalder Fatigue Skala</i>	20
2.3.2. Messung von Depressivität und Angst: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	21
2.3.3. Messung der Schlafstörungen: <i>Insomnia Severity Index</i>	23
2.3.4. Messung der Myasthenie-spezifischen Lebensqualität: <i>MG-QoL15</i>	25
2.3.5. Messung der Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens: <i>MG-ADL</i>	26
2.3.6. Erfassung der Krankheitsschwere: QMG-Muskeltest	27
2.4. Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	30
3.1. Klinische und demographische Charakteristika stratifiziert nach der Verlaufsform der Myasthenia gravis	30
3.2. Hohe Prävalenz klinisch relevanter Fatigue bei Myasthenia gravis	31

INHALTSVERZEICHNIS

3.3.	Patienten mit und ohne Fatigue: Unterschiede bezüglich demographischer und klinischer Charakteristika	31
3.4.	Fatigue korreliert mit dem Schweregrad der Myasthenia gravis	32
3.5.	Patienten mit Fatigue sind häufiger und schwerer von Depressivität, Angst und Schlafstörungen betroffen	33
3.6.	Signifikant schlechtere Lebensqualität bei Patienten mit Fatigue	35
3.7.	Fatigue korreliert mit der Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens	37
3.8.	Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität und die Aktivitäten des alltäglichen Lebens in den Multiple Regressionsanalysen	38
3.8.1.	Maßgeblicher Einfluss von Depressivität, Krankheitsschwere, Schlafstörungen, anderen Autoimmunerkrankungen und dem Antikörper-Status auf die Ausprägung der Fatigue	38
3.8.2.	Der Schweregrad der Fatigue hat einen unabhängigen negativen Effekt auf die Lebensqualität	39
3.8.3.	Der Schweregrad der Fatigue hat einen unabhängigen Einfluss auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens	41
3.8.4.	Die Amos-Pfadanalyse: Ein Überblick über den Zusammenhang zwischen Fatigue, krankheitsspezifischer Lebensqualität und den Myasthenie- spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens	43
3.8.5.	Konstante Fatigue-Symptomatik in der Verlaufsuntersuchung	46
4.	Diskussion	47
4.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	47
4.2.	Diskussion der Methoden	47
4.2.1.	Patientenrekrutierung	47
4.2.2.	Datenerhebung	48
4.2.3.	Fragebogeninstrumente	49
4.2.3.1.	Fragebögen zu Fatigue, Depressivität, Angst und Schlafstörungen	50
4.2.3.2.	Fragebögen zu der krankheitsspezifischen Lebensqualität und den Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens	51
4.2.3.3.	Bewertung des QMG-Muskeltests	52
4.3.	Diskussion der Ergebnisse	53

INHALTSVERZEICHNIS

4.3.1. Prävalenz der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis	53
4.3.2. Assoziation zwischen Fatigue und der Krankheitsschwere	55
4.3.3. Assoziation zwischen Fatigue und Depressivität sowie Schlafstörungen	56
4.3.4. Assoziation zwischen Fatigue und Antikörper-Status	58
4.3.5. Myasthenia gravis-assoziierte Fatigue ist nicht geschlechtsspezifisch	59
4.3.6. Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	59
4.3.7. Einflussfaktoren auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens	61
4.4. Fazit und Ausblick	62
5. Literaturverzeichnis	64
Eidesstattliche Versicherung	74
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	75
Lebenslauf	76
Danksagung	77

TABELLEN-ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Tabellen-Abkürzungsverzeichnis

AIE	Autoimmunerkrankungen
CF	Chronische Fatigue (≥ 6 Monate)
CFS	Fragebogen zur Erfassung von Fatigue (0-33 Punkte): <i>Chalder Fatigue Scale</i>
ChEI	Acetylcholinesteraseinhibitoren
FS-K	Körperliche Fatigue: Subskala der CFS
FS-M	Mentale Fatigue: Subskala der CFS
FS-S	Summe der Fatiguesymptome (≥ 4 Symptome= klinisch relevante Fatigue)
FUP	Verlaufsuntersuchung nach durchschnittlich 130 Tagen
GMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HADS	Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HADS-A	Subskala zur Erfassung von Angststörungen (0-21 Punkte)
HADS-D	Subskala zur Erfassung von Depressivität (0-21 Punkte)
IQR	Angabe der 25.-75. Quartile
ISI	Fragebogen zur Erfassung klinisch relevanter Schlafprobleme (0-28 Punkte): <i>Insomnia Severity Index</i>
MG- ADL	Fragebogen zur Erfassung der Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens (0-24 Punkte)
MG- QoI15	Fragebogen zur Erfassung der Myasthenie-spezifischen Lebensqualität (0-60 Punkte)
MuSK-AK	Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase
MW (SD)	Mittelwert (Standardabweichung)
N	Anzahl der Patienten
nAChR-AK	Antikörper gegen den nikotineren Acetylcholinrezeptor
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NYHA	Klinischer Score zur Angabe des Schweregrads einer Herzinsuffizienz
OMG	Okuläre Myasthenia gravis
QMG	Quantitativer Muskeltest zur Erfassung der Krankheitsschwere der Myasthenia gravis (0-39 Punkte)
RA, RF, RQ	Residuen der Statistik (Amos-Pfadanalyse)

Kurzfassung

Myasthenia gravis (MG) ist eine chronische Autoimmunerkrankung (AIE), die durch eine abnorme Ermüdbarkeit (*Fatigability*) der Skelettmuskulatur gekennzeichnet ist. Zusätzlich kann eine subjektiv empfundene und über die Muskelschwäche hinausgehende Ermüdbarkeit (Fatigue) auftreten, welche sich nachgewiesenermaßen negativ auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens (ADL) auswirkt. Der Zusammenhang zwischen Fatigue und der Lebensqualität (QoL) von Patienten mit Myasthenia gravis ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Das Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von Fatigue und ihren Einfluss auf die Lebensqualität und die ADL von Patienten mit Myasthenia gravis zu untersuchen. Des Weiteren sollten klinische und demographische Faktoren identifiziert werden, die mit Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis assoziiert sind.

Für diese Studie wurden Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Myasthenia gravis eingeschlossen. Prävalenz und Schweregrad von Fatigue wurden durch die Chalder Fatigue Skala (CFS) erhoben. Die Lebensqualität und die ADL wurden durch Myasthenie-spezifische Fragebögen erfasst (MG-QoL15 und MG-ADL). Der Schweregrad der Myasthenia gravis wurde mittels des quantitativen Myasthenia gravis Scores (QMG) untersucht. Relevante Begleiterkrankungen wie Depressivität, Angststörungen und Schlafprobleme wurden mit der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) beziehungsweise mit dem *Insomnia Severity Index* (ISI) erfasst. Die Assoziation zwischen Fatigue und demographischen sowie klinischen Faktoren wie der Krankheitsschwere und Begleiterkrankungen wurde mittels multipler Regressionsanalysen untersucht.

Insgesamt wurden 200 Patienten eingeschlossen. Die Prävalenz klinisch relevanter Fatigue betrug 56,1%, ein chronisches Fatigue-Syndrom wiesen 70,4% dieser Patienten auf. Patienten mit klinisch relevanter Fatigue waren durchschnittlich schwerer an ihrer Myasthenie erkrankt und häufiger sowie stärker von Depressivität, Angststörungen und Schlafproblemen betroffen. Prädiktoren für die Schwere der Fatigue waren Depressivität, MG-Krankheitsschwere, Schlafprobleme und andere AIE. Alle Patienten mit Antikörpern (AK) gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK-AK) litten an klinisch relevanter Fatigue, während Patienten mit AK gegen nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR-AK) weniger oft und schwer von Fatigue betroffen waren. In der multiplen Regressionsanalyse war Fatigue negativ mit der Lebensqualität assoziiert, unabhängig von Depressivität, MG-Krankheitsschwere,

KURZFASSUNG

Angststörungen, Schlafproblemen, Myasthenie-spezifischer medikamentöser Therapie, anderen AIE, Herzinsuffizienz und Geschlecht. Ebenso hatte der Schweregrad der Fatigue einen, von den genannten Faktoren unabhängigen, negativen Effekt auf die ADL.

Fatigue stellt wegen der hohen Prävalenz und dem negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die ADL ein wichtiges Syndrom bei Patienten mit Myasthenia gravis dar und sollte demzufolge routinemäßig erfasst werden. Diese Studie konnte beeinflussbare Risikofaktoren für Fatigue wie Krankheitsschwere, Depressivität und Schlafstörungen identifizieren. Zur Verbesserung der Lebensqualität und der ADL von Patienten mit Myasthenia gravis gilt es, diese Risikofaktoren adäquat zu behandeln. Die Evaluierung spezifischer Therapieoptionen zur Behandlung der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis stellt einen wichtigen Ansatzpunkt für zukünftige Studien dar.

ABSTRACT

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune disease that is characterized by an abnormal weakness (fatigability) of the skeletal muscle. Additionally a subjective feeling of fatigue in MG is a relevant problem that negatively impacts activities of daily living (ADL). To date the impact of fatigue on quality of life (QoL) has never been systematically explored in MG-patients. This study aimed to assess the prevalence of fatigue and its relation to QoL and ADL, as well as to identify clinical and demographic factors associated with fatigue in MG.

This was a prospective observational study in patients with confirmed diagnosis of MG independent of disease severity. Prevalence and severity of fatigue were assessed using the Chalder Fatigue Scale (CFS). QoL and ADL were measured by the MG-specific quality of life instrument (MG-QoL15) and the MG-specific activities of daily living profile (MG-ADL), respectively. Disease severity was assessed by using the quantitative Myasthenia gravis Score (QMG). Comorbidities like depression, anxiety and sleep disturbances were identified by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Insomnia Severity Index (ISI), respectively. Associations of fatigue with demographic and clinical characteristics were investigated using multiple regression analyses.

Overall, 200 MG-patients were included. The observed rate of clinically relevant fatigue was 56.1%- among the affected patients 70.4% fulfilled the criteria of chronic fatigue (CF). Patients with clinically relevant fatigue showed a more severe course of disease and suffered from depression, anxiety and sleep disturbances more often.

Predictors for severity of fatigue were depressive state, disease severity, sleep disturbances and presence of other autoimmune diseases. All patients with antibodies to muscle specific kinase (MuSK) suffered from clinically relevant fatigue. A positive acetylcholine receptor (nAChR) antibody status showed a negative association with severity of fatigue. Fatigue was independently from disease severity, depressive state, anxiety, sleep disturbances, drug treatment, presence of other autoimmune diseases, heart insufficiency and sex associated with QoL. Severity of fatigue had a negative influence on ADL, independent of the factors named above.

Because of its high prevalence and negative impact on QoL and ADL fatigue is a relevant syndrome in MG-patients and should be systematically assessed. This study identified treatable factors that increases fatigue, such as disease severity, depressive state and sleep disturbances. To improve QoL and ADL in MG-patients those factors

ABSTRACT

needs to be treated adequately. An interesting topic for future studies is to evaluate specific options for the treatment of fatigue in MG-patients.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und klinisches Bild der Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine chronische Autoimmunerkrankung (AIE), bei der sich Antikörper (AK) gegen bestimmte Strukturen der motorischen Endplatte (MEP) richten und diese dadurch schädigen (Vgl. Kap. 1.2.). Daraus ergibt sich die Symptomatik einer abnormen Schwäche der quergestreiften Muskulatur, welche sich generell durch Belastung verschlechtert und in Ruhepausen verbessert^{1,2}. Der Schweregrad der Muskelschwäche variiert intra- und interindividuell meist stark. Typisch ist jedoch eine Verstärkung der Symptome zum Abend hin. Des Weiteren können hohe Temperaturen, Infektionen, bestimmte Medikamente (z.B. Betablocker, Calciumantagonisten, diverse Antibiotika und Muskelrelaxanzien) und bei Frauen zusätzlich die Menstruation, Schwangerschaft und Geburt die Symptome der Myasthenia gravis verstärken²⁻⁵.

Mit einer steigenden Inzidenz von derzeit 8,8-16/1.000.000 Neuerkrankungen pro Jahr liegt die Prävalenz in Europa aktuell bei 131-188/1.000.000^{6,7}. In zirka 85% der Fälle präsentiert sich die Myasthenia gravis initial mit okulären Symptomen (belastungsunabhängige Doppelbilder, Ptosis). Jedoch weitet sich die okuläre Form der Myasthenia gravis (OMG) im Verlauf bei annähernd 80-90% der Patienten auf weitere Muskelgruppen aus und wird dann als generalisierte Myasthenia gravis (GMG) bezeichnet^{2,8-10}. Prinzipiell kann die GMG alle Muskelgruppen betreffen. Klinisch unterscheidet man eine insbesondere die Extremitäten betreffende Verlaufsform von einer bulbär betonten Verlaufsform⁸. Sofern eine sekundäre Generalisierung eintritt, wird diese in ungefähr 90% der Patienten innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Symptomatik beobachtet. Patienten, die auch nach drei Jahren eine rein okuläre Symptomatik aufweisen, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Myasthenia gravis nicht mehr generalisiert^{2,9}. Eine respiratorische Insuffizienz im Rahmen der Muskelschwäche wird als myasthene Krise definiert¹¹.

1.2. Diagnostik der Myasthenia gravis

Die Diagnose Myasthenia gravis kann anhand der klassischen Anamnese und einer gezielten neurologischen Untersuchungen gestellt werden. Für die standardisierte Dokumentation der neurologischen Untersuchung hat sich der quantitative Myasthenia gravis Score (QMG) bewährt, der auch in dieser Studie verwendet wurde (Vgl. Kap. 2.3.6.).

Zusätzlich erfolgt die serologische Suche nach Myasthenia gravis-spezifischen AK. Hierzu zählen AK gegen die nikotineren Acetylcholinrezeptoren auf der MEP (nAChR-AK) und AK gegen die muskarinspezifische Tyrosinkinase (MuSK-AK), welche eine Rolle bei der Stabilisierung des nAChR spielt¹². Patienten mit einem positiven MuSK-AK Status weisen eher eine GMG und einen schwereren Verlauf auf als Patienten mit positivem nAChR-AK Status oder Patienten, bei denen keine Myasthenie-spezifischen AK gefunden werden konnten¹³. Neuere Arbeiten beschreiben im Zusammenhang mit der Myasthenia gravis auch AK gegen das *low-density lipoprotein receptor-related protein* (Anti-LRP4) und Anti-Agrin¹⁴.

Elektrophysiologische Befunde ergeben bei einem Großteil der Patienten mit Myasthenia gravis ein Dekrement bei der repetitiven Nervenstimulation¹⁵. In unklaren Fällen kann als spezifischere elektrophysiologische Diagnostik das Einzelfaser-EMG eingesetzt werden¹⁶.

Weiterhin kann in unklaren Fällen der Tensilon® (Edrophonium) Test zur Diagnosesicherung beitragen. Hierbei führt die Gabe eines kurzwirksamen Acetylcholinesteraseinhibitors (ChEI) zu einer kurzfristigen Besserung der Symptomatik¹⁷.

Da die Myasthenia gravis mit Veränderungen der Thymusdrüse im Sinne einer Hyperplasie oder eines Thymoms einhergehen kann, wird ein kontrastmittelgestütztes CT- oder MRT des Thorax empfohlen¹⁸.

1.3. Klassifikation der Myasthenia gravis

Die mit am häufigsten verwendete Klassifikation der Myasthenia gravis, basierend auf dem Verteilungsmuster und der Schwere der Symptome ist die Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Hierbei handelt es sich um eine modifizierte Form der Ossermann Klassifikation¹⁹. Die MGFA teilt die Patienten nach den betroffenen Muskelgruppen und der Schwere ihrer Myasthenie-Symptomatik in fünf Gruppen ein (Tabelle 1)^{8,20}. Auch in der vorliegenden Studie erfolgte die Einteilung der Patienten in Anlehnung an die MGFA-Klassifikationen (Vgl. Kap. 2.2.1.).

Des Weiteren kann die Erkrankung nach dem AK-Status in AK-negative, nAChR-AK positive oder MuSK-AK positive klassifiziert werden^{8,21}.

Tabelle 1 MGFA Klassifikation

Klasse I	Rein okuläre Myasthenia gravis, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
Klasse II	Leichte- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenia gravis mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich Augenmuskeln
Klasse III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenia gravis, oft einschließlich Augenmuskeln
Klasse IV	Schwere generalisierte Myasthenia gravis
Klasse V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung (Myasthene Krise)
<i>Klasse II bis IV lassen sich in zwei Subgruppen unterteilen:</i>	
A	Betonung der Extremitäten und/ oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/ oder Atemmuskulatur, geringe oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

1.4. Therapie der Myasthenia gravis

Aufgrund der Heterogenität der Symptomatik und den verschiedenen klinischen, serologischen und bildgebenden Befunden muss die Therapie der Myasthenia gravis individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

In den meisten Fällen besteht die Therapie aus einer medikamentösen Kombinationstherapie. Es stehen zum einen eine symptomatische Therapie mit dem peripher wirksamen ChEI Pyridostigmin (Kalymin®, Mestinon®) und zum anderen eine immunsuppressive Therapie zur Verfügung. Als rasch wirksame Immunsuppressiva kommen derzeit Steroide zur Anwendung. Aufgrund der teils gravierenden, dosisabhängigen Nebenwirkungen wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Osteoporose wird in der Regel ergänzend eine "steroidsparende" immunsuppressive Langzeittherapie durchgeführt. Mittel der Wahl stellt hierbei Azathioprin dar, welches seine Wirkung nach etwa drei bis sechs Monaten entfaltet. Ausweichpräparate bei Unverträglichkeit oder Wirkungslosigkeit des Azathioprins stellen in Deutschland in erster Linie Mycophenolatmofetil und in zweiter Linie Methothrexat (MTX), Ciclosporin A und Rituximab dar^{9,15}.

Auch die Thymektomie hat sich bei einem bestimmten Patientenkollektiv als wirksam erwiesen. So ist eine Thymektomie bei Patienten mit Thymom zwingend indiziert¹⁸. Nach aktueller Datenlage, die bisher jedoch keine prospektiven, kontrollierten Studien beinhaltet, scheinen Patienten mit einer medikamentös schwer einstellbaren Myasthenia gravis auch unabhängig von der Thymuspathologie von einer Thymektomie zu profitieren^{22,23}. Weitere Indikationen für eine Thymektomie sind neben der

Thymuspathologie das Vorliegen einer generalisierten Myasthenia gravis, ein junges Alter (<60 Jahre) und eine kurze Krankheitsdauer⁹.

In Akutphasen der Exazerbation (myasthene Krise) stellen die Immunglobulingabe oder die Durchführung einer Plasmapherese bzw. Immunadsorption weitere mögliche Therapieoptionen dar¹¹.

1.5. Fatigue: Definition, Ätiologie und Vorkommen

Fatigue (französisch für: Ermüdung) ist eine häufige und nicht immer einheitlich verwendete Bezeichnung für ein Erschöpfungssyndrom, das durch abnorm stark empfundene Müdigkeit, Schwäche ohne vorangegangene adäquate Anstrengung, allgemeine Energie- und Kraftlosigkeit sowie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen gekennzeichnet ist²⁴. Chronische Fatigue wird in der Literatur im Allgemeinen als das Vorhandensein von Fatigue für mindestens sechs Monate definiert und ist bisher insbesondere im Zusammenhang mit dem chronischen Erschöpfungssyndrom, welches eine eigenständige Entität darstellt, untersucht worden^{24,25}.

Neuere Empfehlungen zur einheitlichen Verwendung des Terminus Fatigue differenzieren zwischen Fatigue und *Fatigability*. Fatigue wird durch das subjektive Empfinden der Betroffenen charakterisiert und in Studien häufig durch Selbstbeurteilungsfragebögen erfasst. Man unterscheidet periphere von zentraler Fatigue²⁶. Periphere Fatigue, also eine subjektiv empfundene abnorme Muskelschwäche, tritt bei peripher nervösen (z.B. Myasthenia gravis) und metabolischen (z.B. Glykogenspeicherkrankheiten) Erkrankungen auf²⁷. Zentrale Fatigue ist ein hochkomplexes Phänomen. Sie tritt bei Erkrankungen des peripheren, zentralen oder autonomen Nervensystems auf und zeichnet sich vor allem durch eine subjektiv empfundene mentale und/oder physische Schwäche aus^{27,28}. Im Gegensatz zu Fatigue definiert der Begriff *Fatigability* (Ermüdbarkeit) objektivierbare Erschöpfungszustände, die mittels standardisierter Untersuchungen quantifiziert werden können²⁹. Die Abgrenzung und die gleichzeitige Erhebung von Fatigue und *Fatigability* durch verschiedene Messinstrumente ist essentiell, da sie in ihrer Schwere nicht notwendigerweise korrelieren und eine unterschiedliche Behandlung erfordern^{25,30,31}.

