

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Manifestation und Therapie der Myasthenia gravis - Eine retrospektive Studie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Juliane Scheer

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Dr. Sebastian Jander

Korreferent: Prof. Dr. Roland Fenk

Zusammenfassung

Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, die durch abnorme Ermüdbarkeit und Schwäche der Muskulatur gekennzeichnet ist. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Myasthenia gravis hinsichtlich immunologischer Befunde und der alters- und geschlechtsabhängigen Krankheitsmanifestation ein heterogenes Krankheitsbild darstellt. Bei den nicht-Thymom-assoziierten Fällen als häufigste Myasthenie-Form werden zwei wesentliche Entitäten differenziert: Erkrankungen mit frühem Beginn, die sog. *early-onset*-Myasthenie, und andere spätere Manifestationen, die *late-onset*-Myasthenie. Beide Formen unterscheiden sich immunologisch, was sich in unterschiedlichen HLA-Assoziationen und serologischen Befunden niederschlägt. Unterschiedliche Studien konnten bei der Myasthenie ein Überwiegen von Frauen sowie eine Beeinflussung des Immunsystems durch Geschlechtshormone nachweisen, die noch nicht vollständig verstanden ist. Frage der vorliegenden Arbeit war deshalb, ob sich die zu erwartenden Unterschiede der Immunpathogenese in alters- und geschlechtsabhängigen Unterschieden hinsichtlich Erkrankungsschwere, Therapiestrategie (verschiedene Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen, Thymektomie) und Therapieergebnis niederschlagen.

Deshalb wurde der Krankheitsverlauf in einem Kollektiv von 298 Patienten eines neurologischen Myasthenie-Zentrums anhand einer retrospektiven Analyse erfasst. Es wurde eine bimodale Alters- und Geschlechtsverteilung mit Überwiegen der Frauen in der *early-onset*- und Überwiegen der Männer in der *late-onset*-Myasthenie gezeigt. Angesichts der Änderung der Geschlechterverteilung jenseits der 6. Dekade wurde die Patientenpopulation für die weiteren Analysen in Gruppen der <60-jährigen und ≥60-jährigen männlichen bzw. weiblichen Patienten unterteilt. Im Vergleich dieser Gruppen konnte kein alters- und geschlechtsabhängiger Unterschied in der Erkrankungsschwere nachgewiesen werden. Im Weiteren wurde untersucht, inwieweit im Verlauf alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede in den verwendeten Therapieformen und im Erreichen eines guten Therapieergebnisses, definiert als Erlangen einer kompletten Remission oder Minimalmanifestation, bestehen. Auffällig war in der Analyse der verwendeten Therapieformen, dass die Kombination von Pyridostigmin und Steroiden in der Gruppe der <60-jährigen häufiger als bei den ≥60-jährigen Patienten eingenommen wurde. Die wahrscheinliche Erklärung hierfür ist, dass bei jüngeren Patienten häufiger zunächst eine Thymektomie unter alleiniger Steroidtherapie bzw. in Kombination mit einer symptomatischen Therapie angestrebt wird, während bei älteren Patienten keine Thymektomie erfolgt und oft von Beginn an Kombinationstherapien mit Azathioprin verordnet werden. Dies konnte durch die Analyse des Alterseinflusses auf die Entscheidungshäufigkeit zur Thymektomie im untersuchten Kollektiv unterstützt werden, die ein Überwiegen von weiblichen Patienten <60 Jahren unter den thymektomierten Patienten ergab. Dies korrespondiert mit dem gehäuften Vorkommen der follikulären Thymushyperplasie in der Patientengruppe junger Frauen, während bei älteren, tendenziell häufiger männlichen Patienten eine Thymusatrophie beschrieben wurde. Die weitere Analyse erbrachte jedoch keine alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Erreichens eines guten Therapieergebnisses.