Die von Gesunden empfundene physiologische Fatigue stellt einen Stimulus für Erholung und Schlaf dar. Sie soll also die Überbeanspruchung von Organsystemen und Zellen verhindern und ist somit als gesund anzusehen³². Die frühe Identifizierung klinisch relevanter Fatigue, die das Maß physiologisch empfundener Fatigue übersteigt,

EINLEITUNG

ist gerade bei chronisch erkrankten Patienten anzustreben, da sie nachgewiesenermaßen mit einer eingeschränkten physischen und mentalen Gesundheit einhergeht³³. Das Verständnis der zugrunde liegenden komplexen Mechanismen für zentrale Fatigue ist nach wie vor unvollständig. Bisherige Arbeiten diskutieren eine multifaktorielle Ätiologie, in der auch chronische Entzündungen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen (Abbildung 1)^{26,27,29}. Im Allgemeinen scheinen Frauen insgesamt häufiger von Fatigue betroffen zu sein, als Männer³⁴.

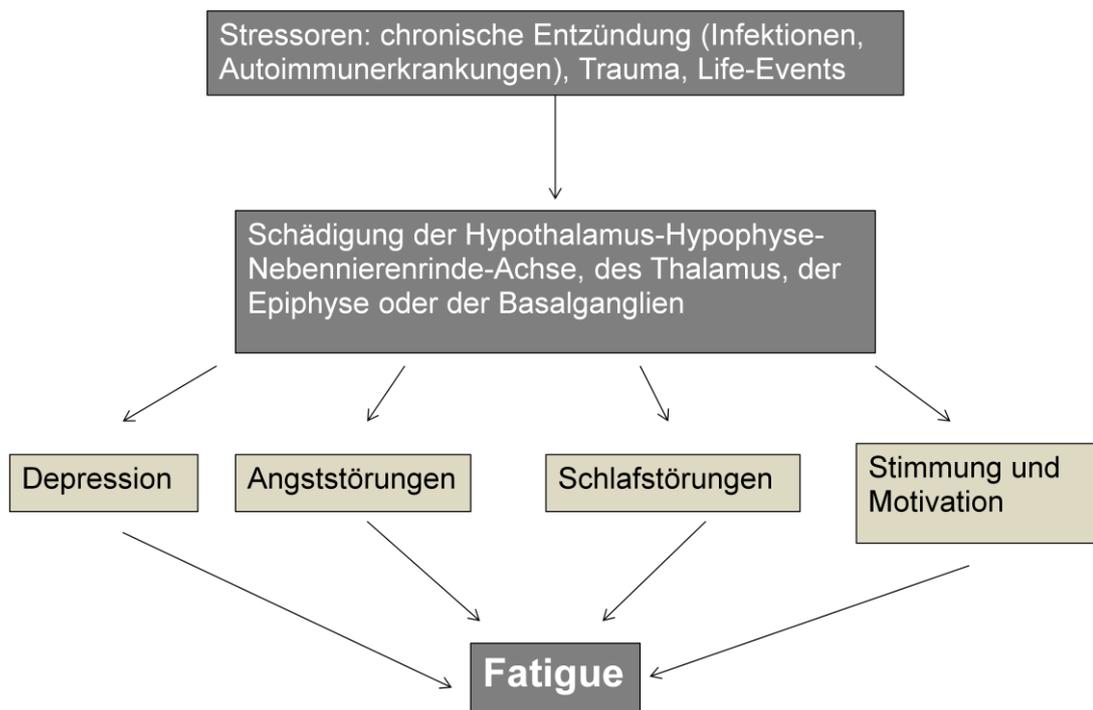


Abbildung 1: Ätiologie der zentralen Fatigue^{27,29}

Zentrale Fatigue tritt gehäuft bei chronischen Erkrankungen wie beispielsweise der Multiplen Sklerose (MS)³⁵⁻³⁷, dem Morbus Parkinson (MP)^{28,38,39}, dem systemischem Lupus erythematoses (SLE)^{35,40} und diversen Krebserkrankungen^{41,42} auf. Sie ist aber auch in Form des chronischen Erschöpfungssyndroms bekannt. Bei dem chronischen Erschöpfungssyndrom fehlt der Nachweis einer somatischen Ursache für die Fatigue. Jedoch übersteigt der Grad der empfundenen Fatigue die physiologisch empfundene Ermüdbarkeit, was von den betroffenen Personen in der Regel als sehr einschränkend empfunden wird^{24,25}.

Bei der MS, einer Autoimmunerkrankung des zentralnervösen Systems, stellt Fatigue mit einer angegebenen Prävalenz von 65-97% ein sehr häufig auftretendes Syndrom

dar^{36,37}. Insbesondere aufgrund des deutlich nachgewiesenen negativen Einflusses auf die Lebensqualität (*Quality of life*, QoL) und der Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens (ADL) wird der Fatigue eine bedeutende Stellung innerhalb der Diagnose und Therapie eingeräumt³⁷. Auch beim MP, einer weiteren zentralnervösen Erkrankung, stellen Fatigue sowie *Fatigability* wichtige Syndrome dar, welche die Lebensqualität der Patienten signifikant verschlechtern^{38,39}. In bisherigen Studien gaben 15-33% der Patienten mit MP ihre Fatigue als das schwerstes Problem ihrer Grunderkrankung an^{38,43}. Der Verlauf der Fatigue bei MP-Patienten ist meist chronisch⁴⁴. Empfehlungen zur Therapie der Fatigue bei MS und MP bestehen aus medikamentösen Ansätzen wie der Gabe von Modafinil und aus nicht-medikamentösen Ansätzen wie der Reduktion von Koffein- und Zigarettenkonsum, guter Schlafhygiene und moderatem Ausdauersport^{36,45,46}.

Zu den wichtigsten Erkrankungen, die häufig mit Fatigue assoziiert sind, jedoch eigene Entitäten darstellen, gehören Depressivität, Angst- und Schlafstörungen, andere AIE sowie Herz- und Krebserkrankungen^{24,29,36,40,41,47-49}.

1.6. Bisherige Forschungsergebnisse zu Fatigue-Symptomatik bei Patienten mit Myasthenia gravis

Es gibt Hinweise, dass Fatigue auch bei der Myasthenia gravis ein häufig auftretendes Syndrom darstellt. Derzeit existieren nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen zur Prävalenz von Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis (n= 82, 28)^{50,51}. In einer Studie von Elsaï et al. litten 44% der Patienten mit Myasthenia gravis an klinisch relevanter Fatigue⁵⁰. Paul et al. stellten bei 82% der Probanden mit GMG klinisch relevante Fatigue fest⁵¹. Weitere vorhandene Studien zur Erfassung von Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis unterschieden sich hinsichtlich des Messinstruments, wodurch ein Vergleich der Daten erschwert wurde^{30,31,50-52}. Bisher konnten trotz kleiner Fallzahlen einige signifikante Zusammenhänge zwischen Fatigue und klinischen sowie demographischen Daten wie der Krankheitsschwere, dem Geschlecht und der Erkrankungsdauer der Myasthenia gravis festgestellt werden^{30,50,51}. Auch legten qualitative Daten mit semistrukturierten Interviews nahe, dass Fatigue sich bei einigen Patienten mit Myasthenia gravis stärker auf die ADL auswirkt als es die Muskelschwäche tut⁵³. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine Studien gefunden, die den Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität der Patienten mit Myasthenia gravis systematisch untersucht haben, obwohl bisherige Ergebnisse auf solch einen Einfluss

hinweisen und dieser bereits für andere chronische Erkrankungen wie MS und MP beschrieben wurde^{37,39,51}. Weiterhin existieren derzeit keine Daten zu der Dauer der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis. Zum einen könnte die Fatigue durch bestimmte Faktoren ausgelöst oder verstärkt werden und nur kurzfristig anhalten. Zum anderen könnte es sich um ein anhaltendes Problem handeln, wie es von einer chronischen Erkrankung zu erwarten wäre.

Betrachtet man die Symptome der Fatigue, so können körperliche von mentalen Aspekten unterschieden werden (Vgl. Kap. 1.5.). Beide Formen können parallel auftreten und einander verstärken, unterscheiden sich jedoch häufig in ihrer Schwere und sollten deswegen einzeln betrachtet werden^{25,51}. Obwohl eine belastungsabhängige Muskelschwäche nicht zwangsläufig mit subjektiver körperlicher Fatigue einhergehen muss, liegt der Schluss nahe, dass körperlich empfundene Fatigue häufig bei Patienten mit Myasthenia gravis auftritt. Tatsächlich klagten betroffene Patienten bisheriger Studien häufiger über körperliche als über mentale Fatigue^{51,52}. Das Auftreten mentaler Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis wurde bisher kaum untersucht. Die mentale Fatigue ist gekennzeichnet durch subjektiv empfundene Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und tritt nachgewiesenermaßen bei Erkrankungen auf, die das zentrale Nervensystem betreffen wie z.B. MS und MP^{28,37,39}. Eine Studie von Paul et al. gibt einen Hinweis darauf, dass mentale Fatigue auch bei Patienten mit Myasthenia gravis eine Rolle zu spielen scheint: 50% aller von physischer Fatigue betroffenen Patienten mit Myasthenia gravis klagten auch über mentale Fatigue⁵¹.

1.7. Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit

Während viele Studien zur Myasthenia gravis die *Fatigability* der Muskulatur als Hauptsymptom beachtet und mittels quantitativer Fragebögen erfasst haben, existieren im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen nur wenige und eher kleine Studien zur subjektiv empfundenen Fatigue bei Patienten mit Myasthenie gravis. Das primäre Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es, die Prävalenz und den Schweregrad der Fatigue bei einer großen Kohorte von Patienten mit Myasthenia gravis zu ermitteln. Auch sollten Zusammenhänge zwischen Fatigue und ausgewählten klinischen sowie demographischen Daten untersucht werden. Die Grundhypothese bestand in der Annahme, dass Fatigue einen wichtigen Faktor für die Lebensqualität und ADL bei Patienten mit Myasthenie gravis darstellt. Die Untersuchung der Studienteilnehmer zu zwei verschiedenen Zeitpunkten sollte Hinweise dafür liefern, ob

EINLEITUNG

die Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis ein akutes oder eher chronisches Problem darstellt.

Für diese explorative Studie wurden folgende konkrete Ziele festgelegt:

- Erfassung der Prävalenz der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis
- Identifizierung von Risikofaktoren für Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis
- Einfluss von Fatigue auf die ADL und Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis
- Beurteilung des Verlaufs der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis

2. Patienten und Methodik

2.1. Patientenrekrutierung

Die Patienten für die hier durchgeführte Studie wurden aus dem Patientenkollektiv der Hochschulambulanz des Interdisziplinären Myasthenie-Zentrums (IMZ) der Charité, Campus Mitte rekrutiert. Bei dem IMZ handelt es sich um eine, durch die Deutsche Myasthenie Gesellschaft (DMG) zertifizierte Einrichtung. Die in der vorliegenden Studie präsentierten Daten wurden im Rahmen der „Myasthenie-Kohortenstudie“ akquiriert. Diese Langzeitstudie wird seit dem 9. März 2011 im IMZ der Charité durchgeführt und wurde von der Ethikkommission der Charité am 16.12.2010 genehmigt (EA1/281/10). Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis entsprechend der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki.

Die Datenerhebung für die vorliegende Studie fand in dem Zeitraum von Dezember 2012 bis Dezember 2013 statt. Eingeschlossen wurden alle volljährigen, einwilligungsfähigen Patienten mit bestätigter Myasthenia gravis, unabhängig von Art, Dauer oder Schwere ihrer Erkrankung. Die Diagnose wurde durch den behandelnden Arzt anhand klinischer, serologischer und/oder elektrophysiologischer Parameter gestellt. Ausschlusskriterien waren eine fehlende Kommunikationsfähigkeit und ein gesicherter aktueller Drogen- oder Alkoholabusus. Patienten, die sich in einer myasthenen Krise befanden oder die Teilnahme ablehnten, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte im Rahmen regulärer Sprechstundentermine in der Hochschulambulanz, so dass für eine Verlaufsuntersuchung nur noch 50% der Patienten erreicht werden konnten.

2.2. Erhebung und Speicherung der Daten

Nach ausführlicher Aufklärung durch den behandelnden Arzt und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, wurde bei den Studienteilnehmern der quantitative Myasthenia gravis Score (QMG) durch eine hierin geschulten Untersucherin erhoben (Johanna Ramm, Verena Mauckisch oder Mechthild Schönfeld). Direkt vor oder nach der Erhebung des QMG-Muskeltests erhielten die Studienteilnehmer psychometrisch fundierte Fragebögen zur Erfassung folgender Parameter:

- Fatigue (Chalder Fatigue Scale: CFS)
- Depressive oder angstassoziierte Störungen (*Hospital Anxiety and Depression Scale*: HADS-D und HADS-A)

METHODIK

- Schlafprobleme (*Insomnia Severity Index: ISI*)
- Myastheniespezifische Lebensqualität (Myasthenie-spezifischer *Quality of Life Fragebogen: MG-QoL15*)
- Myastheniespezifische ADL (Myasthenie-spezifischer *Activity of Daily Living Fragebogen: MG-ADL*).

Alle Fragebögen stellen Selbstbeurteilungsinstrumente dar und wurden somit selbstständig von den Studienteilnehmern ausgefüllt. Nur in seltenen Fällen, wenn die Patienten z.B. aufgrund ihrer okulären Symptomatik nicht in der Lage waren, die Fragebögen selbstständig zu lesen, wurden diese durch die Untersucherin (Johanna Ramm, Verena Mauckisch oder Mechthild Schönfeld) vorgelesen. Hierbei wurde versucht sicherzustellen, dass die Patienten in ihrer freien Antwortwahl nicht durch die Untersucherin beeinflusst wurden. Die Reihenfolge, in der die Studienteilnehmer die Fragebögen ausfüllten, wurde im Vorfeld nicht festgelegt.

Im Zusammenhang mit einem Folgetermin in der Myasthenie-Ambulanz wurden nach durchschnittlich 130 Tagen (FUP) folgende Fragebögen erneut von insgesamt 100 Studienteilnehmern ausgefüllt: CFS, HADS-D, HADS-A, ISI, MG-QoL15 und MG-ADL. Die restlichen 100 Studienteilnehmer konnten im Zeitraum der Patientenrekrutierung kein zweites Mal in der Myasthenie-Ambulanz erreicht werden.

Die Ergebnisse des QMG und der Fragebögen wurden in eine hierfür angefertigte pseudonymisierte Excel Tabelle (Microsoft® Office Excel 2007) eingetragen. Neben diesen Ergebnissen wurden die folgenden, bereits im Vorfeld durch Studienärzte- und Schwestern erfassten, klinischen und demographischen Daten aus der passwortgesicherten Patientendatenbank der Myasthenie-Sprechstunde (MySQL-Datenbank, MySQL in der Version 5.1.57) in dieselbe Excel Tabelle übertragen:

- Geburtsdatum, Alter und Geschlecht
- Jahr der Erstdiagnose (ED)
- MGFA-Score zum Zeitpunkt der Datenerfassung
- Antikörperstatus
- Thymektomie ja/nein
- Medikation zum Zeitpunkt der Datenerfassung
- Begleiterkrankungen (andere AIE, Herzinsuffizienz ab NYHA II und aktuelle maligne Erkrankungen)

2.2.1. Klassifizierung der Daten

Um die oben genannten Daten auswerten zu können, wurden einige von ihnen zur Vereinfachung in Kategorien eingeteilt.

Der Antikörperstatus der Patienten wurde wie folgt klassifiziert:

- nAChR-AK positiv
- MuSK-AK positiv
- Kein Antikörpernachweis

Die Klassifizierung der Studienteilnehmer nach der Krankheitsschwere und der Art der Myasthenia gravis erfolgte in Anlehnung an die MGFA-Klassifikation in Patienten mit okulärer (entsprechend MGFA I) und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (entsprechend MGFA II-IV). Patienten, die unter ihrer Medikation keine Myasthenie-spezifischen Symptome aufwiesen, wurden der Gruppe „Patienten in pharmakologischer Remission“ zugeordnet (Vgl. auch Tabelle 1 in Kap. 1.3.). Die Einteilung erfolgte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Nur Patienten, die während ihrer gesamten Krankheitsdauer und zum Zeitpunkt des Einschlusses rein okuläre Symptome aufwiesen, wurden der Kategorie OMG zugeordnet.

Hinsichtlich der Pharmakotherapie der Myasthenia gravis wurde die symptomatische Therapie mit ChEI von der immunsuppressiven Therapie mit Glucocorticoiden und/oder einem anderen Immunmodulator (Azathioprin, Mycophenolatmofetil, MTX, Ciclosporin A) unterschieden.

Als relevante Begleitmedikation wurde die Einnahme von Antidepressiva (SSRI, SSNRI, SNRI und trizyklische Antidepressiva), nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) und Opioiden erfasst.

2.3. Fragebögen

Nachfolgend werden die in dieser Studie verwendeten Selbstbeurteilungsinstrumente näher beschrieben. Dabei handelt es sich konkret um Instrumente zur Erfassung folgender Bereiche: Fatigue, Depressivität, Angststörungen, Schlafprobleme, Myasthenie-spezifische Lebensqualität und Myasthenie-spezifische ADL. Wenn vorhanden, wurden validierte deutsche Versionen der Fragebögen verwendet (CFS und HADS). Die anderen Fragebögen wurden von zwei deutschsprachigen Mitarbeiterinnen mit exzellenten Englischkenntnissen (Johanna Ramm und Dr. Sarah Hoffmann) mittels

Hin- und Rückübersetzungsmethode übersetzt. Die Übersetzungen wurden von dem Projektleiter (Professor Dr. med. Andreas Meisel) überprüft.

2.3.1. Messung des Fatigue-Schweregrades: *Chalder Fatigue Skala*

Zur Feststellung klinisch relevanter Fatigue und ihrer Schwere sowie ihrem Verlauf wurde die 1993 von Chalder et al. entwickelte und von Martin et al. ins Deutsche übersetzte Chalder Fatigue Skala (CFS) ausgewählt (Abbildung 2)^{25,48}. Die CFS ist ein aus elf Items bestehendes Selbstbeurteilungsinstrument, welches sieben körperliche (FS-K) und vier mentale (FS-M) Erschöpfungssymptome über den Zeitraum der letzten vier Wochen erfragt. Die CFS kann sowohl in klinischen als auch in epidemiologischen Studien verwendet werden⁵⁴. Das Antwortformat besteht ursprünglich aus einer vierstufigen Likert-Skala mit den Antwortoptionen „0 = Weniger als üblich“, „1 = Nicht mehr als üblich“, „2 = Mehr als üblich“ und „3 = Viel mehr als üblich“. Für eine bessere Verständlichkeit wurde die Antwortmöglichkeit „Nicht mehr als üblich“ hin zu „Nein bzw. nicht mehr als üblich“ erweitert. Der Gesamtwert für die komplette Skala (CFS) reicht von 0 bis 33 Punkte (FS-K: 0-21 Punkte, FS-M: 0-12 Punkte). Je höher die Werte sind, desto stärker ist die Ausprägung der jeweiligen Fatigue- Symptomatik. Die Summe der Fatigue- Symptome (FS-S) wurde durch die Dichotomisierung der Antworten (0,1=0; 2,3=1) und anschließende Summenbildung über alle Items (0-11) ermittelt. Das Vorliegen von vier oder mehr Symptomen (FS-S≥4) wurde nach Chalder et al. als klinisch relevante Fatigue gewertet^{25,48}.

Zusätzlich zu der Schwere der Fatigue-Symptomatik wurde ihre Dauer erfragt („< 1 Woche“, „1 Woche - 3 Monate“, „3 - 6 Monate“, „≥ 6 Monate“). Eine Dauer von „≥ 6 Monate“, wurde als chronische Fatigue eingestuft^{24,48}.

Für die Bearbeitung dieses Selbstbeurteilungsinstruments benötigten die Patienten durchschnittlich etwa fünf Minuten. Abbildung 2 zeigt die CFS in der, für diese Studie angewandten deutschen Übersetzung.

	Weniger als üblich	Nein bzw. Nicht mehr als üblich	Mehr als üblich	Viel mehr als üblich
Physische Fatigue				
1. Ist Müdigkeit ein Problem für Sie?	0	1	2	3
2. Müssen Sie öfter ausruhen?	0	1	2	3
3. Fühlen Sie sich müde oder schläfrig?	0	1	2	3
4. Haben Sie Schwierigkeiten, Dinge in Angriff zu nehmen?	0	1	2	3
5. Mangelt es Ihnen an Energie?	0	1	2	3
6. Haben Sie weniger Kraft in ihren Muskeln?	0	1	2	3
7. Fühlen Sie sich schwach?	0	1	2	3
Mentale Fatigue				
8. Fällt es Ihnen schwer sich zu konzentrieren?	0	1	2	3
9. Passieren Ihnen Versprecher beim Reden?	0	1	2	3
10. Fällt es Ihnen schwer klar zu denken?	0	1	2	3
	Besser als üblich	Nicht schlechter als üblich	Schlechter als üblich	Viel schlechter als üblich
11. Wie ist Ihr Gedächtnis?	0	1	2	3
Punkte gesamt:				
Falls Sie sich müde oder erschöpft fühlen, seit wann besteht dieser Zustand?	< 1 Woche	1 Woche – 3 Monate	3 – 6 Monate	≥ 6 Monate

Abbildung 2: Chalder Fatigue Skala (CFS) zur Erfassung der Fatigue-Symptomatik bei Patienten mit Myasthenia gravis

2.3.2. Messung von Depressivität und Angst: *Hospital Anxiety and Depression Scale*

Die von Zigmond und Snaith (1983) entwickelte *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) erfasst durch jeweils sieben alternierend dargebotene Aussagen die Angst- bzw. Depressionssymptome der letzten Woche (Subskalen HADS-A für Angststörungen und HADS-D für Depression)⁵⁵. Auch sie stellt ein Selbstbeurteilungsinstrument dar und kann in durchschnittlich zehn Minuten bearbeitet werden. Die Antwortoptionen sind itemspezifisch formuliert und werden nach ihrem Ausmaß jeweils von 0 (keine Symptomatik) bis drei (schwere Symptomatik) gewichtet (HADS-A gesamt 0-21 Punkte, HADS-D gesamt 0-21 Punkte). Der Aufbau ergibt eine gute Bearbeitungs- und

Auswertungsobjektivität. Für diese Studie wurde die validierte deutschsprachige Version der HADS verwendet (Abbildung 3)⁵⁶. Die Fallidentifikation für Depressivität bzw. Angststörungen erfolgte jeweils ab einem erzielten Gesamtwert von mindestens 8 Punkten, da in diesem Bereich die optimale Balance zwischen Sensitivität und Spezifität erreicht ist⁵⁷.

A 1) Ich fühle mich angespannt oder überreizt:

- 3 () meistens
- 2 () oft
- 1 () gelegentlich
- 0 () Überhaupt nicht

D 2) Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.

- 0 () ganz genau so
- 1 () nicht ganz so sehr
- 2 () nur noch ein wenig
- 3 () kaum oder gar nicht

A 3) Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte

- 3 () ja, sehr stark
- 2 () ja, aber nicht allzu stark
- 1 () etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- 0 () überhaupt nicht

D 4) Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.

- 0 () ja, so viel wie immer
- 1 () nicht mehr ganz so viel
- 2 () inzwischen viel weniger
- 3 () überhaupt nicht

A 5) Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.

- 3 () einen großen Teil der Zeit
- 2 () verhältnismäßig oft
- 1 () von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- 0 () nur gelegentlich/ nie

D 6) Ich fühle mich glücklich.

- 3 () überhaupt nicht
- 2 () selten
- 1 () manchmal
- 0 () meistens

A 7) Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.

- 0 () ja natürlich
- 1 () gewöhnlich schon
- 2 () nicht oft
- 3 () überhaupt nicht

D 8) Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.

- 3 () fast immer
- 2 () sehr oft
- 1 () manchmal
- 0 () überhaupt nicht

<p>A 9) Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend. 0 () überhaupt nicht 1 () gelegentlich 2 () ziemlich oft 3 () sehr oft</p> <p>D 10) Ich habe das Interesse in meine äußere Erscheinung verloren. 3 () ja, stimmt genau 2 () ich kümmere mich nicht so sehr darum wie ich sollte 1 () möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum 0 () ich kümmere mich so viel darum wie immer</p> <p>A 11) Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein. 3 () ja, tatsächlich sehr 2 () ziemlich 1 () nicht sehr 0 () überhaupt nicht</p> <p>D 12) Ich blicke mit Freude in die Zukunft. 0 () genauso wie früher 1 () eher weniger als früher 2 () viel weniger als früher 3 () kaum bis gar nicht</p> <p>A 13) Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand. 3 () ja, tatsächlich oft 2 () ziemlich oft 1 () nicht sehr oft 0 () überhaupt nicht</p> <p>D 14) Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen. 0 () oft 1 () manchmal 2 () eher selten 3 () sehr selten</p>
<p>HADS-D Gesamt:</p> <p>HADS-A Gesamt:</p>

Abbildung 3: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Erfassung des seelischen Befindens bei Patienten mit Myasthenia gravis

2.3.3. Messung der Schlafstörungen: *Insomnia Severity Index*

Der 1993 von Morin et al. entwickelte *Insomnia Severity Index* (ISI) besteht aus sieben Aussagen. Diese beziehen sich auf den subjektiven Schweregrad möglicher Schlafproblematiken (Aussagen zu Einschlaf- und Durchschlafstörungen und zu frühem Erwachen), die Zufriedenheit mit dem derzeitigen Schlafmuster, die Auswirkungen der Schlafprobleme auf den Alltag, die Wahrnehmung der daraus resultierenden Folgen durch Andere und das Ausmaß der Belastung durch die gegenwärtigen Schlafprobleme⁵⁸. Die Bearbeitung dieses Selbstbeurteilungsinstrumentes dauert etwa fünf Minuten. Die Aussagen beziehen sich auf die letzten zwei Wochen und werden von den Probanden auf einer fünfstufigen Likert Skala bewertet, wobei 0 auf

METHODIK

Symptomfreiheit und vier auf starke Schlafprobleme hindeutet. Die Summe aller Aussagen variiert somit von 0 bis 28 Punkten. Die englischsprachige Version dieses Selbstbeurteilungsinstrumentes wurde von Bastien et. al auf seine psychometrischen Eigenschaften überprüft und weist eine adäquate interne Konsistenz, Validität und Sensitivität auf⁵⁸. Für diese Studie wurden Werte ab 10 Punkte als relevante Schlafproblematik betrachtet. Abbildung 4 zeigt die für diese Studie verwendete, deutschsprachige Version des ISI.

	0	1	2	3	4
1. Ich habe Schwierigkeiten einzuschlafen.	Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Stark	Sehr stark
2. Ich habe Schwierigkeiten durchzuschlafen.	Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Stark	Sehr stark
3. Ich habe Probleme damit, dass ich zu früh aufwache.	Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Stark	Sehr stark
4. Wie zufrieden bzw. unzufrieden sind Sie derzeit mit Ihrem Schlafmuster?	Sehr zufrieden	Zufrieden	Mittelmäßig zufrieden	Unzufrieden	Sehr unzufrieden
5. Wie sehr beeinflusst Ihr Schlafproblem Sie in Ihrer täglichen Funktionsfähigkeit (z.B. Tagesmüdigkeit, Stimmung, Konzentration, Gedächtnis, Hausarbeit, Beruf)?	Gar nicht beeinflussend	Ein wenig	Einigermaßen	Stark	Sehr stark beeinflussend
6. Wie stark ist die, durch Ihr Schlafproblem entstehende Verminderung Ihrer Lebensqualität, für Andere wahrnehmbar?	Gar nicht wahrnehmbar	Ein wenig	Einigermaßen	Stark	Sehr stark wahrnehmbar
7. Wie beunruhigt bzw. unglücklich sind Sie über Ihr derzeitiges Schlafproblem?	Gar nicht beunruhigt/ unglücklich	Ein wenig	Einigermaßen	Stark	Sehr stark beunruhigt/ unglücklich
Punkte gesamt:					

Abbildung 4: Insomnia Severity Index (ISI) zur Erfassung möglicher Schlafprobleme bei Patienten mit Myasthenia gravis

2.3.4. Messung der Myasthenie-spezifischen Lebensqualität: MG-QoI15

Ein standardisierter, 60 Items umfassender Fragebogen zur Myasthenie-spezifischen Lebensqualität (*Quality of Life Fragebogen*= MG-QoI60) wurde 2008 von Mullins et al. entwickelt. Ziel war es, einen krankheitsspezifischen Fragebogen zu konstruieren, der sowohl physische als auch psychologische Aspekte der Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis beachtet⁵⁹. Der Fragebogen besteht aus 60 Aussagen, die sich den Domänen Mobilität (n=9), körperliche Symptome der Myasthenia gravis (n=8), psychisches Wohlbefinden (n=11), generelle Zufriedenheit (n=7), Denken und Ermüdung (n=4), familiäres und soziales Wohlbefinden (n=9) und zusätzliche Belange (n=12) zuordnen lassen. Der Fragebogen bezieht sich auf die letzten vier Wochen.

Aus Gründen der Praktikabilität verkürzten Burns et al. den MG-QoI60 auf den aus 15 Items bestehenden MG-QoI15, welcher auch in dieser Studie verwendet wurde. Dies geschah mittels einer Faktorenanalyse, der Überprüfung der Konvergenzvalidität sowie der Korrelation mit den Veränderungen im QMG und MG-ADL⁶⁰. Abgebildet werden die Domänen Mobilität (n=9), körperliche Symptome (n=3), psychisches Wohlbefinden (n=2) und generelle Zufriedenheit (n=1). Die Domänen Denken und Ermüdung sind in dem MG-QoI15 nicht abgebildet. Das Antwortformat des MG-QoI15 besteht aus einer fünfstufigen Likertskala von 0 = „Trifft gar nicht zu“ bis 4 = „Trifft sehr zu“. Die Summe aller Aussagen variiert somit von 0 bis 60 Punkte. Die Bearbeitung dieses Selbstbeurteilungsinstruments dauert etwa fünf Minuten. Abbildung 5 zeigt die für diese Studie verwendete, deutsche Version des MG-QoI15.

	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.					
Punkte gesamt:					

Abbildung 5: Der Myasthenie-spezifische *Quality of Life* Fragebogen (MG-QoL15) zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis

2.3.5. Messung der Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens: *MG-ADL*

Zur Erhebung der Beeinträchtigung der ADL wurde der Myasthenie-spezifische *Activities of Daily living*-Fragebogen (MG-ADL) verwendet. Die acht Fragen des psychometrisch überprüften Fragebogens beziehen sich auf die Symptome der letzten vier Wochen. Erfragt wurde die okuläre, die oropharyngeale und die respiratorische Symptomatik sowie die Beeinträchtigung der Kraft der Extremitäten (gemessen an alltäglichen Beispielen wie Haare kämmen und Zähne putzen)⁶¹. Für die Bearbeitung dieses Selbstbeurteilungsinstruments benötigt man durchschnittlich fünf Minuten. Das Antwortformat besteht aus einer vierstufigen Likert Skala, wobei 0 keine Beeinträchtigung und drei eine sehr starke Beeinträchtigung bedeutet. Der Gesamtwert

reicht von 0 bis 24 Punkte. Je höher die erzielten Werte hierbei sind, desto stärker beeinflusst die Myasthenia gravis die ADL. Abbildung 6 zeigt die für diese Studie verwendete deutschsprachige Version des ADL.

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/Ungleichmäßigkeit der Augenlider	Nein	Tritt auf, aber nicht täglich	Täglich, aber nicht konstant	Konstant	
				Punkte gesamt:	

Abbildung 6: Der Myasthenie-spezifische *Activity of Daily Living* Fragebogen (MG-ADL) zur Erfassung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens von Patienten mit Myasthenia gravis

2.3.6. Erfassung der Krankheitsschwere: QMG-Muskeltest

Zur Erfassung der Krankheitsschwere kam der englischsprachige QMG-Muskeltest zur Anwendung (Abbildung 7)²⁰. Durch 13 Items erfasst der QMG das Ausmaß der Schwäche von Gesichts-, Nacken-, Extremitäten-, bulbopharyngealer-, extraokulärer- und Atemmuskulatur. Die Untersuchung der Vitalkapazität erfolgte in dieser Studie mit dem Taschenspirometer nach Buhl der Firma Riester. Die Untersuchung der Handkraft erfolgte geschlechtsspezifisch mit einem Vigorimeter (Martin Vigorimeter von KLS Martin Group). Die Beurteilung des Ausmaßes der Schwäche erfolgte durch einen Untersucher anhand festgelegter Kriterien pro Item von 0 (keine Symptomatik) bis drei

(schwere Symptomatik) Punkte mit einer Gesamtsumme von 0 bis 39 Punkten. Je höher der totale Wert hierbei war, desto stärker war die getestete Muskulatur von der Myasthenia gravis betroffen. Für die Durchführung des QMG wurden durchschnittlich 30 Minuten benötigt.

Test item	none	mild	moderate	severe	Punkte
Grade	0	1	2	3	
Ptosis (upward gaze), s	61	11-60	1-10	Spontaneous	
Diplopia (lateral gaze), R or L, s	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, s	240	90-239	10-89	0-9	
Left arm held outstretched at 90 deg, s	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, s	120	30-119	1-29	0	
Right leg held outstretched at 45 deg supine, s	100	31-99	1-30	0	
Left leg held outstretched at 45 deg supine, s	100	31-99	1-30	0	

Abbildung 7: QMG-Muskeltest zur Erfassung der Krankheitsschwere

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der pseudonymisierten Daten erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (IBM, Amonk, NY, USA, Version 22.0). Für die Darstellung klinischer und demographischer Daten wurden die Anzahl der Patienten (n) und die Prozentzahl (%) oder der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben. Für ordinale oder nicht-normalverteilte Daten wurde der Median mit 1. und 3. Quartil (IQR) berechnet.

Die bivariaten Analysen wurden wie folgt durchgeführt: Zur Signifikanz-Prüfung von Unterschieden zwischen zwei oder mehr Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test bei

kategorialen Variablen angewandt. Bei sehr kleinen Stichproben kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Für quantitative, nicht ausreichend normalverteilte Variablen (CFS, FS-K, FS-M, MG-QoI15, HADS-D, MG-ADL, QMG) erfolgte die Signifikanzprüfung von Unterschieden zwischen zwei Gruppen (z.B. Patienten mit und ohne klinisch relevante Fatigue) durch den Mann-Whitney-U-Test. Für quantitative, normalverteilte Variablen (HADS-A, ISI) kam hierfür der T-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Als nicht ausreichend normalverteilt wurden diejenigen Daten betrachtet, die eine Schiefe > 1 bzw. < -1 aufwiesen.

Für den Vergleich von Unterschieden zwischen drei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test für nicht ausreichend normalverteilte (MG-QoI15, HADS-D, HADS-A, ISI, MG-ADL, QMG) und eine Varianzanalyse (ANOVA) für normalverteilte Variablen (CFS, FS-K, FS-M) durchgeführt. Für alle Analysen wurde ein zweiseitiges Signifikanz-Niveau von 5% ($p < 0,05$) verwendet. War der p-Wert bei der Varianzanalyse (ANOVA) $< 0,05$, wurde eine post hoc [LSD] Analyse durchgeführt. Ergab der Kruskal-Wallis-Test ein signifikantes Ergebnis, wurden die Subgruppen untereinander mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Es erfolgte keine Adjustierung des Signifikanz-Niveaus für multiples Testen, da es sich um eine explorative Studie handelt.

Anschließend erfolgten multiple, schrittweise Regressionsanalysen. In diese wurden alle Variablen als unabhängige Faktoren aufgenommen, die in den bivariaten Analysen signifikant mit der jeweils abhängigen Variable assoziiert waren. Alle in die Regressionsmodelle eingeflossenen quantitativen Variablen erfüllten die Voraussetzungen der ausreichenden Normalverteilung, der Homoskedastizität (Abschätzung via Streudiagramm) und der fehlenden Multikollinearität ($VIF < 2,0$).

Zur Veranschaulichung der relevanten Ergebnisse der Regressionsanalyse wurde, in Zusammenarbeit mit Frau Dr. phil. Grittner aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, eine Pfadanalyse mit Hilfe der Software Amos, Version 22.0 entwickelt. Das Pfaddiagramm stellt eine graphische Präsentation mehrerer linearer Regressionsanalysen dar⁶².

Für den Vergleich klinisch relevanter Fatigue bei Einschluss und in der Verlaufsuntersuchung wurde der McNemar Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Darstellung der in dieser Arbeit gerechneten Korrelationen erfolgte durch die Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische und demographische Charakteristika stratifiziert nach der Verlaufsform der Myasthenia gravis

Insgesamt nahmen 200 Personen im Alter von 19 bis 91 Jahren an der Studie teil. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 58 (SD:17) Jahren. 53,5% der Patienten waren weiblich. Die meisten Patienten wiesen einen positiven nAChR-AK Status auf (n = 166 (83,4%)), gefolgt von 27 (13,6%) Patienten ohne AK-Nachweis und 6 (3%) Patienten mit einem positiven MuSK-AK Status. Etwa die Hälfte der Patienten (51,8%) hatte eine Thymektomie. Tabelle 2 liefert einen Überblick über weitere klinische und demographische Daten des Patientenkollektivs.

Zur weiteren Analyse wurden die Patienten nach dem Verlauf ihrer Myasthenia gravis in drei Gruppen aufgeteilt. Es wurden Patienten mit generalisierten Symptomen (GMG) von Patienten mit okulären Symptomen (OMG) und Patienten in pharmakologischer Remission unterschieden. Dabei stellten Patienten mit GMG den größten Anteil dar (59,5%), gefolgt von Patienten in pharmakologischer Remission (21%) und Patienten mit OMG (19,5%). Im Anschluss wurden demographische sowie klinische Charakteristika zwischen diesen Gruppen verglichen (Tabelle 2).

Tabelle 2: klinische und demographische Charakteristika des Gesamtkollektivs und bezüglich der Verlaufsform der Myasthenia gravis

Variablen	Total (n=200)	Remission (n=42)	OMG (n= 39)	GMG (n= 119)	p-Wert
Alter [MW (SD)]	58 (17)	61 (17)	60 (15)	57 (17)	0,235
Weiblich [n (%)]	107 (53,5)	19 (45,2)	12 (30,8)	76 (63,9)	0,001
Erkrankungsdauer [Median (IQR)]	6,0 (2,0-15,0)	6,0 (2,0-10,3)	3,0 (2,0-10,0)	7,0 (3,0-16,0)	0,014
Antikörperstatus;n=199 [n (%)]					
- nAChR-AK positiv	166 (83,4)	38 (19,1)	30 (15,1)	98 (49,2)	0,258
- MuSK-AK positiv	6 (3,0)	0 (0,0)	2 (5,1)	5 (2,5)	0,535
- Negativ	27 (13,6)	4 (2,0)	8 (4,0)	15 (12,6)	0,322
Thymektomie; n=191 [n (%)]	99 (51,8)	22 (55,0)	9 (24,3)	68 (59,6)	0,001
Behandlung [n (%)]					
- Keine	4 (2,0)	3 (7,1)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,064
- ChEI	173 (86,5)	29 (69,0)	37 (94,9)	107 (89,9)	0,001
- Glukokortikoide	111 (55,5)	20 (47,6)	23 (59,0)	68 (57,1)	0,502
- Immunsuppressiva	116 (58,0)	25 (59,5)	10 (25,6)	81 (68,1)	<0,001
- Antidepressiva	18 (9)	1 (2,4)	1 (0,5)	15 (7,5)	0,089
QMG [MW (SD)]; n=174	7,4 (5,8)	4,2 (4,7)	5,4 (4,2)	9,4 (5,9)	<0,001

3.2. Hohe Prävalenz klinisch relevanter Fatigue bei Myasthenia gravis

196 der 200 Patienten füllten die CFS zum Zeitpunkt des Einschlusses vollständig aus. Hiervon erfüllten 110 (56%) Patienten die Kriterien für eine klinisch relevante Fatigue. Die Prävalenz der klinisch relevanten Fatigue reichte von 32% bei Patienten in pharmakologischer Remission bis zu 72% bei Patienten mit GMG ($p < 0,001$). Auch gaben Patienten mit GMG höhere Werte in der gesamten CFS sowie den beiden Subskalen (FS-K und FS-M) an als Patienten mit OMG oder Patienten in pharmakologischer Remission (Tabelle 3). Eine Post Hoc Analyse zeigte hierbei, dass Patienten mit GMG eine signifikant schwerere Fatigue aufwiesen als Patienten mit OMG oder in klinischer Remission. Dasselbe galt für die Schwere der körperlichen Fatigue (FS-K). Die Schwere der mentalen Fatigue (FS-M) unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit GMG im Vergleich zu Patienten in pharmakologischer Remission. Alle anderen Unterschiede erwiesen sich in der Post Hoc Analyse als nicht statistisch signifikant.

Von den 110 Patienten, die die Kriterien für eine klinisch relevante Fatigue erfüllten, machten 108 Patienten Angaben zur Dauer ihrer Fatigue. Insgesamt litten 76 (70,4%) Patienten seit mindestens sechs Monaten an ihrer Fatigue-Symptomatik und erfüllten damit die Kriterien für eine chronische Fatigue. Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Myasthenie-Verlaufsformen.