Abkürzungsverzeichnis

AChE	Acetylcholinesterase
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AK	Autoantikörper
Aza	Azathioprin
CSA	Ciclosporin
CT	Computertomografie
DB	Doppelbilder
GKS	Glukokortikosteroide
HLA	Human Leukocyte Antigen
LRP4	Low-density lipoprotein Receptor related Protein 4
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomografie
MuSK	muskelspezifische Tyrosinkinase
Oss	Osserman-Stadium
Plasmasep.	Plasmaseparation
Pyr	Pyridostigminbromid
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
VK	Vitalkapazität

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Klinik, Verlauf und Prognose.....	1
1.3	Einteilungen und Klassifikationen	2
1.3.1	Übersicht	2
1.3.2	Klassifikationen nach Osseman und Myasthenia gravis Foundation of America	3
1.3.3	Myasthenie-Score nach Besinger und Toyka	4
1.4	Pathophysiologie	5
1.5	Diagnostik.....	6
1.6	Therapie	7
1.7	Epidemiologie unter besonderer Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Faktoren	10
2	Fragestellung	12
3	Methodik	13
3.1	Stichprobe	13
3.2	Datenerfassung	14
3.2.1	Allgemeine Patienteninformationen.....	14
3.2.2	Erfassung der Manifestationsformen und der Symptomausprägung	15
3.2.3	Erkrankungsschwere und Therapieergebnis.....	16
3.3	Datenauswertung	16
4	Ergebnisse.....	18
4.1	Basisdaten, Alters- und Geschlechterverteilung bei Erstvorstellung.....	18
4.2	Manifestationsformen	20
4.2.1	Manifestationsformen und Alter	20
4.2.2	Manifestationsformen und Geschlecht	22
4.3	Therapiestrategien im untersuchten Kollektiv	22
4.3.1	Monotherapien	24
4.3.1.1	Monotherapie und Alter	25
4.3.1.2	Monotherapie und Geschlecht	26
4.3.2	Zweifachmedikation	26
4.3.2.1	Zweifachmedikation und Alter	27

4.3.2.2	Zweifachmedikation und Geschlecht	28
4.3.3	Dreifachmedikation	29
4.3.3.1	Dreifachmedikation und Alter	29
4.3.3.2	Dreifachmedikation und Geschlecht.....	30
4.3.4	Thymektomie.....	31
4.4	Therapieergebnis.....	31
4.4.1	Überblick	31
4.4.2	Dauer von der Erstdiagnose bis zum ersten guten Therapieergebnis	32
4.4.3	Gutes Therapieergebnis, Alter und Geschlecht	33
5	Diskussion	34
5.1	Alter und Geschlechterverteilung	34
5.2	Manifestationsformen in Relation zu Alter und Geschlecht	36
5.3	Therapiestrategien.....	40
5.3.1	Monotherapien im Altersgruppenvergleich	40
5.3.2	Zwei- und Dreifachmedikation im Altersgruppenvergleich.....	40
5.3.3	Medikation im Geschlechtervergleich.....	41
5.3.4	Medikation und Manifestationsformen.....	42
5.4	Therapieergebnis.....	44
5.5	Grenzen der vorliegenden Analyse und Ausblick	47
6	Literaturverzeichnis.....	50
7	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Myasthenia gravis ist die häufigste Autoimmunerkrankung der neuromuskulären Endplatte (1), bei der es in wechselnder Ausprägung zu einer Schwäche der äußeren Augenmuskeln, der Extremitäten-, Schlund- und Atemmuskulatur kommt (2).