Tabelle 3: Prävalenz und Schweregrad klinisch relevanter Fatigue

	Total (n=196)	Remission(n=41)	OMG (n=39)	GMG (n=116)	p-Wert
FS-S ≥ 4 [n (%)]	110 (56,1)	13 (31,7)	14 (35,9)	83 (71,6)	<0,001
FS-S [Median (IQR)]	5,0 (0,25-7,0)	0 (0-4,5)	2,0 (0-6,0)	6,0 (2,0-8,0)	
CFS [MW (SD)]	15,6 (6,2)	11,7 (5,0)	14,0 (5,6)	17,5 (6,0)	<0,001
FS-K [MW (SD)]	10,7 (4,5)	7,8 (3,7)	9,4 (4,1)	12,1 (4,4)	<0,001
FS-M [MW (SD)]	4,9 (2,3)	3,9 (1,9)	4,7 (2,2)	5,6 (3,5)	0,002
CF [n (%)]	76 (70,4)	8 (66,7)	9 (64,3)	59 (72,0)	0,810
(innerhalb der Patienten mit klinisch relevanter Fatigue)	n= 108	n= 12	n= 14	n= 82	

3.3. Patienten mit und ohne Fatigue: Unterschiede bezüglich demographischer und klinischer Charakteristika

Bei dem Vergleich von Patienten mit und ohne klinisch relevante Fatigue fiel auf, dass Patienten mit klinisch relevanter Fatigue häufiger weiblichen Geschlechts waren. Des Weiteren nahmen Patienten mit klinisch relevanter Fatigue etwas häufiger ChEI und Opioide ein und waren häufiger thymektomiert als Patienten ohne klinisch relevante

ERGEBNISSE

Fatigue. Es konnte eine Assoziation zwischen klinisch relevanter Fatigue und anderen AIE festgestellt werden. Alle MuSK-Ak positiven Patienten (n=6) litten zum Zeitpunkt ihres Einschlusses an klinisch relevanter Fatigue (p= 0,036). Anders verhielt es sich mit dem nAChR-Ak Status: Insgesamt waren Patienten ohne klinisch relevante Fatigue häufiger nAChR-Ak positiv als Patienten mit klinisch relevanter Fatigue (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische und demographische Charakteristika der Patienten mit und ohne klinisch relevante Fatigue im Vergleich

n= 196	FS-S ≥4 Punkte (n=110)	FS-S <4 Punkte (n= 86)	p-Wert
Alter [MW (SD)]	59 (17)	58 (16)	0,951
Erkrankungsdauer [Median (IQR)]	7 (3-14)	5 (2-15)	0,881
Weiblich [n(%)]	68 (61,8)	35 (40,7)	0,003
Antikörperstatus, n=195 [n (%)]			
- nAChR-AK positiv	85 (78,2)	77 (89,5)	0,035
- MuSK-AK positiv	6 (5,5)	0 (0,0)	0,036
- Negativ	18 (16,5)	9 (10,5)	0,234
Thymektomie, n=191 [n (%)]	60 (57,1)	35 (42,7)	0,050
Behandlung [n (%)]			
- Keine Behandlung	1 (0,9)	3 (3,5)	0,321
- ChEI	100 (90,9)	69 (80,2)	0,031
- Glukokortikoide	67 (60,9)	44 (51,2)	0,172
- Immunsuppressiva	69 (62,7)	44 (51,2)	0,104
- Antidepressiva	13 (11,8)	5 (5,8)	0,149
- Opioide	8 (4,5)	0 (0)	0,010
- NSAIDs	9 (8,2)	3 (3,5)	0,174
Andere relevante Erkrankung [n (%)]			
- Krebserkrankungen	3 (2,7)	4 (4,7)	0,701
- NYHA ≥2	5 (4,5)	1 (1,2)	0,233
- Andere AIE	34 (30,9)	16 (18,6)	0,050
QMG [Median (IQR)], n= 176	9,9 (6,0)	4,4 (4,0)	<0,001
HADS-D [Median (IQR)], n= 194	6,5 (3,6)	2,2 (2,4)	<0,001
HADS-D ≥8 [n (%)]	34 (31,2)	4 (4,7)	
HADS-A [MW (SD)], n= 194	6,9 (3,8)	3,8 (3,2)	<0,001
HADS-A ≥8 [n (%)]	42 (38,5)	12 (14,1)	
ISI [MW (SD)]	11,6 (7,2)	5,5 (5,1)	<0,001
ISI≥10 [n (%)]	63 (57,3)	16 (18,6)	

3.4. Fatigue korreliert mit dem Schweregrad der Myasthenia gravis

In dieser Studie betrug der Mittelwert des QMG-Muskeltests 7,4 (SD: 5,8), was einer leichten bis mäßigen Krankheitsschwere entspricht. Patienten mit GMG waren durchschnittlich schwerer an ihrer Myasthenie erkrankt als Patienten mit OMG oder in pharmakologischer Remission (Vgl. Tabelle 2 in Kap. 3.1.). Patienten mit klinisch relevanter Fatigue wiesen statistisch signifikant höhere Werte im QMG-Muskeltest auf,

ERGEBNISSE

waren also schwerer erkrankt als Patienten ohne klinisch relevante Fatigue (Vgl. Tabelle 4 in Kap. 3.3.).

Vergleicht man die Mittelwerte des QMG-Muskeltest zwischen weiblichen und männlichen Patienten, fällt auf, dass Frauen statistisch signifikant höhere Werte im QMG-Muskeltest aufweisen (MW: 11,4 SD: 5,6), also im Durchschnitt schwerer an ihrer Myasthenia gravis erkrankt waren als Männer (MW: 7,2 SD: 5,6). Dies betraf sowohl die Gruppe mit als auch ohne klinisch relevante Fatigue (Abbildung 8).

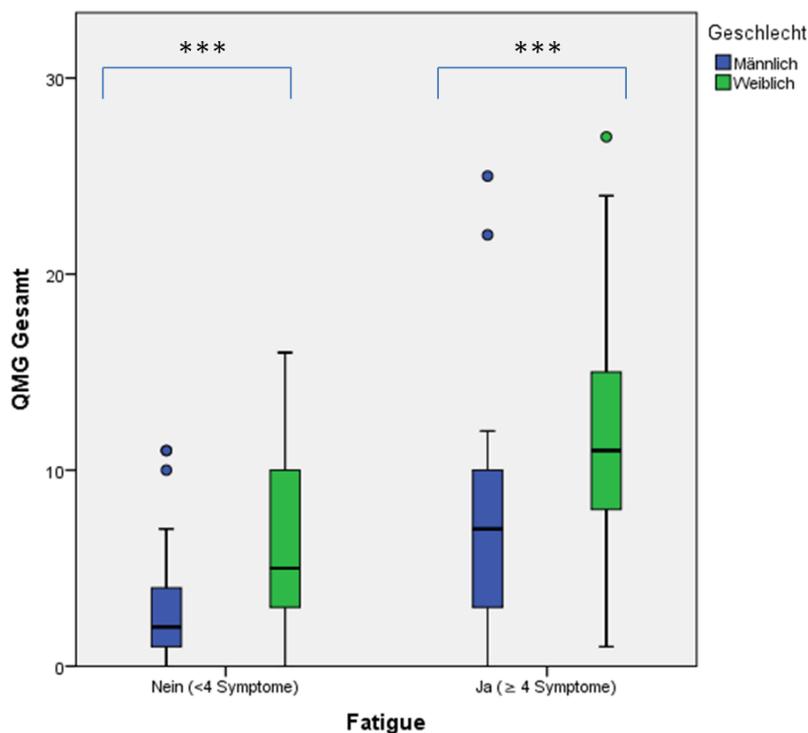


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere (gemessen anhand des QMG-Muskeltest), dem Geschlecht und klinisch relevanter Fatigue (≥4 Symptome in der Chalder Fatigue Skala). Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich von Männern und Frauen in den Subgruppen „Patienten mit und ohne klinisch relevante Fatigue“ *= p <0,001**

3.5. Patienten mit Fatigue sind häufiger und schwerer von Depressivität, Angst und Schlafstörungen betroffen

194 der 200 Patienten füllten zum Zeitpunkt des Einschlusses den Fragebogen zur Erfassung von Depressivität und Angststörungen (HADS) vollständig aus. 38 von den 194 (19,6%) Patienten erfüllten die Kriterien für eine depressive Episode. 54 von den 194 (27,8%) Patienten wiesen Symptome einer klinisch relevanten Angststörung auf. Patienten mit klinisch relevanter Fatigue waren schwerer von Depressivität und Angststörungen betroffen und wiesen demzufolge auch eine höhere Prävalenz für diese

ERGEBNISSE

Erkrankungen auf als Patienten ohne klinisch relevante Fatigue (Vgl. Tabelle 4 in Kap. 3.3.). Die Kriterien für klinisch relevante Schlafprobleme erfüllten 83 von 200 (41,4%) Patienten. Patienten mit klinisch relevanter Fatigue litten häufiger unter Schlafproblemen als Patienten ohne klinisch relevante Fatigue (Vgl. Tabelle 4 in Kap. 3.3.). Tendenziell wiesen Patienten mit GMG eine höhere Prävalenz für Depressivität, Angststörungen und Schlafprobleme auf, wobei die Unterschiede nach der Art der Myasthenia gravis nur für Angststörungen und Schlafprobleme signifikant waren (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Prävalenz von Depressivität, Angststörungen und Schlafproblemen

	Total (n= 194)	Remission(n=41)	OMG (n=39)	GMG (n=114)	
HADS- D ≥ 8 [n (%)]	38 (19,6)	4 (9,8)	6 (15,4)	28 (24,6)	0,094
HADS- A ≥ 8 [n (%)]	54 (27,8)	6 (14,6)	7 (17,9)	41 (36,0)	0,010
	Total (n= 200)	Remission(n=42)	OMG (n=39)	GMG (n=119)	
ISI ≥ 10 [n (%)]	83 (41,4)	10 (23,8)	12 (30,8)	61 (51,3)	0,003

Tabelle 6 zeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fatigue (CFS) und Depressivität (HADS-D) bzw. zwischen Fatigue und Angststörungen (HADS-A) sowie Fatigue und Schlafproblemen (ISI) festgestellt werden konnte (Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen 0,507 für die Korrelation zwischen der CFS und der HADS-A und 0,650 für die Korrelation zwischen der CFS und der HADS-D). Auffällig ist hierbei, dass die Korrelation von körperlicher Fatigue (FS-K) mit Depressivität, Angststörungen bzw. Schlafproblemen weitaus stärker war als die Korrelation von mentaler Fatigue (FS-M) mit diesen Faktoren.

Tabelle 6: Korrelationen zwischen den Selbstbeurteilungsinstrumenten. Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson, *p= 0,01

	CFS	FS-K	FS-M	HADS-D	HADS-A	ISI	MG-ADL	MG-Qo15
FS-K	,952*							
FS-M	,808*	,589*						
HADS-D	,650*	,631*	,500*					
HADS-A	,507*	,489*	,306*	,665*				
ISI	,557*	,541*	,428*	,540*	,546*			
MG-ADL	,600*	,586*	,460*	,514*	,473*	,490*		
MG-Qo15	,705*	,704*	,505*	,709*	,597*	,544*	,747*	
QMG	,522*	,532*	,344*	,457*	,416*	,372*	,794*	,692*

ERGEBNISSE

Abbildung 9 zeigt den Zusammenhang zwischen der Myasthenie-Verlaufsform (MGFA) und der Schwere der Fatigue (CFS), stratifiziert nach klinisch auffälliger Depressivität (HADS-D ≥ 8 Punkte). Patienten mit GMG waren schwerer von Fatigue betroffen als Patienten in pharmakologischer Remission, wobei der Unterschied nur für Patienten ohne klinisch auffällige Depressivität signifikant war.

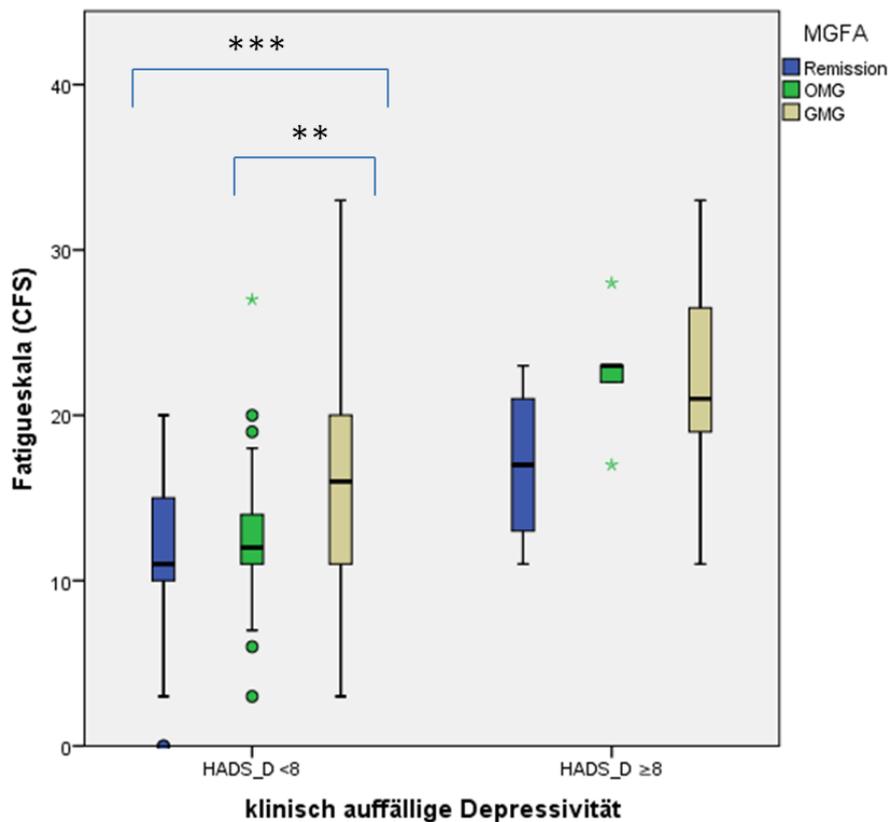


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Depressivität (HADS-D ≥ 8 = mindestens 8 Symptome in der Subskala für Depressivität der *Hospital Anxiety and Depression Scale*), Fatigue (Chalder Fatigue Skala (CFS)) und Verlaufsform der Myasthenie gravis (MGFA). ANOVA mit Post Hoc Analyse (LSD) zum Vergleich von Patienten mit okulärer Myasthenie (OMG) gegen Patienten in pharmakologischer Remission und Patienten mit generalisierter Myasthenie (GMG) nach ihrer Depressivität. ***= $p < 0,001$, **= $p < 0,01$

3.6. Signifikant schlechtere Lebensqualität bei Patienten mit Fatigue

Die Patienten gaben, nach ihrer Lebensqualität befragt, durchschnittlich eine geringe bis mittlere Beeinträchtigung an. Tabelle 7 zeigt den Zusammenhang zwischen klinisch relevanter Fatigue und Lebensqualität: Patienten mit klinisch relevanter Fatigue waren deutlich eingeschränkter in ihrer Lebensqualität (Median: 19,5), als Patienten ohne klinisch relevante Fatigue (Median: 3,0).

ERGEBNISSE

Tabelle 7: Mittelwert und Median im Myasthenie-spezifischen Fragebogen zur Lebensqualität (MG-QoL15: Myasthenie-spezifischer *Quality of Life* Fragebogen (0-60 Punkte)) bei Myasthenia gravis für Patienten mit und ohne klinisch relevante Fatigue (FS-S ≥ 4 bzw. < 4 Punkte).

n=196	Total (n= 196)	FS-S ≥ 4 (n=110)	FS-S < 4 (n=86)	p-Wert
MG-QoL15 [MW (SD)]	14,7 (13,0)	20,6 (12,8)	7,0 (8,4)	
MG-QoL15 [Median (IQR)]	11,0 (3,0-24,0)	19,5 (10,75-30,0)	3,0 (1,0-10,25)	0,001

Abbildung 10 zeigt den Zusammenhang zwischen der Myasthenie-Verlaufsform und der Lebensqualität stratifiziert nach klinisch relevanter Fatigue. Patienten mit GMG und OMG waren unabhängig von ihrer Fatigue signifikant schwerer in ihrer Lebensqualität eingeschränkt als Patienten in pharmakologischer Remission.

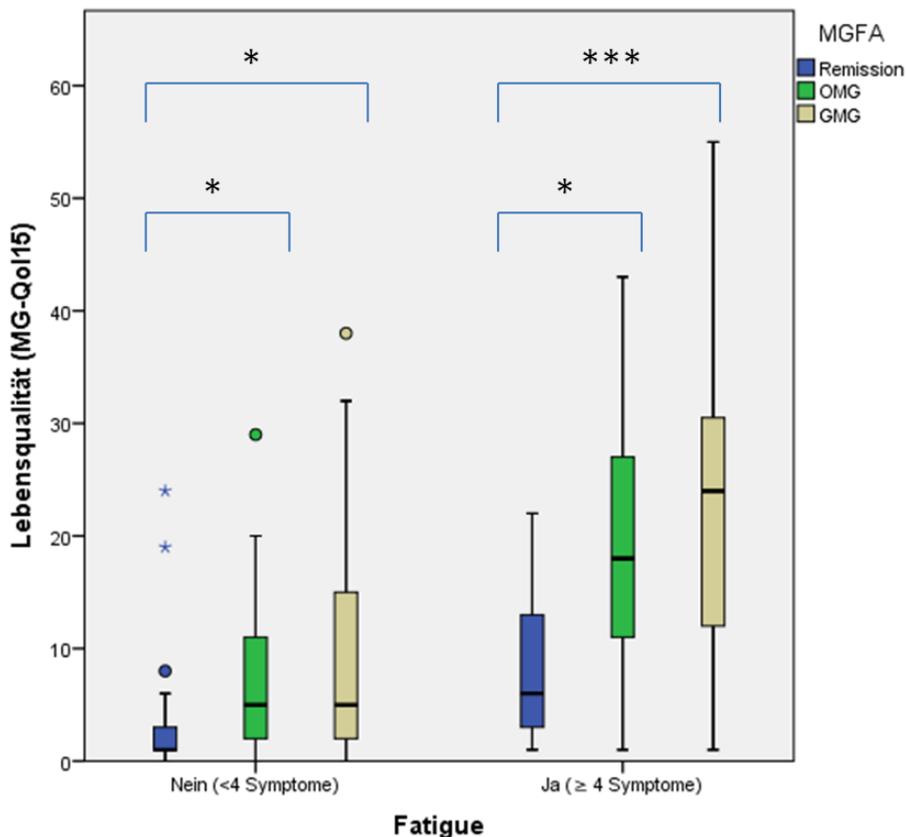


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Lebensqualität (gemessen durch den Myasthenie-spezifischen *Quality of Life* Fragebogen= MG-QoL15), klinisch relevanter Fatigue (≥ 4 Symptome in der Chalder Fatigue Skala) und der Verlaufsform der Myasthenia gravis (MGFA). Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich von Patienten mit okulärer Myasthenie (OMG) gegen Patienten in pharmakologischer Remission und Patienten mit generalisierter Myasthenie (GMG) gegen Patienten in pharmakologischer Remission. * = $p < 0,05$, * = $p < 0,001$.**

3.7. Fatigue korreliert mit der Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens

Der Mittelwert des MG-ADL in der Gesamtkohorte betrug 4,2 (SD: 3,5), was einer moderaten Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens entspricht. Tabelle 8 zeigt, dass Patienten mit klinisch relevanter Fatigue signifikant stärker in ihren ADL eingeschränkt waren als Patienten ohne klinisch relevante Fatigue.

Tabelle 8: Mittelwert und Median im Myasthenie-spezifischen Fragebogen zu den Aktivitäten des alltäglichen Lebens (MG-ADL: Myasthenie-spezifischer *Activities of Daily Living* Fragebogen (0-24 Punkte)) für die Gesamtkohorte und Patienten mit und ohne klinisch relevante Fatigue (FS-S \geq 4 bzw. $<$ 4 Punkte).

	Total (n= 198)	FS-S \geq 4 Total (n=110)	FS-S $<$ 4 Total (n= 86)	p-Wert
MG-ADL [Median (IQR)]	3,0 (1,0-6,0)	5,0 (3,0-8,0)	2,0 (0,0-3,0)	$<$ 0,001
MG-ADL [MW (SD)]	4,2 (3,5)	5,7 (3,6)	2,2 (2,3)	

Vergleicht man weiterhin die Mittelwerte des MG-ADL zwischen weiblichen und männlichen Patienten, fällt auf, dass Frauen der gesamten Kohorte höhere Werte im MG-ADL aufwiesen, also im Durchschnitt stärker in ihren ADL eingeschränkt waren als Männer (Median: 5,0 [IQR: 2,0-8,0] gegenüber Median: 3,0 [IQR: 1,0-5,0]). Dieser Unterschied war sowohl in der Gruppe mit als auch ohne klinisch relevanter Fatigue sichtbar, wobei der Unterschied im MG-ADL zwischen Männern und Frauen nur für die Patienten mit Fatigue statistisch signifikant war (Abbildung 11).