1.2 Klinik, Verlauf und Prognose

Klinisch zeigt sich die Myasthenia gravis durch eine unter Belastung auftretende oder sich verstärkende Schwäche und abnorme Ermüdbarkeit der okulären, bulbären und respiratorischen Muskulatur sowie der Extremitätenmuskulatur (2). Meist ist die Muskelschwäche in der zweiten Tageshälfte ausgeprägter. Bei 85 % der Patienten beginnt die Myasthenia gravis mit Augensymptomen wie Ptosis und Doppelbildern (3). Bei 10 bis 12 % der Patienten bleiben die Beschwerden auf die Augenmuskeln beschränkt (4, 5). Die Mehrzahl der Myasthenie-Patienten entwickeln jedoch eine generalisierte Myasthenia gravis (3-10). Die Symptome sind meist in den ersten drei bis fünf Jahren nach Erstmanifestation am stärksten ausgeprägt und können sich nachfolgend mit mehr oder weniger ausgeprägten Residualsymptomen stabilisieren (1, 10, 11). Eine Zunahme der Beschwerden bis hin zu einer myasthenen Krise kann – wie auch eine spontane Remission – jederzeit auftreten (10). Myasthene Krisen stellen eine lebensbedrohliche Verschlechterung der Myasthenia gravis dar, bei der insbesondere eine Erschöpfung der Schlund- und Atemmuskulatur auftritt. Häufige Ursache von Exazerbationen sind Infektionen, Fehler bei der Medikamenteneinnahme oder die unzureichende Dosierung oder ein zu frühes Absetzen von Immunsuppressiva (5, 8).

Behandlungsmöglichkeiten und Prognose von Myasthenia gravis-Patienten haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Zwischen 1915 und 1934 betrug die Prävalenz 1:200.000, wobei 70 % der Patienten an respiratorischer Insuffizienz oder Pneumonie starben (6). Ab 1934 wurde die Diagnosestellung

leichter und eine Behandlung mit Acetylcholinesterase (AChE)-Hemmern möglich, so dass die Prävalenz 1955 nur noch 1:20.000 und die Mortalität etwa 30 % betrug (12, 13). Lassen (1953) berichtete weiterhin von guten Erfolgen einer „*positive pressure*“ und volumenkontrollierten Beatmung (14). Aufgrund der Erfolge einer intensivmedizinischen Behandlung konnte die Sterblichkeit unter Myasthenie-Erkrankten auf 15 % im Jahre 1965 reduziert werden (7, 10, 11). Mit der Einführung von Glukokortikosteroiden (GKS), Azathioprin (Aza), der Plasmapherese und der intravenösen Gabe von Immunglobulinen sank die Mortalität im weiteren deutlich (15-18).

Heute kann bei optimaler Therapie der Zustand der meisten Patienten soweit verbessert werden, dass sie ihren Alltag mit wenigen oder keinen Einschränkungen bewältigen können (2, 19). Myasthene Krisen treten heutzutage selten auf (20, 21). Aufgrund der verbesserten und effizienten Langzeittherapie sowie der verbesserten intensivmedizinischen Behandlung und Beatmung ist die Mortalität auf etwa 5 % gesunken (21, 22).

1.3 Einteilungen und Klassifikationen

1.3.1 Übersicht

Es gibt unterschiedliche Einteilungen und Klassifikationen der Myasthenia gravis. Zu trennen ist zunächst die paraneoplastische Thymom-assoziierte Myasthenie (ca. 10 - 15 %) von der Mehrzahl der nicht-Thymom-assoziierten Fälle mit primär autoimmuner Ätiologie (85 - 90 %) (4, 23). Innerhalb der letzten Gruppe wurden zwei wesentliche Entitäten differenziert: zum einen Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (*early-onset*-Myasthenie), zum anderen Patienten mit später Manifestation (*late-onset*-Myasthenie). Dabei wird unterschieden, ob die Erstmanifestation vor oder nach einer Altersgrenze von 40 bis 50 Jahren eintritt (19, 24-28), auch wenn die genaue Grenzziehung in der Literatur variabel gehandhabt wird. Entsprechend der klinischen Befunde kann man die Erkrankung zunächst in die okuläre und generalisierte Myasthenie unterteilen. Bei der okulären Myasthenia gravis bleibt die Schwäche auf die äußeren Augenmuskeln beschränkt. Die

generalisierte Myasthenia gravis ist definiert durch die Beteiligung fazialer, bulbärer, stammnaher Muskulatur und Extremitätenmuskulatur in wechselnder Verteilung und Ausprägung (4, 23). Eine genauere Erfassung der unterschiedlichen Manifestationsformen ist durch die Osserman-Klassifikation (Tabelle 1) und die hierauf aufbauende Klassifikation der *Myasthenia gravis Foundation of America* möglich (MGFA; Tabelle 2).

1.3.2 Klassifikationen nach Osserman und Myasthenia gravis Foundation of America

Tabelle 1 stellt die Klassifikation nach Osserman und Genkins (29, 30) und Tabelle 2 die Klassifikation nach MGFA (31) dar. Die MGFA-Klassifikation ist eine modifizierte Version der Klassifikation nach Osserman von 1958 (29).

Tabelle 1: Stadien-Einteilung nach den klinischen Klassifikationen nach Osserman und Genkins (29, 30).

Stadium	Beschreibung	Charakteristika
I	Okuläre Form	Ptosis, Diplopie ein- oder beidseits
IIA	Generalisierte, leichte Form	Langsamer Beginn mit okulären Symptomen und Ausbreitung auf Skelettmuskeln und bulbäre Muskulatur.
IIB	Generalisierte, mittelschwere Form	Allmähliches Auftreten, häufig mit okulären Symptomen. Zunehmende Schwäche der beteiligten Skelettmuskulatur und bulbärer Muskulatur. Faziale und bulbäre Symptome sind stärker ausgeprägt als in Stadium IIA
III	Akute schwere Myasthenie mit Bulbärsymptomatik	Schnelles Auftreten einer ausgeprägten Schwäche der Skelettmuskeln und der bulbären Muskulatur mit früher Beteiligung der Atemmuskulatur
IV	Schwere Form/ Schwere chronische Generalisierung	Schwere chronische Spätform mit allmählicher Progredienz. Entwicklung innerhalb von zwei oder mehr Jahren aus Klasse I/II allmählich oder plötzlich
V*	Muskelatrophie/ Defektmyasthenie	Chronische schwere myasthene Symptome mit Muskelatrophien; Entwicklung aus Klasse II/III bzw. IV

*nur in der Arbeit von 1958 (29) als eigenes Stadium klassifiziert

Tabelle 2: Modifizierte Klassifikation der Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA) (5).

Klasse	Charakteristika
I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	Leicht bis mittelgradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung*

Die Klassen II-IV lassen sich in 2 Subgruppen unterteilen

A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

*Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit: Klasse IVb.

1.3.3 Myasthenie-Score nach Besinger und Toyka

Für die Verlaufskontrolle unter Therapie ist die quantitative Erfassung der Symptomausprägung essentiell. Hierzu wird im deutschsprachigen Raum am häufigsten der Besinger-Toyka-Score verwendet, der sich aus acht Untertests zusammensetzt (32). Dazu werden die Haltezeiten der Arme, Beine und des Kopfes, das Auftreten von Doppelbildern und Ptosis bei Aufblick in Sekunden sowie die Vitalkapazität gemessen (Tabelle 3). Zusätzlich werden mögliche Einschränkungen des Kauens, Schluckens und der Mimik bewertet. Für jeden Aspekt werden definierte Punkte angegeben: Die Punktzahl „0“ bedeutet fehlende Symptome, „1“ entspricht leichten, „2“ mittelschweren und „3“ schweren Symptomen. Die Gesamtpunktzahl wird durch die Anzahl der gewerteten Untertests dividiert. Im Verlauf bedeutet eine Veränderung des Scores von $\pm < 0,3$ keine signifikante Änderung, $\pm 0,3$ bis $1,0$ eine relevante Änderung und die von $\pm > 1,0$ eine wesentliche Änderung der myasthenen Symptomatik.

Tabelle 3: Modifizierter Score nach Besinger und Toyka (32).