ERGEBNISSE

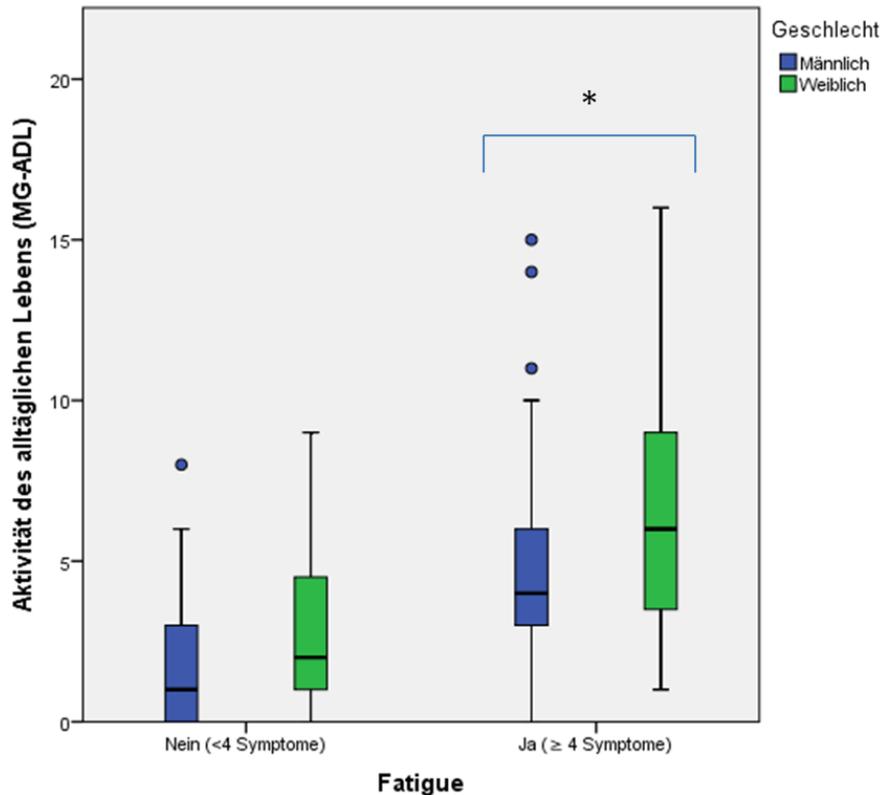


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen den Aktivitäten des alltäglichen Lebens (gemessen durch den *Activity of Daily Living* Fragebogen= MG-ADL), Geschlecht und klinisch relevanter Fatigue (≥4Symptome in der Chalder Fatigue Skala). Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich von Männern und Frauen in den Subgruppen „Patienten mit und ohne klinisch relevante Fatigue“. *= $p < 0,05$

3.8. Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität und die Aktivitäten des alltäglichen Lebens in den Multiple Regressionsanalysen

Im Folgenden wurden potentielle Einflussfaktoren auf Fatigue herausgearbeitet. Des Weiteren wurde der unabhängige Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität und die ADL von Patienten mit Myasthenia gravis untersucht.

3.8.1. Maßgeblicher Einfluss von Depressivität, Krankheitsschwere, Schlafstörungen, anderen Autoimmunerkrankungen und dem Antikörper-Status auf die Ausprägung der Fatigue

Zur Identifizierung potentieller Einflussfaktoren auf die Schwere der Fatigue wurde eine multiple, schrittweise Regressionsanalyse durchgeführt. Alle Variablen, die in den oben beschriebenen bivariaten Analysen signifikant mit der CFS assoziiert waren, wurden in das Modell aufgenommen.

In dem finalen Regressionsmodell, welches etwa 54% der Varianz der CFS-Werte erklärt, stellte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Schwere der

Fatigue und fünf klinischen Faktoren dar. Am stärksten fiel hierbei die Depressivität (HADS-D) ins Gewicht. Die Erhöhung der HADS-D um einen Punkt führte im Durchschnitt zu einer Erhöhung des CFS um 0,7 Punkte ($p < 0,001$). Auch der Zusammenhang zwischen der Schwere der Fatigue und der Krankheitsschwere (QMG) war hochsignifikant ($p < 0,001$). Weiterhin relevant mit der Schwere der Fatigue assoziiert waren Schlafprobleme (ISI) und andere AIE. Patienten mit einem positiven nAChR-AK Status wiesen durchschnittlich eine weniger schwere Fatigue auf. Im Gegensatz zur bivariaten Analyse bestand hier keine signifikante Assoziation zwischen einem positiven MuSK-AK Status und der Schwere der Fatigue (Vgl. Kap. 3.3). Interessanterweise spielte auch das Geschlecht in der multiplen Regressionsanalyse keine Rolle mehr (Tabelle 9).

Tabelle 9: Einflussfaktoren auf die Schwere der Fatigue: Multiple, schrittweise Regressionsanalyse; Signifikanz des Modells: $p < 0,001$, $n=174$, $R^2 = 0,539$

Eingeschlossene Prädiktoren	Beta	Standardfehler	Standardisiertes Beta	p-Wert
Konstante	10,524	1,036		<0,001
HADS-D	0,663	0,103	0,411	<0,001
QMG	0,232	0,063	0,221	<0,001
ISI	0,181	0,057	0,198	0,002
nAChR-Ak positiv	-2,393	0,881	-0,144	0,007
Andere AIE	1,78	0,730	0,128	0,016
Variablen, die in dem Modell kein statistisch signifikantes Niveau erreichten: Geschlecht, MuSK-AK positiv, Thymektomie, Einnahme von ChEI, Opioidaufnahme, HADS-A				

3.8.2. Der Schweregrad der Fatigue hat einen unabhängigen negativen Effekt auf die Lebensqualität

In Kapitel 3.6. wurde eine Assoziation zwischen der Lebensqualität (MG-QoI15), klinisch relevanter Fatigue (FS-S \geq 4) und der Myasthenie-Verlaufsform (pharmakologische Remission, OMG, GMG) beschrieben. Zur Identifizierung weiterer potentieller Einflussfaktoren auf die Lebensqualität wurden die in diesem Abschnitt genannten klinischen und demographischen Variablen einzeln bezüglich ihres Einflusses auf die Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis untersucht. Die Variablen, die in den hierfür verwendeten bivariaten Analysen statistisch signifikant mit dem MG-QoI15 assoziiert waren, sind in Tabelle 10 aufgelistet und wurden als unabhängige Variablen in die multiple Regressionsanalyse aufgenommen (Vgl. Tabelle 11). Ein Teil der in

ERGEBNISSE

Tabelle 10 dargestellten Daten sind bereits in Tabelle 6 gezeigt, zur besseren Verständlichkeit jedoch hier erneut beschrieben worden.

Keine statistisch signifikante Assoziation zu dem MG-QoL15 bestand, wenn man folgende Variablen in den bivariaten Analyse betrachtete: AK-Status, Einnahme von Immunsuppressiva (ja/nein), Antidepressiva (ja/nein), Opioiden (ja/nein) oder NSAID's (ja/nein), Thymektomie (ja/nein) oder andere Begleiterkrankungen (Krebs, andere AIE). Auch das Alter und die Erkrankungsdauer hatten keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

Tabelle 10: Mittelwerte im Fragebogen zur Lebensqualität (MG-QoL15: Myasthenie-spezifischer Quality of Life Fragebogen (0-60 Punkte)) für diejenigen Variablen, die mit einer signifikanten Erhöhung in dem MG-QoL15 einhergingen und Pearson-Korrelationskoeffizient (P-KK) zwischen dem MG-QoL15 und den weiteren Fragebögen.

	MW (SD) MG-QoL15	MW (SD) MG-QoL15 der jeweiligen Kontrollgruppe*	p-Wert
Weiblich	18,1 (13,3)	10,9 (11,5)	< 0,001
Einnahme von ChEI	15,4 (13,0)	10,0 (12,0)	0,042
Einnahme von Glukokortikoiden	17,2 (14,1)	11,4 (10,6)	0,002
NYHA ≥II	27,3 (15,0)	14,3 (12,8)	0,015
	P-KK MG-QoL15		
CFS	,705		0,01
HADS-D	,709		0,01
HADS-A	,597		0,01
ISI	,544		0,01
QMG	,692		0,01
*Kontrollgruppen: Männlich, keine Einnahme von ChEI bzw. Glukokortikoiden, keine Herzinsuffizienz (NYHA ≤I).			

Anschließend wurde eine multiple, schrittweise Regressionsanalyse mit dem MG-QoL15 als abhängige Variable durchgeführt. Als unabhängige Variablen wurden alle Faktoren beachtet, die in den oben genannten bivariaten Analysen statistisch signifikant mit dem MG-QoL15 assoziiert waren (Vgl. Tabelle 10).

Das finale Regressionsmodell erklärte 70% der Varianz der MG-QoL15-Werte. Insgesamt vier der neun Variablen wiesen eine unabhängige Assoziation zu der Lebensqualität auf. Die größte Assoziation betraf die Depressivität (HADS-D) mit der Lebensqualität (MG-QoL15). Die Erhöhung der HADS-D um einen Punkt führte im Durchschnitt zu einer Erhöhung des MG-QoL15 um 1,3 Punkte ($p < 0,001$). Somit wiesen Patienten mit Depressivität eine stärker reduzierte Lebensqualität auf als Patienten mit geringerer depressiver Symptomatik. Obwohl die HADS-D am stärksten mit dem MG-

ERGEBNISSE

QoL15 assoziiert war, bewirkte auch die Erhöhung der CFS um einen Punkt eine Erhöhung des MG-QoL15 um 0,4 Punkte. Also besaß die Schwere der Fatigue unabhängig von Depressivität einen negativen Effekt auf die Lebensqualität. Auch die Krankheitsschwere, gemessen am QMG und die Einnahme von Glukokortikoiden, waren mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einflussfaktoren auf die Lebensqualität: Multiple, schrittweise Regressionsanalyse; n=174, R²=0,700

Eingeschlossene Prädiktoren	Beta	Standardfehler	Standardisiertes Beta	p-Wert
Konstante	-5,143	1,480		0,001
HADS-D	1,291	0,181	0,396	<0,001
QMG	0,826	0,106	0,390	<0,001
CFS	0,415	0,117	0,205	0,001
Glukokortikoide	2,241	1,043	0,090	0,033
Variablen, die in dem Modell kein statistisch signifikantes Niveau erreichten: Geschlecht, Einnahme von ChEI, Herzerkrankungen \geq NYHA II, ISI und HADS-A				

3.8.3. Der Schweregrad der Fatigue hat einen unabhängigen negativen Einfluss auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens

In Kapitel 3.7. konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Fatigue und den ADL herausgestellt werden. In einem weiteren Schritt sollte anschließend untersucht werden, inwieweit dieser Zusammenhang durch weitere klinische und demographische Faktoren beeinflusst wird. Zur Identifizierung weiterer potentieller Einflussfaktoren auf die ADL wurden einzelne klinische und demographische Variablen im Hinblick auf ihren Einfluss auf die ADL bei Patienten mit Myasthenia gravis untersucht. Die Variablen, die in den bivariaten Analysen statistisch signifikant mit der MG-ADL assoziiert waren, sind in Tabelle 12 aufgeführt. Ein Teil der in Tabelle 12 beschriebenen Daten sind bereits in Tabelle 6 gezeigt, zur besseren Verständlichkeit sind diese hier jedoch erneut beschrieben worden.

Keine statistisch signifikante Assoziation zu der MG-ADL bestand für folgende Variablen: AK-Status, Einnahme von Immunsuppressiva (j/n), Glukokortikoiden (j/n), Opioiden (j/n), NSAID'S (j/n), nach Thymektomie (ja/nein) oder Krebserkrankungen (ja/nein). Auch das Alter und die Erkrankungsdauer hatten keinen Einfluss auf die ADL.

ERGEBNISSE

Tabelle 12: Mittelwerte im Fragebogen zu den Aktivitäten des alltäglichen Lebens (MG-ADL: Myasthenie-spezifischer *Activity of Daily Living* Fragebogen (0-24 Punkte) für Variablen, die mit einer signifikanten Erhöhung in dem MG-ADL einhergingen und Pearson-Korrelationskoeffizient (P-KK) zwischen MG-ADL und den weiteren Fragebögen.

	MW (SD) MG-ADL	MW (SD) MG-ADL der jeweiligen Kontrollgruppe	p-Wert
Weiblich	5,2 (3,6)	3,1 (3,1)	<0,001
Einnahme von ChEI	4,5 (3,6)	2,3 (2,4)	0,003
Einnahme von AD's	6,1 (4,3)	4,0 (3,4)	0,017
Andere AIE	5,1 (3,7)	3,9 (3,4)	0,031
NYHA ≥II	8,0 (3,5)	4,1 (3,5)	0,007
	P-KK		
	MG-ADL		
CFS	,600		0,01
HADS-D	,514		0,01
HADS-A	,473		0,01
ISI	,490		0,01
QMG	,794		0,01
*Kontrollgruppen: Männlich bzw. keine Einnahme von ChEI bzw. Antidepressiva (AD's) bzw. keine andere Autoimmunerkrankung (AIE) bzw. keine Herzinsuffizienz ab NYHA ≤I.			

Für die in Tabelle 13 dargestellte multiple, schrittweise Regressionsanalyse wurden alle Variablen, die in den oben genannten bivariaten Analysen statistisch signifikant mit dem MG-ADL assoziiert waren, eingeschlossen. Das Ergebnis dieser Regressionsanalyse erklärt etwa 68% der Varianz der MG-ADL-Werte. Am stärksten fiel die Krankheitsschwere ins Gewicht. Auch die Schwere der Fatigue war in dieser Rechnung mit einer reduzierten ADL assoziiert. Das Geschlecht der Patienten hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Myasthenie-spezifischen ADL (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einflussfaktoren auf die Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens, inkl. QMG-Muskeltest: Multiple, schrittweise Regressionsanalyse; Signifikanz des Modells: $p < 0,001$, $n=174$, $R^2= 0,675$

Eingeschlossene Prädiktoren	Beta	Standardfehler	Standardisiertes Beta	p-Wert
Konstante	-0,876	0,399		0,030
QMG	0,403	0,030	0,682	<0,001
CFS	0,128	0,029	0,227	<0,001
Variablen, die in dem Modell kein statistisch signifikantes Niveau erreichten: Geschlecht, Einnahme von ChEI bzw. Antidepressiva, andere Autoimmunerkrankungen, Herzerkrankungen NYHA≥II, ISI, HADS-D, HADS-A				

In einer zweiten multiplen Regressionsanalyse wurde der QMG als unabhängige Variable entfernt, da durch diesen Symptome untersucht werden, die auch durch den MG-ADL abgefragt werden (Vgl. Kap. 4.2.3.2.). Diese Ähnlichkeit wurde auch durch

ERGEBNISSE

eine starke Korrelation zwischen dem MG-ADL und dem QMG mit einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,794 ($p= 0,01$) bestätigt (Vgl. Tabelle 6 in Kap. 3.5.). In dieser zweiten Regressionsanalyse zeigte die Schwere der Fatigue (CFS) den größten Einfluss auf die ADL (MG-ADL), gefolgt von der Ausprägung der Angststörungen (HADS-A). Hervorzuheben ist auch eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem MG-ADL und dem Geschlecht der Patienten sowie dem Vorhandensein von Herzerkrankungen und der Einnahme von ChEI (Tabelle 14).

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens, exkl. QMG-Muskeltest: Multiple, schrittweise Regressionsanalyse; Signifikanz des Modells: $p < 0,001$ $n= 194$, $R^2=0,423$

Eingeschlossene Prädiktoren	Beta	Standardfehler	Standardisiertes Beta	p-Wert
Konstante	-3,016	0,788		<0,001
CFS	0,249	0,036	0,448	<0,001
HADS-A	0,157	0,059	0,176	0,008
Geschlecht	0,849	0,298	0,124	0,034
NYHA \geq II	2,551	1,094	0,129	0,021
ChEI	1,193	0,549	0,121	0,031

Variablen, die in dem Modell kein statistisch signifikantes Niveau erreichten: andere Autoimmunerkrankungen, Einnahme von Antidepressiva, HADS-D und ISI

3.8.4. Die Amos-Pfadanalyse: Ein Überblick über den Zusammenhang zwischen Fatigue, krankheitsspezifischer Lebensqualität und den Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens

Abbildung 12 stellt die Ergebnisse der Amos-Pfadanalyse als Pfaddiagramm dar, welches einen Überblick über die signifikanten Ergebnisse der oben durchgeführten multiplen Regressionsanalysen verschaffen soll. Die bidirektionalen Pfeile stellen die durch Amos berechneten Korrelationen zwischen den jeweiligen Variablen dar. Die unidirektionalen Pfeile zeigen die standardisierten Betas der Regressionsanalysen. Über dem MG-ADL, der CFS und dem MG-QoL15 sind die R^2 vermerkt, die Amos für die jeweiligen Regressionsanalysen berechnet hat. So erklärt beispielsweise die Regressionsanalyse zur Schwere der Fatigue (CFS als abhängige Variable) 53% der Varianz des Modells.

Die Werte in der Abbildung sollen im Vergleich zueinander einen Überblick darüber verschaffen, wie alle involvierten Variablen miteinander assoziiert sind. So fällt eine mittlere positive Korrelation zwischen der Krankheitsschwere (QMG) und den Schlafproblemen (ISI) auf ($r= 0,42$). Trotz der Korrelation untereinander, wirken sich

ERGEBNISSE

beide Faktoren unabhängig voneinander auf die Schwere der Fatigue (CFS) aus (standardisierte Beta für QMG: 0,25, standardisiertes Beta für ISI: 0,21). Sie sind also beide als relevante Faktoren bei der Betrachtung von Einflussfaktoren auf Fatigue anzusehen, wobei die Krankheitsschwere einen größeren Einfluss auf die Schwere der Fatigue nimmt. Dieses Phänomen zeigt sich bei Betrachtung der Regressionsanalyse zur Schwere der Fatigue (CFS) auch für den Zusammenhang zwischen Depressivität und Schlafproblemen sowie zwischen Depressivität und Krankheitsschwere.

Ähnliches lässt sich auch für die Regressionsanalysen mit der Lebensqualität (MG-QoL15) bzw. den Aktivitäten des alltäglichen Lebens (MG-ADL) als jeweils abhängige Variable beobachten.

Da die Rechnungen durch die Software Amos mit linearen Regressionsanalysen verwandt sind, diesen jedoch nicht komplett entsprechen, unterscheiden sich die absoluten Zahlen zwischen den Ergebnissen von SPSS (Vgl. Kap. 3.8.1.-3.8.3.) und Amos letztendlich geringfügig⁶². Die Amos-Pfadanalyse erlaubt jedoch, im Gegensatz zur einfachen Regressionsanalyse, eine Veranschaulichung der Ergebnisse, insbesondere der Korrelationen zwischen den unabhängigen Variablen in einem Diagramm.