	<i>Normal (0)</i>	<i>Leicht (1)</i>	<i>Mittel (2)</i>	<i>Schwer (3)</i>
<i>Armhalteversuch (Sek.)</i>	> 180	60 - 180	10 - 60	< 10
<i>Beinhalteversuch (Sek.)</i>	> 45	30 - 45	5 - 30	< 5
<i>Kopfhaltzeit (Sek.)</i>	> 90	30 - 90	5 - 30	< 5
<i>m</i>	> 3,5	2,5 - 3,5	1,5 - 2,5	< 1,5
<i>VK (l)*</i>				
<i>f</i>	> 2,5	1,8 - 2,5	1,2 - 1,8	< 1,2
<i>Fazial</i>	Unauffällig	Faziale Schwäche	Inkompletter Lidschluss	Keine Mimik
<i>Bulbär: Kauen/ Schlucken</i>	Unauffällig	Leichte Dysarthrie, keine Schluckstörung	Schluckstörung, Dysarthrie	Schwere Schluckstörung
<i>Simpson DB (Sek.)**</i>	> 60	10 - 60	0 - 10	Spontan
<i>Ptose (Sek.)</i>	> 60	10 - 60	0 - 10	Spontan

* VK = Vitalkapazität, ** DB = Doppelbilder, M = männlich, W = weiblich (mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Dr. U. Besinger und Prof. Dr. K.V. Toyka).

1.4 Pathophysiologie

Die Myasthenia gravis ist eine Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung (5), die in 80 bis 85 % der Fälle durch Autoantikörper (AK) (33) gegen nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) der motorischen Endplatte verursacht wird (34, 35). Die AChR-Antikörper induzieren durch Bindung an den AChR an der motorischen Endplatte destruktive und entzündliche Veränderungen in der postsynaptischen Membran. Dadurch wird die AChR-Anzahl vermindert, was zu einer gestörten neuromuskulären Übertragung und den daraus resultierenden klinischen Symptomen führt. Dieser Effekt wird durch die Aktivierung des „membrane attack complex“ des Komplementsystems vermittelt. Dieser bindet an die AChR-Antikörper und führt zu einer chemotaktischen Reaktion von Makrophagen, die eine Lyse der Membran auslöst (36). Bei 15 % der Patienten lassen sich keine AChR-AK nachweisen. Diese werden im Gegensatz zu den Patienten, bei denen der AChR-AK nachgewiesen werden kann, als „seronegativ“ bezeichnet (37).

Etwa 50 % der Patienten mit okulärer und 90 % der Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis sind seropositiv (38). Bei etwa 40-60 % der „seronegativen“ Myasthenie-Patienten mit generalisierter Manifestation (d.h. 4-6 % aller Patienten mit generalisierter Myasthenie) lassen sich AK gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) (5, 25), einem Protein der Membran der motorischen Endplatte nachweisen (39, 40). Patienten mit MuSK-Antikörpern zeigen überwiegend bulbopharyngeale und seltener okuläre Symptome (41, 42). Des Weiteren wurden AK gegen LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (43, 44) oder Agrin (45) beobachtet.

Der Autoantikörperstatus dient bis jetzt zur immunologischen Klassifikation der Myasthenia gravis. Laut Wiendl habe der Autoantikörperstatus jedoch keinen grundsätzlichen Einfluss auf die Therapieprinzipien (5). Die Bezeichnung „seronegativ“ ist missverständlich, da entweder andere Antikörper nachgewiesen werden, die AChR-Autoantikörperkonzentrationen unter der Nachweisgrenze liegen oder Antikörper gegen bisher noch nicht bekannte Autoantigene vorliegen (37). Wiendl schlägt daher vor, den Begriff der „Seronegativität“ nur für solche Patienten zu verwenden, bei denen weder AChR-Antikörper noch MuSK-Antikörper nachweisbar sind (5).

Bei etwa 10 bis 15 % der Patienten ist die Ursache der Myasthenie ein Thymom (paraneoplastische Myasthenie) (5). Patienten mit Thymom weisen in der Mehrheit der Fälle AK gegen das Zytoskelettprotein Titin auf (34, 46). In einer Studie von Mygland (1992) ließen sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit Thymom außerdem Ryanodin-Rezeptor-AK nachweisen, während diese bei Patienten ohne Thymom nicht nachweisbar waren (47). Weiterhin lässt sich eine Häufung von anderen AK und Autoimmunerkrankungen feststellen, was für eine genetische Prädisposition spricht. Auch bei Verwandten von Myasthenie-Patienten findet sich eine erhöhte Inzidenz an Autoimmunkrankheiten (37, 48).

1.5 Diagnostik

Die klinisch-neurologische Untersuchung beinhaltet Ermüdungstests wie Arm- und Beinhalteversuch, Kopfhaltetest und Aufblick als prolongierter Blick nach oben (Simpson-Test). Diese ermöglichen es, latente Muskelschwäche sichtbar zu machen oder eine bestehende Schwäche durch Zeitmessung zu quantifizieren (4, 49). Des

Weiteren wird die Vitalkapazität gemessen (4). Alle Befunde lassen sich im Score nach Besinger und Toyka zur Quantifizierung der Muskelschwäche zusammenfassen (s.o.).

Die intravenöse Gabe des AChE-Inhibitors Edrophonium (sog. Edrophonium-Test, früher Tensilon®-Test) dient als pharmakologischer Test zur Diagnose der Myasthenie. Er ist als positiv zu bewerten, wenn es zu einer Besserung einer Muskelschwäche kommt (z.B. einer Ptosis). Zur elektrophysiologischen Diagnose wird eine repetitive Nervenstimulation durchgeführt. Für eine Myasthenie ist ein Dekrement der Amplitude des Muskelaktionspotentials charakteristisch (4).

AChR-AK werden einerseits zur Diagnosestellung bestimmt, können andererseits aber auch zur Verlaufskontrolle herangezogen werden, da ihr Titer zwar nicht interindividuell mit dem Schweregrad und der Ausprägung der Symptome, jedoch intraindividuell mit dem klinischen Verlauf korreliert (1, 4). Ebenfalls werden MuSK sowie Anti-Titin-Antikörper nachgewiesen (5). Als bildgebende Verfahren werden Thorax-Computertomografie (CT) bzw. Magnetresonanztomografie (MRT) sowie kranielle CT und MRT zum Ausschluss maligner Erkrankungen und kraniieller Raumforderungen oder Läsionen durchgeführt (4, 50).

1.6 Therapie

In der medikamentösen Therapie wird zwischen symptomatischer Behandlung mit AChE-Inhibitoren wie Pyridostigmin (Pyr) und kausal-immunologischer Therapie unterschieden. Neben dem für die Behandlung der Myasthenie zugelassenen Immunsuppressivum Aza werden auch hierfür nicht zugelassene Immunsuppressiva wie Ciclosporin (CSA), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclophosphamid und Tacrolimus eingesetzt (5).

Als Basistherapie wird Pyr eingesetzt (Mestinon® oder Kalymin®). Es führt zu einer raschen Besserung der Symptomatik im Sinne einer Steigerung der Muskelkraft. Jedoch ist nur bei 10 % der Patienten - meist bei einer okulären oder leichten generalisierten Manifestation - eine langfristig zufriedenstellende Stabilisierung zu erreichen (51).

Bei schwerer betroffenen Patienten ist hingegen oft die Gabe von Immunsuppressiva erforderlich. Die immunsuppressive Therapie wird hierbei üblicherweise mit einem GKS wie Prednisolon begonnen. Hierunter zeigen 70 bis

80 % der Patienten eine Besserung der Symptomatik (40). Aufgrund der steroidbedingten Nebenwirkungen wird für eine Langzeittherapie, vor allem bei einer generalisierten Myasthenie (52), eine Kombination mit einem anderen Immunsuppressivum angestrebt (4, 52), um Steroide einzusparen. Hierzu stehen eine Reihe von Substanzen zur Verfügung.

Seit 2004 ist Aza als einziges Immunsuppressivum zur Therapie der Myasthenia gravis zugelassen (5). Palace et al. wiesen in einer kontrollierten Doppelblindstudie in Kombination mit GKS eine langfristige Einsparung von Steroiden, längere Remissionen und weniger Rezidive nach (53). Aza ist ein Purinanalogon und induziert eine Lymphozytopenie, welche die B- und T-Lymphozyten betrifft. Ein therapeutischer Effekt tritt frühestens nach mehreren Monaten bis hin zu einem Jahr auf (54).