ERGEBNISSE

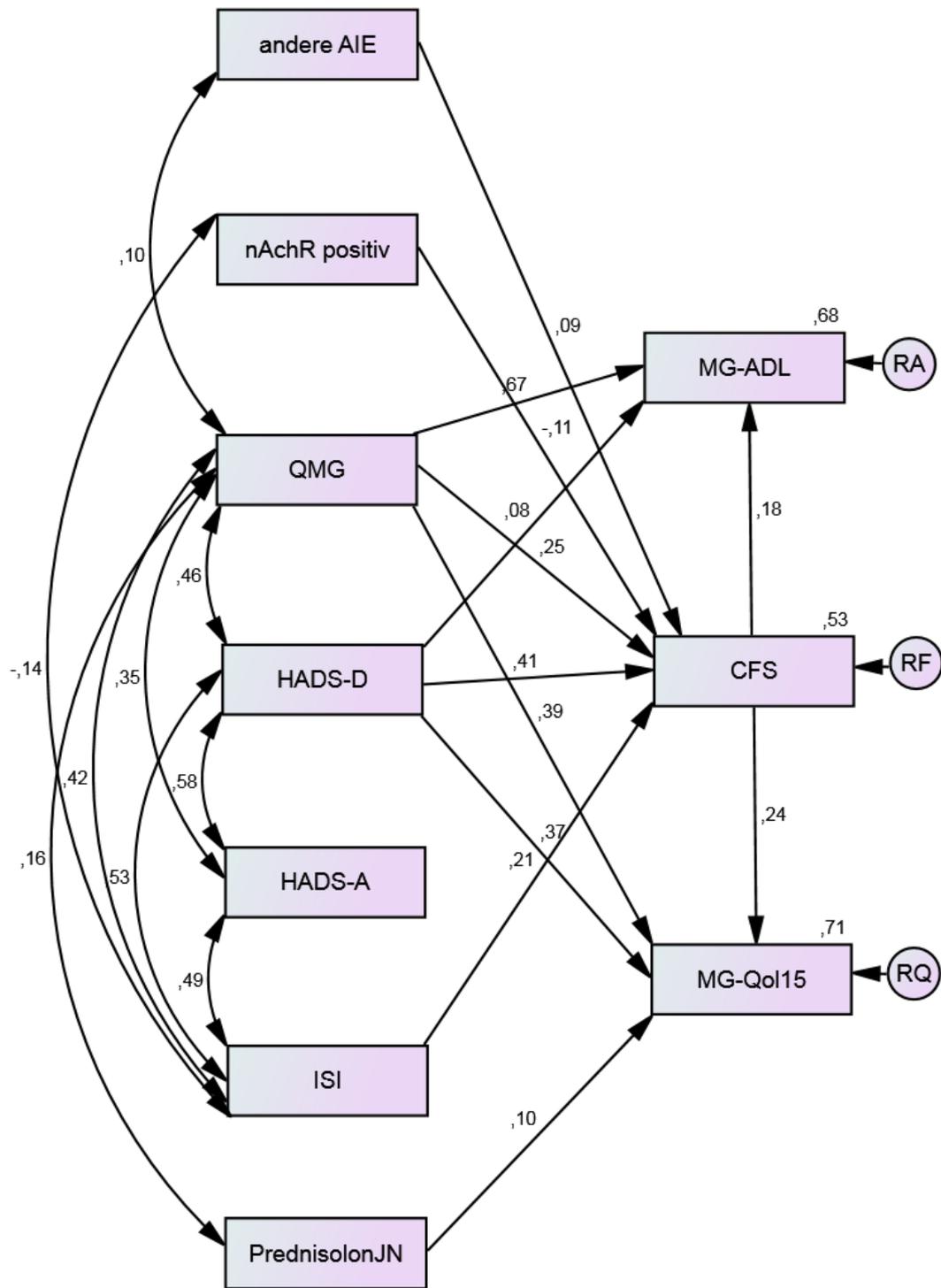


Abbildung 12: Amos-Pfaddiagramm: Ein Überblick über die Ergebnisse der Regressionsanalysen, bidirektionale Pfeile= Korrelationskoeffizienten, unidirektionale Pfeile= standardisierte Betas; RA, RF und RQ= Residuen der Statistik (stellen eine Voraussetzung für die Berechnung durch Amos dar).

3.9. Konstante Fatigue-Symptomatik in der Verlaufsuntersuchung

Die Daten für die Verlaufsuntersuchung nach durchschnittlich 130 Tagen waren von 100 (50%) Patienten verfügbar. Hiervon litten 54 (55,1%) Patienten an klinisch relevanter Fatigue. 44 von den 98 (44,9%) Patienten, für die sowohl bei Einschluss als auch im Verlauf die CFS vorlag, erfüllten zu beiden Zeitpunkten die Kriterien für klinisch relevante Fatigue, während 19 (19,4%) Patienten nur zu einem Zeitpunkt und 35 (35,7%) Patienten zu keinem Zeitpunkt die Kriterien für eine klinisch relevante Fatigue erfüllten (Abbildung 13).

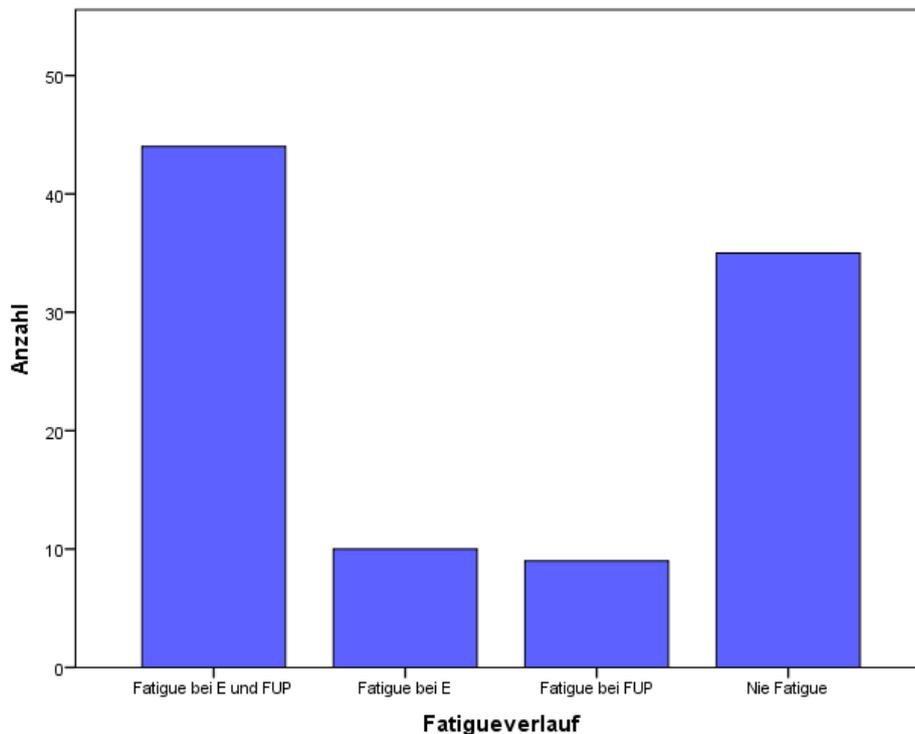


Abbildung 13: Vergleich klinisch relevanter Fatigue (FS-S \geq 4) bei Einschluss (E) und in der Verlaufsuntersuchung nach durchschnittlich 130 Tagen (FUP) (n= 98), p=1,000 (McNemar Test).

Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung war bei 62 der 100 Patienten der aktuelle MGFA-Score erfasst worden. Auch hier litten weiterhin 25% der Patienten in pharmakologischer Remission an klinisch relevanter Fatigue.

Tabelle 15: Prävalenz klinisch relevanter Fatigue nach der Verlaufsform der Myasthenia gravis in der Verlaufsuntersuchung

n= 62	Total (n=62)	Remission (n=12)	OMG (n= 15)	GMG (n= 35)	p-Wert
FS-S \geq 4 [n(%)]	31 (50)	3 (25)	5 (20)	25 (71,4)	0,001

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz und den Schweregrad von Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis zu untersuchen sowie den Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität und ADL bei Patienten mit Myasthenia gravis einzuschätzen. Zusätzlich sollten Risikofaktoren für eine klinisch relevante Fatigue identifiziert werden. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob Fatigue bei den betroffenen Patienten, wie bei anderen AIE, ein eher chronisches Problem darstellt oder, wie die Myasthenie-Symptomatik, fluktuierend auftritt⁴⁴. Zu diesem Zweck wurde die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie mit einer großen Kohorte von Patienten mit Myasthenia gravis durchgeführt. Neben Fatigue wurde eine Vielzahl demographischer und klinischer Daten wie Depressivität, Angststörungen und Schlafprobleme erfasst.

Die Prävalenz klinisch relevanter Fatigue in dieser Studie betrug 56%. Hiervon litten 70,4% an chronischer Fatigue und der Verlauf der Fatigue-Symptomatik war in den meisten Fällen konstant. Es zeigte sich eine unabhängige Assoziation von Depressivität, Krankheitsschwere, Schlafproblemen und anderen AIE mit Fatigue. Mit steigender Schwere dieser klinischen Faktoren nahm auch die Schwere der Fatigue zu. Im Gegensatz dazu bestand ein negativer Zusammenhang zwischen einem positiven nAChR-Ak Status und der Schwere der Fatigue.

Nach bestem Wissen ist dies die erste Studie, die den negativen Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis systematisch aufzeigen konnte. Dieser Einfluss bestand auch unter Beachtung von Krankheitsschwere und Depressivität. Auch konnte ein negativer Einfluss von Fatigue auf die ADL von Patienten mit Myasthenia gravis festgestellt werden.

4.2. Diskussion der Methoden

Im Folgenden soll die in dieser Studie verwendete Methodik kritisch bewertet werden. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei bei den Selbstbeurteilungsfragebögen sowie dem QMG-Muskeltest.

4.2.1. Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die ambulante Sprechstunde des IMZ der neurologischen Hochschulambulanz der Charité, Campus Mitte. Die Ein- und Ausschlusskriterien (Vgl. Kap. 2.1.) dieser Studie wurden aufgrund der Empfehlung

einer Task Force der MGFA möglichst breit gefasst, damit die Studienpopulation unter anderem durch eine große Heterogenität annähernd der gesamten Myasthenie-Population entsprach und dadurch einen realistischen Einblick in die Belange aller Patienten mit Myasthenia gravis in Deutschland liefern konnte⁶³. So ähnelte beispielsweise die Alterszusammensetzung der angegebenen Altersverteilung anderer Studien^{31,50,51}. Die Verteilung nach der Verlaufsform der Myasthenia gravis entsprach annähernd der Verteilung in der gesamten Myasthenie-Population^{2,8}. Da die MGFA-Klassifikation ein subjektives Messinstrument darstellt, wird ihre Verwendung in Studien zur Beurteilung der Krankheitsschwere kritisiert. In dieser Studie wurde eine abgewandelte Version der MGFA-Klassifikation verwendet, da sie sich sehr gut eignet, um die verschiedenen Myasthenie-Verlaufsformen (pharmakologische Remission, OMG, GMG) miteinander zu vergleichen. Dieser Vergleich ist von hoher klinischer Bedeutung^{20,64}. Zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurde der objektivere QMG-Muskeltest verwendet.

Eine besondere Stärke dieser Arbeit stellt das Patientenkollektiv dar, welches im Vergleich zu anderen Studien zu Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis deutlich größer ist^{30,50,51}. Jedoch wurde im Vorfeld dieser Studie keine Fallzahlkalkulation durchgeführt, obwohl eine solche Kalkulation im Hinblick auf die statistische Analyse sinnvoll gewesen wäre. So hätte durch eine größere Fallzahl von MuSK-AK positiven Patienten eventuell ein statistisch signifikanter Einfluss des MuSK-AK Status auf Fatigue gezeigt werden können (Vgl. Kap. 4.3.4.).

4.2.2. Datenerhebung

Eine besondere Stärke der Datenerhebung stellt die große Zahl vollständiger und umfassender Datensätze dar. Gewährleistet wurde dies zum einen durch das Ausfüllen der Fragebögen in der Myasthenie-Ambulanz mit anschließender Kontrolle auf Vollständigkeit durch die anwesenden Mitarbeiterinnen (Verena Mauckisch, Mechthild Schönfeld, Johanna Ramm). Zum anderen wurde ein Teil der Daten im Rahmen der klinischen Routineversorgung erhoben (Vgl. Kap. 2.2.). Hierdurch war es möglich auf eine Vielzahl von Informationen zurückzugreifen. Wie zu erwarten, waren einige, im Rahmen der Routineversorgung erhobene, Daten nicht vollständig oder ungenau. So war es beispielsweise nicht möglich, Aussagen über die Pathologie der Thymusdrüse zu treffen. Zwar gab es in der Datenbank der Hochschulambulanz für einige Patienten Angaben dazu, ob nach erfolgter Thymektomie eine Thymushyperplasie oder ein

Thymom vorlag. Allerdings war in der Mehrzahl der Fälle keine Angabe gemacht worden, so dass hier unklar blieb, ob keine Histologie vorlag, oder ob es sich um eine normale Histologie handelte. Auch konnte die Erhebung weiterer AIE nicht weiter spezifiziert werden, wodurch letztendlich keine Analyse des Zusammenhanges zwischen Fatigue und spezifischen AIE möglich war. Bisherige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen spezifischen AIE und Fatigue, so dass eine genauere Zuordnung interessant gewesen wäre^{35,40,65,66}. In zukünftigen Studien sollten die AIE daher spezifisch erfasst werden, um besonders häufig mit Fatigue assoziierte Erkrankungen dieses Formenkreises identifizieren zu können.

Darüber hinaus wäre die Erhebung des sozioökonomischen Status der Patienten von besonderem Interesse gewesen. Ein niedrigerer sozioökonomischer Status hängt nachweislich mit Depressivität zusammen⁶⁷. Diese wiederum ist unabhängig von der Grunderkrankung mit Fatigue assoziiert^{30,36,44}. Ob sich der sozioökonomische Status von Patienten mit Myasthenia gravis unabhängig von Depressivität auf Fatigue auswirken könnte, bleibt also weiterhin offen. Auch chronische Schmerzzustände können mit Fatigue assoziiert sein^{29,40}. Für weitere Studien zu Fatigue bei Myasthenia gravis erscheint die Erhebung dieser genannten Daten sinnvoll. Weiterhin können bestimmte Medikamente (z.B. Betablocker und Hypnotika) mit Fatigue assoziiert sein^{2,5,47,68}. Auch dieser nicht unerhebliche Aspekt sollte in weiteren Studien berücksichtigt werden.

Aufgrund des Aufbaus der Studie konnte die Richtung von Zusammenhängen nicht abschließend geklärt werden. So könnte Depressivität letztendlich sowohl die Ursache als auch die Folge von Fatigue darstellen. Zusammenfassend sollten die Ergebnisse dieser Studie also mit Vorsicht interpretiert und durch zukünftige Studien überprüft und ergänzt werden.

4.2.3. Fragebogeninstrumente

Die in dieser Studie verwendeten Selbstbeurteilungsinstrumente und der QMG wurden bereits im Vorfeld umfangreich in nationalen und internationalen Studien auf ihre Reliabilität und Validität getestet^{48,57-60,69-71}. Die Anwendung solcher Selbstbeurteilungsinstrumente ist in der Forschung an der Myasthenia gravis ein essentieller Bestandteil, da die zum Teil stark fluktuierenden Myasthenie-Symptomatik meist besser vom Patienten als vom Untersucher wahrgenommen und somit in ihrer Schwere beurteilt werden kann⁶³. Auch für die Erfassung von Fatigue sollten

Selbstbeurteilungsinstrumente verwendet werden, da Fatigue vor allem durch das subjektive Empfinden der Patienten charakterisiert ist⁴⁸. Allerdings könnte die große Menge an Selbstbeurteilungsfragebögen die Ergebnisse beeinflusst haben. Den Patienten wurde freigestellt, in welcher Reihenfolge sie die Fragebögen ausfüllten. Demzufolge kann letztendlich nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es zum Beispiel zu einer Überschätzung der mentalen Fatigue kam, wenn die Patienten den entsprechenden Fragebogen erst am Ende ausfüllten. Da bewusst krankheitsspezifische Fragebögen (MG-QoL15, MG-ADL) verwendet wurden, um Myasthenie-spezifische Einschränkungen zu erfassen, war der Vergleich mit anderen Gruppen nicht immer möglich. Solch ein Vergleich wäre interessant gewesen, um abschätzen zu können, wie schwer die Beeinträchtigung der Patienten mit Myasthenia gravis in bestimmten Bereichen im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung ist.

4.2.3.1. Fragebögen zu Fatigue, Depressivität, Angststörungen und Schlafstörungen

Zur möglichst standardisierten Erfassung klinisch relevanter Fatigue wurde die deutschsprachige CFS ausgewählt^{25,48}. Die CFS fragt *generelle* physische und mentale Aspekte der Fatigue ab. Sie bezieht sich dementsprechend im Gegensatz zu anderen etablierten Fatigue-Fragebögen nicht auf bestimmte, mit Fatigue assoziierte, Krankheitsbilder. Ein Vorteil ist, dass die CFS sowohl zum Screening von chronisch Kranken als auch von der deutschen Allgemeinbevölkerung verwendet werden kann⁵⁴. Somit bestand die Möglichkeit, die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit bereits vorhandenen Daten für die deutsche Normalbevölkerung zu vergleichen (Vgl. Kap. 4.3.1.). Die CFS wurde nach der Übersetzung ins Deutsche von Martin et al. psychometrisch geprüft und besitzt eine gute Objektivität und Reliabilität⁴⁸. Für die englische Version konnte eine relativ hohe Spezifität sowie Sensitivität festgestellt werden. Die hierbei angegebenen falsch positiven Fälle waren sehr gering und erlaubten daher die Etablierung der Skala als Screening-Instrument für Fatigue²⁵.

Für einige vorhandene Studien zu Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis wurden andere Fragebögen zur Erfassung der Fatigue verwendet, so dass ein direkter Vergleich der hier dargestellten Daten mit den Daten jener Studien erschwert war^{30,51,52}. So existiert zum Beispiel eine von Grohar-Murray et al. entwickelte und in veröffentlichten Studien verwendete Myasthenie-spezifische Fatigue-Skala^{30,31,72}. Die Entwicklung und psychometrische Testung dieser Skala wurde bisher jedoch nicht

publiziert. Demzufolge kam sie in dieser Studie nicht zum Einsatz. Für das weitere Beforschen der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis wäre es empfehlenswert, einen einheitlichen, psychometrisch geprüften Fragebogen zu etablieren, um einen Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien zu ermöglichen.

Neben Fatigue wurden für diese Arbeit Depressivität, Angststörungen und Schlafprobleme als Kovariaten erfasst, da diese Erkrankungen zum Teil ähnliche Symptome wie Fatigue aufweisen und auch mit dieser assoziiert sein können^{25,26,29,48,50}. Zur Erfassung von Depressivität und Angststörungen wurde in dieser Arbeit die HADS ausgewählt, da sie keine körperlichen Symptome der Angst bzw. Depressivität erfragt. Die HADS ist somit gut geeignet, um Depressivität und Angststörungen bei Menschen mit somatischen Erkrankungen zu erfassen (Vgl. Kap. 4.3.3.)⁵⁶. Auch beziehen sich die Fragen der HADS eindeutig nicht auf dieselbe Symptomatik wie die Fragen der CFS, was einen Vergleich dieser Fragebögen in der multiplen Regressionsanalyse zulässt. Der ISI erfragt vor allem die subjektive Beeinträchtigung durch potentielle Schlafstörungen und nicht nur Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit, wie es die CFS tut. Deshalb wird in dieser Arbeit auch von, durch den ISI erfassten, Schlafproblemen und nicht von Schlafstörungen gesprochen.

Die sorgfältige Abstimmung der großen Anzahl von Selbstbeurteilungsinstrumenten bildete letztendlich die Grundlage für eine umfassende und komplexe Analyse und Auswertung der Daten.

4.2.3.2. Fragebögen zu der krankheitsspezifischen Lebensqualität und den Myasthenie-spezifischen Aktivitäten des alltäglichen Lebens

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der krankheitsspezifische MG-QoL15 gewählt, welcher eine Kurzversion des von Mullins et al. entwickelten MG-QoL60 darstellt^{59,60}. Die interne Konsistenz des MG-QoL15 entspricht mit einem Cronbachs alpha von 0,89 annähernd dem MG-QoL60 und stellt somit aufgrund des geringen zeitlichen Bearbeitungsaufwandes eine gute Alternative zu diesem dar. Die Sensitivität des MG-QoL15, gemessen anhand der klinischen Einschätzung der Untersucher, liegt bei 93%⁶⁰. Keine Frage des MG-QoL15 stammt aus der Kategorie Denken und Ermüden, sodass keine Überlappungen zu den Fragen der CFS und dem ISI bestanden. Somit ist eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fatigue, Schlafproblemen und der Lebensqualität für diese Studie möglich gewesen. Die Fragen des MG-QoL15 beziehen sich jedoch teilweise auf Symptome, die auch vermehrt bei Depressivität auftreten

können. Zum Beispiel wird in Frage 11 des MG-QoL15 explizit nach depressiven Zuständen, welche durch die Myasthenia gravis hervorgerufen werden, gefragt. Allerdings bezieht sich der MG-QoL15, anders als andere Fragebögen wie zum Beispiel der SF-36, explizit auf die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten mit Myasthenia gravis und somit auch ausschließlich auf die, durch die Myasthenia gravis hervorgerufene, Depressivität und nicht auf Depressivität im Allgemeinen^{73,74}. Aus diesem Grund wurde sich in dieser Studie für die gleichzeitige Erfassung von Depressivität durch die HADS-D entschieden. Zusammenfassend wurden also durch den MG-QoL15 vor allem Myasthenie-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität erfasst, wie es für die vorliegende Studie gewünscht war.