CSA (Sandimmun®) hemmt als Calcineurininhibitor selektiv die T-Zell-abhängige Immunaktivierung. Die Wirksamkeit als Monotherapie bei Myasthenie wurde in einer prospektiven placebokontrollierten Doppelblindstudie der Evidenz-Klasse 1 nachgewiesen (55, 56). Man verwendet CSA zusammen mit Steroiden oder bei Steroid-Kontraindikationen (23) oder Azathioprin-Unverträglichkeit (2). Die klinische Wirkung tritt nach vier bis sechs Wochen ein. Der therapeutische Bereich wird mittels Talspiegel-Bestimmung kontrolliert (52). Nachteilig ist das breite Nebenwirkungsprofil, das eine arterielle Hypertonie, neurologische Nebenwirkungen, die Nephrotoxizität und Interaktionen mit anderen Medikamenten beinhaltet, weshalb CSA nur als Reservemedikament bei Versagen der Standardtherapie mit Aza eingesetzt wird (23).

MMF (Cellcept®) hemmt reversibel die Inosinmonophosphatdehydrogenase und damit vor allem die Purinsynthese in den Lymphozyten. Vorteil gegenüber Aza ist die fehlende Interaktion mit Allopurinol (19). Es wird bei mangelndem Ansprechen auf Aza oder Intoleranz eingesetzt (26, 57, 58). Unter MMF-Therapie wurde bei therapierefraktären Myasthenia gravis-Patienten in mehreren Kohortenstudien eine klinische Besserung und Steroidersparnis gefunden (57-59). Bei diesen Studien handelte es sich allerdings um kleine Studien mit Klasse-2-Evidenz (57). Sanders et al. konnten dagegen in einer placebokontrollierten Phase-III-Studie keinen Vorteil von MMF gegenüber der Monotherapie mit GKS belegen (60). Auch in der randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie der *Muscle Study Group* (2008) zeigte sich kein steroidsparender Effekt nach 6 Monaten (61). Ein Grund für

den fehlenden Nachweis eines therapeutischen Effekts in den randomisierten Studien könnte die zu kurze Beobachtungsdauer gewesen sein, da MMF ähnlich dem Aza einen verzögerten Wirkungseintritt über Monate zeigt, zumal eine unkontrollierte, retrospektive Studie von Hehir et al. (2010) einen positiven Effekt nach sechs Monaten möglich erscheinen lässt (62). Basierend auf der umfangreichen *Off-Label*-Erfahrung hat der Gemeinsame Bundesausschuss 2012 ein positives Votum für die Behandlung der mit MMF Myasthenia gravis bei unzureichender Wirksamkeit oder Intoleranz der Standardtherapie erteilt (5), so dass MMF mittlerweile das nach Aza am häufigsten eingesetzte Immunsuppressivum bei Myasthenie darstellt.

Tacrolimus (FK506) blockiert wie CSA die Calcineurinaktivität und hemmt so die T-Zell-Proliferation und -Aktivierung. Es ist allerdings ebenfalls nephrotoxisch und neurotoxisch, weshalb Talspiegel zur Kontrolle des therapeutischen Bereichs gemessen werden und eine Anwendung wie beim CSA lediglich als Reservemedikament erfolgt (4). Ein Therapieerfolg konnte in kontrollierten Studien bislang nicht nachgewiesen werden. Es ist nur in Japan zur Therapie der Myasthenia gravis zugelassen (4).

Cyclophosphamid (Endoxan®) wird intravenös als Pulstherapie bei schwerer, therapierefraktärer Myasthenie bis zu einer Remission verwendet (5, 63, 64). Methotrexat wird analog zur Anwendung in der Rheumatologie auch bei Myasthenia gravis eingesetzt. Es fehlen bisher randomisierte Studien zum Beleg eines therapeutischen Effekts (4). Heckmann et al. wiesen in einer Einfach-Blind-Studie unter Methotrexat versus Aza einen ähnlich ausgeprägten steroidsparenden Effekt bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis 10 Monate nach Therapiebeginn nach (65). Einzelne Zentren setzen Methotrexat bei Versagen oder Unverträglichkeit der Standardtherapie bevorzugt ein (66).