Die ADL wurden durch den von Wolfe et al. entwickelten krankheitsspezifischen MG-ADL erfasst⁶¹. Dieser Fragebogen lässt die Patienten zu alltäglichen Tätigkeiten Stellung nehmen, die insbesondere durch die Myasthenia gravis beeinträchtigt werden (z.B. Kauen, Sprechen und Sehen). Diese Domänen werden auch durch den QMG untersucht, was die hohe Korrelation zwischen den beiden Erhebungsinstrumenten anteilig erklärt. Zur Identifizierung von Variablen, die mit dem MG-ADL assoziiert sein könnten, wurde in der multiplen Regressionsanalyse letztendlich auf den Einschluss des QMG-Muskeltest verzichtet (Vgl. Tabelle 14, Kap. 3.8.3.). Der wesentliche Vorteil des MG-ADL im Vergleich zum QMG ist, dass der MG-ADL als Selbstbeurteilungsinstrument einen guten Eindruck über den Verlauf der fluktuierenden Myasthenie-Symptomatik bietet, während der QMG nur eine Momentaufnahme liefert⁷⁵. Somit ist der MG-ADL als ergänzendes Instrument zur Untersuchung der Myasthenie-Symptomatik gut einzusetzen.

4.2.3.3. Bewertung des QMG-Muskeltests

Für die Erfassung der Krankheitsschwere wurde der 1987 von Tindall et al. entwickelte QMG verwendet²⁰. Dieser standardisierte Score wird seit dem Jahr 2000 von einer Arbeitsgruppe der MGFA für Studien empfohlen, um die objektivierbare Krankheitsschwere (*Fatigability*) standardisiert beurteilen zu können^{20,63}. Die Interraterreliabilität von 1,34 verspricht durch relativ untersucherunabhängige Werte eine gute Reproduzierbarkeit⁷¹. In der Studie von Bedlack et al. zur Validität des QMG korrespondierten die Werte des QMG mit den Werten des Myasthenie-spezifischen *Manual Muscle Testing Scores* (MG-MMT) und dem klinischen Bild der Myasthenia gravis und zeigten zuverlässig Verbesserungen oder Verschlechterungen der

Myasthenia gravis an (Index der Responsivität: 1,45)⁷⁶. Auch Gajdos et al. konnten die Reliabilität und Validität des QMG im Vergleich mit dem *Myasthenic Muscle Score* (MMS) belegen⁶⁹.

Allerdings ist die Durchführung des QMG abhängig von der Medikamenteneinnahme der Patienten. So schneiden Patienten, die kurz vor der Untersuchung kurz wirksame ChEI eingenommen haben, vermutlich besser in der Untersuchung ab als Patienten ohne vorherige Einnahme ihrer Medikation. Für weitere Studien zur Krankheitsschwere sollte also, wenn möglich, der Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Testdurchführung standardisiert werden. Ist dies organisatorisch nicht realisierbar, so sollte zumindest der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme dokumentiert und bei der statistischen Auswertung beachtet werden.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie kritisch bewertet und in den Kontext zu Angaben aus der Literatur gestellt.

4.3.1. Prävalenz der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis

Die Prävalenz klinisch relevanter Fatigue in der Kohorte der vorliegenden Studie betrug insgesamt 56,1%. In einer Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung, bei der Fatigue ebenfalls mit der CFS erfasst wurde, litten lediglich 319 von 2361 (13,5%) Menschen an klinisch relevanter Fatigue⁴⁸. Interessanterweise litten in der vorliegenden Studie auch die Patienten in pharmakologischer Remission deutlich häufiger an klinisch relevanter Fatigue als die deutsche Normalbevölkerung.

In der deutschen Normalbevölkerung erfüllten 45,1% die Kriterien für eine chronische Fatigue⁴⁸. Die Prävalenz chronischer Fatigue in der Kohorte der vorliegenden Studie betrug 70,4%. Weiterhin war der Verlauf der Fatigue vom Einschluss bis zur Verlaufsuntersuchung bei 81% der Patienten konstant. Dies legt nahe, dass die mit Myasthenia gravis assoziierte Fatigue eher ein chronisches Problem darstellt. Auch bei anderen chronischen Erkrankungen wie MP und dem chronischen Erschöpfungssyndrom wird eher ein chronischer Verlauf für Fatigue beschrieben^{24,44}.

In einer Studie von Elsais et al., welche denselben Fragebogen zur Erfassung der Fatigue bei 82 norwegischen Patienten mit Myasthenia gravis anwandten, betrug die Prävalenz der Fatigue 44%⁵⁰. Auch waren die durchschnittlichen Mittelwerte für die

DISKUSSION

CFS in der norwegischen Kohorte geringer als die Mittelwerte für die CFS in der Kohorte der vorliegenden Studie (Abbildung 15). Als Ursache für die geringere Prävalenz und niedrigeren Mittelwerte für die CFS in der norwegischen Kohorte ist in Betracht zu ziehen, dass die norwegischen Patienten mit Myasthenia gravis einen MGFA Score von II oder besser aufwiesen, während in der vorliegenden Studie auch Patienten mit einem MGFA Score von III oder IV eingeschlossen wurden. Je schwerer die Patienten der vorliegenden Studie von ihrer Myasthenia gravis betroffen waren, desto stärker war ihre Fatigue-Symptomatik.

Im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung wiesen die Patienten der vorliegenden Studie sowohl in der körperlichen als auch der mentalen Subskala höhere Summenscores auf ($p < 0,001$) (Abbildung 15)⁴⁸. Es ist also davon auszugehen, dass Patienten mit Myasthenia gravis auch verstärkt unter mentaler Fatigue leiden. Die mentale Fatigue tritt nachgewiesenermaßen bei Erkrankungen auf, die das zentrale Nervensystem betreffen, wie z.B. bei der MS und dem MP^{28,37,39}. Nach bisherigem Kenntnisstand scheint sich die Myasthenia gravis nur im peripheren Nervensystem zu manifestieren²⁷. Jedoch belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie Daten aus der Literatur, dass mentale Fatigue auch bei der Myasthenia gravis eine Rolle spielt: So stellten Paul et al. stärkere mentale Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis im Vergleich zu Kontrollprobanden fest. Auch verschlechterte sich die mentale Fatigue der Patienten mit Myasthenia gravis durch kognitive Anstrengung stärker als die der Kontrollprobanden⁵². In einer weiteren Studie klagten 50% der von physischer Fatigue betroffenen Patienten mit Myasthenia gravis auch über mentale Fatigue⁵¹. Als potentielle Ursachen für die mentale Fatigue wurden sowohl die direkten Symptome der Myasthenia gravis als auch die indirekten Folgen der Erkrankung in Form von Depressivität, Schlafstörungen oder die Medikamenteneinnahme (z.B. Steroide) diskutiert^{51,52}. In der vorliegenden Studie wie auch in der Studie von Kittiwatanapaisan et al. konnte ein Einfluss der medikamentösen Therapie auf Fatigue nicht bestätigt werden, obwohl diesbezüglich besonders Steroide diskutiert werden^{30,66}. Depressivität, Schlafprobleme und Krankheitsschwere hatten in dieser Studie hingegen eine Assoziation sowohl mit physischer als auch mit mentaler Fatigue. Eine interessante, jedoch bisher nicht untersuchte Frage ist, ob die subjektiv empfundene mentale Fatigue mit einer objektiv messbaren kognitiven Einschränkung assoziiert ist.

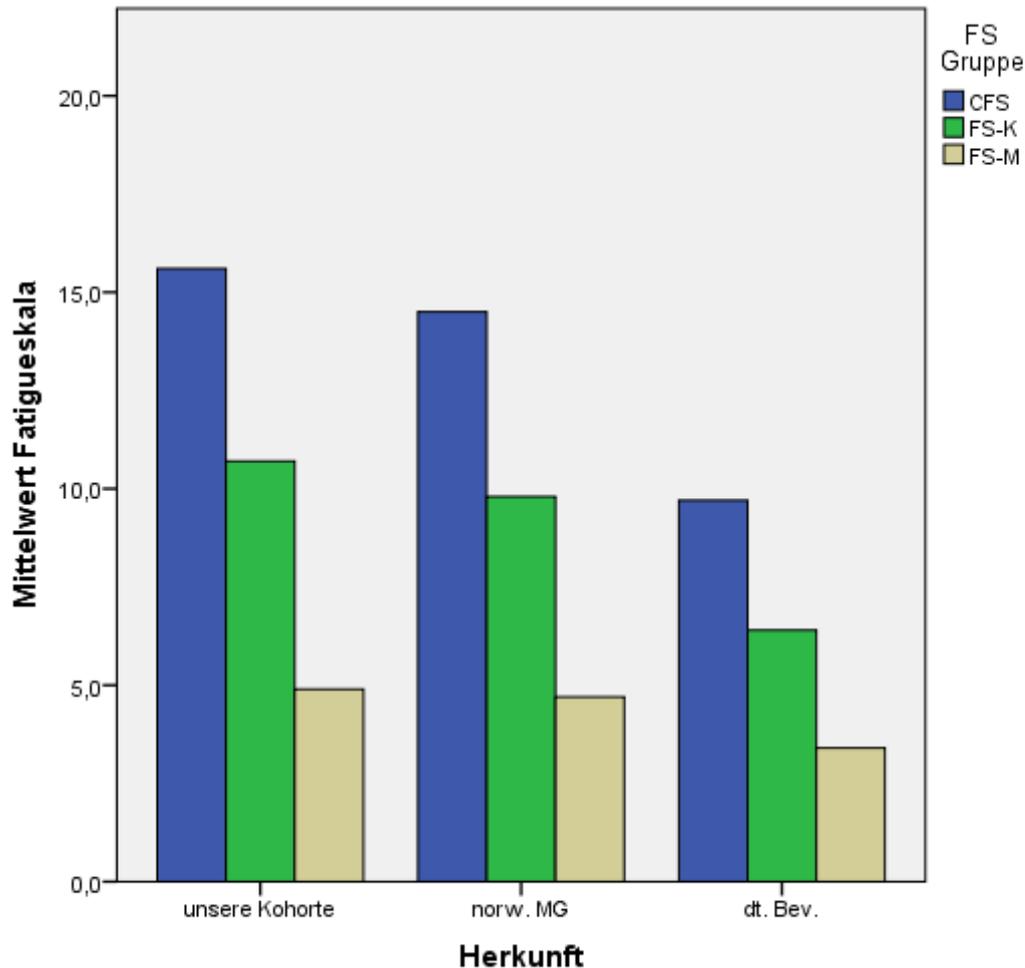


Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte für die gesamte Fatigueskala (CFS) und die Subskalen für körperliche (FS-K) und mentale Symptome (FS-M). Der Unterschied in den Mittelwerten zwischen der Kohorte der vorliegenden Studie und der deutschen Allgemeinbevölkerung (n= 2361) ist für alle drei Scores mit jeweils einem $p < 0,001$ statistisch hochsignifikant⁴⁸. Es existiert kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Kohorte der vorliegenden Studie und denen von 82 norwegischen Patienten mit Myasthenia gravis für die CFS ($p = 0,145$), die FS-K ($p = 0,122$) und die FS-M ($p = 0,454$)⁵⁰.

4.3.2. Assoziation zwischen Fatigue und der Krankheitsschwere

Die durchschnittliche Krankheitsschwere in der Kohorte der vorliegenden Studie war vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien^{31,61,69,77,78}. Es konnte eine unabhängige Assoziation zwischen Fatigue und der Krankheitsschwere gezeigt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit Angaben aus der Literatur, die einen, wenn auch zum Teil geringen, Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und Fatigue beschrieben^{30,50}. Bemerkenswerterweise war die Prävalenz für Fatigue bei Patienten in pharmakologischer Remission weitaus höher als die Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung. Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, dass es neben der

Krankheitsschwere weitere relevante Faktoren gibt, die sich bei Patienten mit Myasthenia gravis negativ auf ihre Fatigue auswirken.

An dieser Stelle sei erneut auf die Schwierigkeit in der Unterscheidung von Fatigue und Fatigability hingewiesen. Während Fatigability mittels objektivierbaren Instrumenten wie dem QMG-Muskeltest erhoben werden kann, stellt Fatigue ein multidimensionales Konzept dar. Es beachtet sowohl physische als auch psychologische Aspekte der subjektiven Ermüdbarkeit. Gerade die physische Fatigue lässt sich mitunter schwer von Ermüdungserscheinungen im Rahmen der Myasthenie-Symptomatik abgrenzen. Demzufolge ist die Erfassung und Interpretation von Fatigue insbesondere bei Patienten mit Myasthenia gravis kompliziert.

Letztendlich ist es aufgrund der Symptomatik der Myasthenia gravis naheliegend, dass schwerer von der Myasthenia gravis betroffene Patienten auch vermehrt, insbesondere körperliche Fatigue beklagen. Dieser Zustand wird vermutlich durch die Tatsache verstärkt, dass Patienten, die schwerer von ihrer Myasthenia gravis betroffen sind, in der Regel weniger körperlich aktiv werden. Aktivitätsrestriktion wiederum korrelierte in einer Studie mit 67 Patienten mit Myasthenia gravis unabhängig mit Fatigue³⁰. In einer weiteren Studie mit 250 Patienten mit Myasthenia gravis berichteten 2/3 der Patienten, die körperlich aktiv waren, dass diese Maßnahme ihre Fatigue linderte³¹. Eine weitere Studie konnte hingegen keinen Zusammenhang zwischen Fatigue und reduzierter körperlicher Aktivität feststellen⁵⁰. Bisher existieren kaum Studien, die den Einfluss der Krankheitsschwere auf Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis untersuchten. Weiterhin wurde bisher keine prospektive Studie mit der Fragestellung eines positiven Einflusses von sportlicher Aktivität auf Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis durchgeführt. Studien zu anderen chronischen Erkrankungen wie der MS, Morbus Hodgkin und rheumatoider Arthritis weisen jedoch darauf hin, dass sich moderate sportliche Aktivität positiv auf Fatigue auswirken kann^{42,45,65,79}.

4.3.3. Assoziation zwischen Fatigue und Depressivität sowie Schlafstörungen

Als potentielle Kovariaten zu Fatigue wurden in der vorliegenden Studie Depressivität, Angststörungen und Schlafprobleme erfasst^{25,26,29,48,50}.

Im Gegensatz zu einer deutlich höheren Prävalenz für Fatigue im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung, lag die Prävalenz für Depressivität in der vorliegenden Patientenkohorte bei 19,6% und ist somit vergleichbar mit der Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung (23%)⁸⁰. Interessanterweise gaben jene Studien höhere

DISKUSSION

Prävalenzen für Depressivität bei Patienten mit Myasthenia gravis an, die Fragebögen zur Erfassung der Depressivität verwendeten, welche auch körperliche Symptome abfragten^{81,82}. Dieses Phänomen wurde bereits von Paul et al. beschrieben. Sie konnten zwar einen Unterschied zwischen Patienten mit Myasthenia gravis und gesunden Probanden für körperliche, nicht aber für psychische Symptome der Depressivität feststellen⁸³.

In dieser Studie wiesen Patienten mit klinisch relevanter Fatigue signifikant häufiger eine depressive Störung auf als Patienten ohne klinisch relevante Fatigue und die Schwere der Fatigue war unabhängig assoziiert mit dem Grad der Depressivität. Andere Studien konnten ebenfalls einen verstärkenden Zusammenhang zwischen Depressivität und Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis feststellen³⁰. Eine Assoziation zwischen Fatigue und Depressivität ist bekannt und kaum umstritten³⁶. Einen Grund dieser starken Assoziation stellt die Ähnlichkeit insbesondere der körperlichen Symptome dar^{83,84}. Dennoch müssen Fatigue und Depressivität als verschiedene Entitäten betrachtet werden, die auch unabhängig voneinander auftreten können^{36,44,85}. Auch die, in dieser Studie beschriebenen, Unterschiede in der Prävalenz von Fatigue und Depressivität machen deutlich, dass es sich hierbei um zwei unterschiedliche Entitäten handelt. Für zukünftige Studien sollten Fragebögen zur Erfassung der Depressivität bei Patienten mit Myasthenia gravis keine körperlichen Symptome einer Depression beinhalten, um die Depressivität nicht zu überschätzen und um angemessen zwischen Depressivität und Fatigue unterscheiden zu können. Diese Unterscheidung ist insbesondere wichtig, da Fatigue, wenn sie unabhängig von Depressivität auftritt, weniger gut auf Antidepressiva anzusprechen scheint bzw. durch eine Medikation mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) sogar aggraviert werden kann^{36,86}.

Die Prävalenz von Schlafproblemen in der Kohorte der vorliegenden Studie lag bei 41,5% und war somit vergleichbar mit den Ergebnissen von Elsais et al., die in ihrer Myasthenie-Kohorte eine Prävalenz von 46% berichteten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurde auch dort eine unabhängige Assoziation zwischen Schlafproblemen und der Schwere der Fatigue beobachtet⁵⁰. Schlaf ist ein Prozess, der die Überbeanspruchung von Organsystemen und Zellen verhindern soll. Schlafprobleme stören die adäquate Erholung und führen demzufolge zu Müdigkeit und Schläfrigkeit. Obgleich sich die Symptomatologie von Schlafstörungen und Fatigue zum Teil überschneidet, werden beide als unterschiedliche Entitäten angesehen²⁸. So treten

Fatigue und Schlafstörungen bei MP-Patienten unabhängig voneinander auf. Die Fatigue präsentiert sich hierbei als störender und schwieriger zu behandeln^{28,87}. In einer Studie zu Fatigue bei MS-Patienten konnte festgestellt werden, dass Fatigue bei Patienten mit einer Schlafdauer von 7,5h pro Nacht, im Vergleich zu länger oder kürzer andauerndem Nachtschlaf, am geringsten ausgeprägt war³⁶.

All diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Fatigue ein eigenständiges Syndrom darstellt, dessen Symptome allerdings in engem Zusammenhang zu Schlafproblemen und Depressivität stehen. Depressivität und Schlafprobleme können sich nachweislich negativ auf Fatigue auswirken. Um Fatigue adäquat diagnostizieren und therapieren zu können, gilt es also diese behandelbaren Ursachen im klinischen Alltag zu erfassen.

4.3.4. Assoziation zwischen Fatigue und Antikörper Status

Ein positiver nAChR-AK Status war unabhängig invers mit Fatigue assoziiert. Somit wiesen Patienten mit einem positiven nAChR-AK Status durchschnittlich eine weniger schwere Fatigue auf als Patienten ohne AK-Nachweis oder positivem MuSK-AK Status. Dieser Zusammenhang erscheint als besonders bemerkenswert, da er in dieser Studie erstmals beschrieben wurde.

Interessanterweise erfüllten alle Patienten mit einem positiven MuSK-AK Status die Kriterien für eine klinisch relevante Fatigue. Generell unterscheiden sich Patienten mit einem positiven MuSK-AK Status von den restlichen Patienten mit Myasthenia gravis. So weisen sie häufiger oropharyngeale Symptome auf, sprechen in der Regel schlechter auf die Medikation und eine Thymektomie an und präsentieren schwerere Verläufe^{9,13}. Aufgrund der kleinen Fallzahl (n=6) konnte in dieser Arbeit jedoch kein signifikanter unabhängiger Einfluss des MuSK-AK Status auf die Schwere der Fatigue gezeigt werden. Ob der MuSK-AK Status also einen negativen Einfluss auf die Schwere der Fatigue ausübt, muss durch weitere Studien überprüft werden.

Letztendlich liefern die Ergebnisse dieser Arbeit erste Hinweise auf den Einfluss des AK-Status auf die Schwere der Fatigue und stellen somit eine vielversprechende Grundlage für weitere Untersuchungen dar. Neuere, im Zusammenhang mit der Myasthenia gravis stehende AK wie anti-LRP4 und anti-Agrin, wurden im Rahmen dieser Studie nicht erhoben, sollten in zukünftigen Studien jedoch Beachtung finden¹⁴.

4.3.5. Myasthenia gravis assoziierte Fatigue ist nicht geschlechtsspezifisch

Obwohl einige Daten in der Literatur dafür sprechen, dass Frauen häufiger an Fatigue leiden als Männer, konnte in dieser Studie keine unabhängige Assoziation zwischen Fatigue und dem Geschlecht festgestellt werden³⁴. Zwar erfüllten Patientinnen in der bivariaten Analyse statistisch signifikant häufiger die Kriterien für eine klinisch relevante Fatigue. Nach Adjustierung für die Krankheitsschwere konnte jedoch keine Assoziation zwischen dem weiblichen Geschlecht und Fatigue mehr festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien zu Fatigue bei Myasthenia gravis, die keinen geschlechtsspezifischen Unterschied bezüglich klinisch relevanter Fatigue feststellten konnten^{30,50}. Grohar-Murray et al. hingegen beschrieben eine Assoziation von Fatigue mit dem weiblichen Geschlecht, jedoch wurde in dieser Analyse nicht für die Krankheitsschwere adjustiert⁷². Interessanterweise waren die Patientinnen dieser Studie durchschnittlich schwerer an ihrer Myasthenie erkrankt als die männlichen Studienteilnehmer. An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Krankheitsschwere nach aktuellem Wissensstand so noch nicht beschrieben wurde. Zur weiteren Analyse des hier erstmals beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiedes sollten weitere Studien durchgeführt werden. Sollte sich dieser Unterschied bestätigen, so gilt es, mögliche Ursachen hierfür herauszufinden. Zum Beispiel berichteten Leker et al. über eine Aggravation der Myasthenia gravis vor und während der Menstruation. Dieser Umstand könnte eine zyklusabhängige Anpassung der Myasthenie-spezifischen medikamentösen Therapie erforderlich machen⁴.

4.3.6. Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Die vorliegenden Resultate zur Einschränkung in der Lebensqualität waren vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien, die denselben Fragebogen (MG-QoL15) zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis verwendeten^{64,70}. Da es sich bei der Myasthenia gravis um eine chronische Erkrankung handelt, die in der Regel nicht geheilt werden kann, spielt die Beeinflussung der Lebensqualität in der Behandlung eine überaus wichtige Rolle. Der Erforschung beeinflussbarer Einflussfaktoren auf die Lebensqualität kommt somit ein hoher Stellenwert zu.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Fatigue einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten mit Myasthenia gravis besaß. Eine stärker empfundene Fatigue führte auch unabhängig von Depressivität, Krankheitsschwere und anderen in

DISKUSSION

Kapitel 3.8.2. genannten Faktoren zu einer stärker reduzierten Lebensqualität der Patienten. Dieser Zusammenhang wurde nach aktuellem Kenntnisstand so bisher nicht für Patienten mit Myasthenia gravis beschrieben und liefert einen wichtigen Hinweis auf die Bedeutsamkeit von Fatigue in der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis. Für andere chronische Erkrankungen, wie der MS und dem MP, ist der Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität der Patienten gut erforscht und es existieren bereits erste Ansätze zu einer spezifischen Therapie der Fatigue, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern^{39,45,79,85,88}.

In der vorliegenden Studie wies der Grad der Depressivität die größte Assoziation zu der Lebensqualität auf. Auch andere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Depressivität und reduzierter Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis feststellen^{78,89,90}. Um die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis positiv zu beeinflussen ist es für die ganzheitliche Therapie also essentiell auf mögliche depressive Symptome zu achten und diese entsprechend zu behandeln. Erneut sei hier auf die Wichtigkeit der Abgrenzung von Depressivität und Fatigue hingewiesen (Vgl. Kap. 4.3.3).

Wie zu erwarten war auch die Krankheitsschwere unabhängig mit der Lebensqualität assoziiert. Dieses Ergebnis ist identisch mit anderen Studien, die ebenfalls einen solchen Zusammenhang nachweisen konnten^{64,74,78,91}.

Dass die Einnahme von Glukokortikoiden eine depressive Symptomatik hervorrufen kann, ist bekannt⁷⁷. Jedoch weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass sich die Einnahme von Glukokortikoiden auch unabhängig von dem Erzeugen einer depressiven Symptomatik negativ auf die Lebensqualität auswirkt. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen beschrieben auch Utsugisawa et al. einen negativen Einfluss der medikamentösen Therapie mit Glukokortikoiden auf die Lebensqualität von 640 Patienten mit Myasthenia gravis. Dieser Einfluss bestand insbesondere ab einer aufs Jahr gemittelten Dosis von ≥ 5 mg/Tag⁹². Für die vorliegende Studie wurde die genaue Dosierung der Medikamente nicht erfasst, so dass hier kein Vergleich stattfinden konnte. Durch weitere Studien mit deutlich kleineren Fallzahlen wurde ein Zusammenhang zwischen der medikamentösen Therapie mit Glukokortikoiden und der Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis nicht bestätigt^{93,94}. Somit ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig geklärt, ob und in welcher Dosierung sich die Einnahme von Glukokortikoiden tatsächlich negativ auf die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis auswirkt. Ein weitergehendes Beforschen der

Zusammenhänge von medikamentöser Therapie und Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis stellt einen weiteren wichtigen Aspekt dar, da zukünftig insbesondere die Wahl eines bestimmten medikamentösen Therapiekonzepts von den potentiellen Auswirkungen auf die Lebensqualität bestimmt werden könnte^{92,95}.

Neben den oben genannten Faktoren existieren sicherlich noch weitere Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis. So wirken sich der sozioökonomische Status und psychosoziale Faktoren nachgewiesenermaßen auf die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis aus⁷⁸. Diese Faktoren fanden in dieser Studie keine Beachtung, sollten in zukünftigen Studien zu der Lebensqualität bei Patienten mit Myasthenia gravis jedoch erfasst werden.

4.3.7. Einflussfaktoren auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens

Die Einschränkung in den ADL der Patienten dieser Studie war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien zu den ADL von Patienten mit Myasthenia gravis^{31,61,77}.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Fatigue unabhängig von den, in Kapitel 3.8.3. genannten, Faktoren mit den ADL assoziiert war. Je schwerer die Fatigue, desto eingeschränkter waren die Patienten in ihren ADL. Dieser Zusammenhang war selbst dann noch vorhanden, wenn die Krankheitsschwere, gemessen anhand des QMG, als unabhängige Variable in die multiple Regressionsanalyse eingeschlossen wurde. Bei dieser Regressionsanalyse erreichten weitere Faktoren, die ohne Beachtung des QMG einen unabhängigen Einfluss auf die ADL hatten (Angststörungen, weibliches Geschlecht, Einnahme von ChEI), keine statistische Signifikanz mehr. Es scheint also einen besonders starken Zusammenhang zwischen Fatigue und den ADL von Patienten mit Myasthenia gravis zu geben. Ein solcher Zusammenhang wurde auch von Symonette et al. beschrieben, die einen stärkeren Einfluss der Fatigue auf die ADL von Patienten mit Myasthenia gravis im Vergleich mit der Kontrollgruppe beobachteten³¹.

Patientinnen der vorliegenden Kohorte waren durchschnittlich stärker in ihrer ADL eingeschränkt. Dieses Ergebnis passt zu der Tatsache, dass Patientinnen der vorliegenden Studie auch schwerer an ihrer Myasthenia gravis erkrankt waren, also höhere Werte im QMG erzielten. Sobald der QMG in der multiplen Regressionsanalyse beachtet wurde, fiel der geschlechtsspezifische Einfluss auf die ADL weg. Somit liegt der Schluss nahe, dass die erhöhten ADL-Werte sowie die in Kapitel 4.3.5. diskutierten erhöhten Fatigue-Werte bei Patientinnen lediglich die Folge der Krankheitsschwere waren.

4.4. Fazit und Ausblick

Als zentrales Ergebnis dieser Arbeit ist die große Bedeutung von Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis hervorzuheben. Zum einen zeigt die überaus hohe Prävalenz in der gesamten Studienkohorte, insbesondere aber auch bei Patienten in pharmakologischer Remission, dass Fatigue zu den relevantesten Symptomen bei Patienten mit Myasthenia gravis zählt. Zum anderen wirkt sich Fatigue unabhängig von Krankheitsschwere und Depressivität bedeutend negativ auf die Lebensqualität und die ADL der Patienten mit Myasthenia gravis aus. Diese Studie konnte erstmalig systematisch den negativen Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität von Patienten mit Myasthenia gravis herausarbeiten. Wie auch bei anderen chronischen Erkrankung spielt die Verbesserung der Lebensqualität und der ADL in der Behandlung der Myasthenie eine übergeordnete Rolle, so dass relevante Faktoren wie die Fatigue standardmäßig erfasst werden sollten.

Die Abgrenzung von Fatigue zu Depressivität mag auf den ersten Blick schwerfallen. Dennoch zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine Abgrenzung mittels Selbstbeurteilungsfragebögen möglich und sinnvoll ist. Die Prävalenz der Fatigue war in der vorliegenden Studienkohorte weitaus höher als die Prävalenz von Depressivität, welche vergleichbar war mit der Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung. Zwar kann Depressivität zu der Entstehung einer Fatigue beitragen, Fatigue tritt jedoch auch von Depressivität unabhängig auf. Wird diese Fatigue als Depressivität missinterpretiert, so kann eine fälschlich begonnene antidepressive Therapie mit SSRI's die Fatigue sogar noch verschlimmern (Vgl. Kap. 4.3.3.). Die Erfassung von Depressivität bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte durch Fragebögen geschehen, die keine körperlichen Symptome der Depression erfragen, um so Fehldiagnosen zu vermeiden.

Auch sei auf die Notwendigkeit der Erforschung potentieller Therapieoptionen der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis hingewiesen. Aktuell existieren keine spezifischen Empfehlungen zur Therapie der Fatigue bei Myasthenia gravis. Somit müssen die betroffenen Patienten bisher selbstständig durch in der Regel nicht-medikamentöse Ansätze versuchen ihre Fatigue zu lindern. Ein positiver Effekt auf Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis wurde bisher für moderaten Ausdauersport beschrieben^{31,72}. Bisher ist jedoch nicht sicher belegt, dass Ausdauersport für alle von Fatigue betroffenen Patienten mit Myasthenia gravis einen Nutzen darstellt, während dies für andere chronische Erkrankungen der Fall zu sein scheint^{42,45,65,79}. Somit ist es

DISKUSSION

von Interesse, eine prospektive Interventionsstudie durchzuführen, um den Einfluss von Ausdauersport auf Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis genauer zu untersuchen. Ein weiterer nicht-medikamentöser Ansatz zur Therapie der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis könnte die Beeinflussung der Schlafhygiene sein. Für MS konnte ein positiver Einfluss der nächtlichen Schlafdauer auf Fatigue gezeigt werden³⁶. In der multiplen Analyse dieser Arbeit wirkten sich Schlafprobleme negativ auf die empfundene Fatigue aus, obwohl die Richtung durch den Aufbau dieser Studie letztendlich nicht eindeutig geklärt werden konnte. Auch hier erscheint eine prospektive Interventionsstudie sinnvoll, um den Einfluss der Schlafdauer und Schlafhygiene auf die Fatigue genauer untersuchen zu können. Studien zu anderen neurologischen Erkrankungen wie der MS und dem MP konnten zeigen, dass sich das Medikament Modafinil positiv auf Fatigue auswirkt^{39,96}. Medikamentöse Therapieoptionen wurden für Patienten mit Myasthenia gravis bisher nicht untersucht. Eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie könnte dazu beitragen, medikamentöse Ansätze zur Therapie der Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis herauszuarbeiten.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist das vermehrte Auftreten mentaler Fatigue bei Patienten mit Myasthenia gravis. Bisher existieren keine Studien, die den Zusammenhang von mentaler Fatigue mit objektivierbarer Konzentrations- und Gedächtnisleistung untersucht haben. Auch für diesen Bereich sind zukünftige Studien sinnvoll.

Schlussendlich sei gesagt, dass eine optimale Therapie der Myasthenia gravis die Beachtung von Fatigue beinhalten sollte, da diese eine zentrale Komponente in der Erkrankung darstellt.

5. Literaturverzeichnis

1. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology* 2009;8:475-90.
2. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2008;37:141-9.
3. Sneddon J. Myasthenia gravis: a study of social, medical, and emotional problems in 26 patients. *Lancet* 1980;1:526-8.
4. Leker RR, Karni A, Abramsky O. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. *Journal of the neurological sciences* 1998;156:107-11.
5. Schneider-Gold C, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2007;104:420-6.
6. Lavrnic D, Basta I, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979-2008. *Neuroepidemiology* 2013;40:190-4.
7. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 2014:26-31.
8. Jayam Truth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune diseases* 2012:874680.
9. Köhler W SJ. Myasthenia gravis. In: AG U-MV, ed. Bremen, Deutschland 2008:35-7, 98-11.
10. Garlepp MJ, Dawkins RL, Christiansen FT, et al. Autoimmunity in ocular and generalised myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology* 1981;1:325-32.

LITERATURVERZEICHNIS

11. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 2009;102:97-107.
12. Toyka KV, Heininger K. Acetylcholine receptor antibodies in the diagnosis of myasthenia gravis. Study of 406 confirmed cases. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 1986;111:1435-9.
13. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain : a journal of neurology 2003;126:2304-11.
14. Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. Neurology 2014;82:1976-83.
15. Schneider-Gold C, Hartung HP. Myasthenia gravis: pathology, diagnosis and treatment. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 2004;72:45-56.
16. Selvan VA. Single-fiber EMG: A review. Annals of Indian Academy of Neurology 2011;14:64-7.
17. Foldes FF, Glaser GH. Diagnostic tests in myasthenia gravis: an overview. Annals of the New York Academy of Sciences 1971;183:275-86.
18. Ruckert JC, Ismail M, Badakhshi H, Meisel A, Swierzy M. Thymectomy in myasthenia and/or thymoma. Zentralblatt für Chirurgie 2014;139:121-32.
19. 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;135:312-34.
20. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. The Annals of thoracic surgery 2000;70:327-34.

LITERATURVERZEICHNIS

21. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and experimental immunology* 2014;175:408-18.
22. Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskotter T, Izbicki JR. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. *Annals of surgery* 1996;224:225-32.
23. 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 patients. *Surgical endoscopy* 2008;22:2470-7.
24. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of internal medicine* 1994;121:953-9.
25. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *Journal of psychosomatic research* 1993;37:147-53.
26. Cantor F. Central and peripheral fatigue: exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 2010;2:399-405.
27. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363:978-88.
28. Friedman JH, Chou KL. Sleep and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2004;10:27-35.
29. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80:409-16.
30. Kittiwatanapaisan W, Gauthier DK, Williams AM, Oh SJ. Fatigue in Myasthenia Gravis patients. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 2003;35:87-93, 106.

LITERATURVERZEICHNIS

31. Symonette CJ, Watson BV, Koopman WJ, Nicolle MW, Doherty TJ. Muscle strength and fatigue in patients with generalized myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2010;41:362-9.
32. Eidelman D. Fatigue: towards an analysis and a unified definition. *Medical hypotheses* 1980;6:517-26.
33. Kirk J, Douglass R, Nelson E, et al. Chief complaint of fatigue: a prospective study. *The Journal of family practice* 1990;30:33-9.
34. Jorgensen R. Chronic fatigue: an evolutionary concept analysis. *Journal of advanced nursing* 2008;63:199-207.
35. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology* 1989;46:1121-3.
36. Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2011;17:604-12.
37. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2003;9:219-27.
38. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2016-8.
39. Lou JS. Physical and mental fatigue in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs & aging* 2009;26:195-208.
40. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *International journal of clinical rheumatology* 2012;7:217-27.

LITERATURVERZEICHNIS

41. Saligan LN, Olson K, Filler K, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2015.
42. Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors--results from a pilot study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2003;39:57-63.
43. van Hilten JJ, Weggeman M, van der Velde EA, Kerkhof GA, van Dijk JG, Roos RA. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission Parkinson's disease and dementia section* 1993;5:235-44.
44. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology* 2004;63:1908-11.
45. Mulero P, Almansa R, Neri MJ, et al. Improvement of fatigue in multiple sclerosis by physical exercise is associated to modulation of systemic interferon response. *Journal of neuroimmunology* 2015;280:8-11.
46. Sheng P, Hou L, Wang X, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2013;8:e81802.
47. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Fatigue and self-care in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 2015.
48. Martin A ST, Gaab J, Rief W, Brähler E. Messung chronischer Erschöpfung-Testatische Prüfung der Fatigue Skala (FS). *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie* 2010;39:33-44.
49. Tang WR, Yu CY, Yeh SJ. Fatigue and its related factors in patients with chronic heart failure. *Journal of clinical nursing* 2010;19:69-78.

LITERATURVERZEICHNIS

50. Elsaï A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC neurology* 2013;13:132.
51. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2000;23:1402-6.
52. Paul RH, Cohen RA, Gilchrist JM. Ratings of subjective mental fatigue relate to cognitive performance in patients with myasthenia gravis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2002;9:243-6.
53. Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. A conceptual framework for evaluating impairments in myasthenia gravis. *PloS one* 2014;9:e98089.
54. Jackson C. The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). *Occupational medicine (Oxford, England)* 2015;65:86.
55. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361-70.
56. Hinz A, Schwarz R. Anxiety and depression in the general population: normal values in the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2001;51:193-200.
57. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research* 2002;52:69-77.
58. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep medicine* 2001;2:297-307.
59. Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, Sanders DB. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2008;38:947-56.

LITERATURVERZEICHNIS

60. 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;38:957-63.
61. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999;52:1487-9.
62. Bortz J, Schuster C. Pfadanalyse. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Springer Berlin Heidelberg; 2010:435-52.
63. Benatar M, Sanders DB, Burns TM, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle & nerve* 2012;45:909-17.
64. Martinez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jerico I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle & nerve* 2012;46:174-80.
65. Loppenthin K, Esbensen BA, Ostergaard M, et al. Physical activity and the association with fatigue and sleep in Danish patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2015.
66. Fleischer M, Hinz A, Brahler E, Wirtz H, Bosse-Henck A. Factors associated with fatigue in sarcoidosis. *Respiratory care* 2014;59:1086-94.
67. Adler NE, Boyce T, Chesney MA, et al. Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient. *The American psychologist* 1994;49:15-24.
68. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Hypnotic use and fatigue in multiple sclerosis. *Sleep medicine* 2015;16:131-7.
69. Gajdos P, Sharshar T, Chevret S. Standards of measurements in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003;998:445-52.
70. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle & nerve* 2010;41:219-26.

LITERATURVERZEICHNIS

71. 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 Sciences* 1998;841:769-72.
72. Grohar-Murray ME, Becker A, Reilly S, Ricci M. Self-care actions to manage fatigue among myasthenia gravis patients. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 1998;30:191-9.
73. 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.
74. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health and quality of life outcomes* 2010;8:129.
75. Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, McDermott MP. Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2008;38:1429-33.
76. 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;64:1968-70.
77. 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.
78. Basta IZ, Pekmezovic TD, Peric SZ, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2012;33:1375-81.

LITERATURVERZEICHNIS

79. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. Archives of physical medicine and rehabilitation 1984;65:135-8.
80. Hinz A, Brahler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. Journal of psychosomatic research 2011;71:74-8.
81. Fisher J, Parkinson K, Kothari MJ. Self-reported Depressive Symptoms in Myasthenia Gravis. Journal of clinical neuromuscular disease 2003;4:105-8.
82. Doering S, Henze T, Schussler G. Coping with myasthenia gravis and implications for psychotherapy. Archives of neurology 1993;50:617-20.
83. 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.
84. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. Rheumatology (Oxford, England) 2011;50:1009-18.
85. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. Journal of the neurological sciences 2002;205:51-8.
86. Marin H, Menza MA. Specific treatment of residual fatigue in depressed patients. Psychiatry (Edgmont (Pa : Township)) 2004;1:12-8.
87. Havlikova E, van Dijk JP, Rosenberger J, et al. Fatigue in Parkinson's disease is not related to excessive sleepiness or quality of sleep. Journal of the neurological sciences 2008;270:107-13.
88. Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. Neurology 2014;83:215-20.

LITERATURVERZEICHNIS

89. Yang Y, Zhang M, Guo J, et al. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. *The International journal of neuroscience* 2015;1-8.
90. 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;257:1473-81.
91. Kulaksizoglu IB. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS drugs* 2007;21:473-81.
92. 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.
93. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2010;31:571-3.
94. 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 : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2001;22:363-9.
95. Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health and quality of life outcomes* 2015;13:115.
96. Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *Journal of neurology* 2009;256:645-50.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Ramm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fatigue-Symptomatik bei Myasthenia gravis – Prävalenz, Einflussfaktoren und Zusammenhang mit Lebensqualität und Aktivitäten des alltäglichen Lebens“ 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) 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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.“

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Johanna Ramm hat als Koautorin Anteil an der folgenden geplanten Publikation, welche aktuell im Review-Prozess in der Zeitschrift „Acta Neurologica Scandinavica“ ist:

S. Hoffmann, M.D., MSc; J. Ramm; U. Grittner, PhD; S. Kohler, M.D.; J. Siedler, M.D.;
A. Meisel, M.D. Fatigue in myasthenia gravis – associated factors and its impact on
quality of life.

Lebenslauf

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

Danksagung

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Professor Dr. med. Andreas Meisel für die Überlassung des Themas und seine zuverlässige und hilfreiche Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich auch meiner Betreuerin Dr. med. Sarah Hoffmann danken, die sich stets für meine Fragen Zeit genommen hat und mir mit konstruktiven Ratschlägen zur Seite stand. Auch danke ich Dr. med. Siegfried Kohler, Verena Mauckisch und Mechthild Schönfeld für die Hilfe bei der Erhebung der Daten.

Ein weiterer Dank gilt Dr. phil. Ulrike Grittner für die statistische Beratung.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei Raphael Bennett und meinem Vater Ove Ramm für ihre Unterstützung und immerwährende Geduld bedanken.