Rituximab ist ein monoklonaler CD20-Antikörper zur Depletion von B-Lymphozyten. Er wird in Kombination mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt, um eine Remission zu erhalten. Die führende Indikation ist die schwere therapierefraktäre Myasthenia gravis (67, 68). Weiterhin werden bei akuten Exazerbationen hoch dosierte, parenterale Immunglobuline gegeben, sowie Plasmapheresen oder Immunadsorptionen durchgeführt. Diese Therapien verkürzen bei einer myasthenen Krise die Zeit der Beatmungspflichtigkeit (69, 70).

Trotz fehlender randomisierter Studien zur Thymektomie (71) wird eine Thymektomie vor allem bei AChR-AK-positiver, generalisierter *early-onset*-Myasthenie empfohlen (54). Histopathologisch ist bei dieser Patientengruppe häufig eine follikuläre Thymushyperplasie nachweisbar. Junge Patienten im Alter zwischen 15 bis 50 Jahren mit einer *early-onset*-Myasthenie profitieren am meisten von einer Thymektomie, wenn sie 1 bis 2 Jahre nach Erstdiagnose durchgeführt wird (72). Die Operation wird im Zustand der medikamentös erreichten Remission oder Minimalmanifestation durchgeführt (2, 71). Bei einem Thymom werden die Patienten unabhängig von der Myasthenie-Form thymektomiert.

1.7 Epidemiologie unter besonderer Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Faktoren

Zahlreiche Befunde sprechen für eine genetische und immunologische Heterogenität der Erkrankung (2, 5, 39, 73-77). Hierbei sind insbesondere alters- und geschlechtsabhängige Faktoren von Bedeutung. Bisher existieren jedoch nur wenige klinische Daten zu den alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Krankheitsausprägung, insbesondere unter therapeutischen Gesichtspunkten (78, 79). Die Myasthenia gravis hat eine jährliche Inzidenz von 0,5 bis 1/100.000 Menschen und einer Prävalenz bis zu 20/100.000 (54). Insgesamt leiden mehr Frauen als Männer an Myasthenia gravis (80-84). Es wurde eine sich verändernde Altersverteilung der Geschlechter festgestellt, wobei es in der Literatur hierzu keine einheitliche Meinung gibt (9, 27, 28, 80, 81, 84, 85). Somnier et al. beschrieben eine bimodale Verteilung der Inzidenz beider Geschlechter (28). Andere Autoren beschrieben nur eine bimodale Verteilung bei Frauen, jedoch eine unimodale Verteilung bei Männern (9, 81). Zivadinov et al. berichteten wiederum von einer zweigipfligen Verteilung der Inzidenz bei Männern zwischen 50 und 59 Jahren sowie 60 und 69 Jahren und einer eingipfligen Verteilung bei Frauen ≥ 70 Jahren (84). Weiterhin fehlen Studien zu alters- und geschlechtsspezifischen Einflüssen auf den Verlauf unter Therapie (85). Schumm äußerte, dass Patienten mit sog. „Altersmyasthenie“ eine gute Prognose haben und bei konsequenter Immunsuppression in mehr als 90 % der Fälle befriedigende Stabilisierungen

erreichbar sind (86). Laut Aarli et al. nimmt die *late-onset*-Myasthenie jedoch insgesamt einen schwereren Verlauf (87).

2 Fragestellung

Gegenstand der vorliegenden explorativen, retrospektiven Arbeit ist es, den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Erkrankungsschwere von unbehandelten, symptomatisch therapierten und kausal-immunologisch therapierten Patienten zu erfassen. Frage der vorliegenden Arbeit war auch, ob sich die vermuteten Unterschiede der Immunpathogenese in alters- und geschlechtsabhängigen Unterschieden niederschlagen. Außerdem sollen Rückschlüsse auf den therapeutischen Effekt bei unterschiedlichen Manifestationsformen und Therapiestrategien gezogen werden.

3 Methodik

3.1 Stichprobe

An der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf existiert ein überregionales Myasthenie-Zentrum, das mit einer Spezialambulanz, einem stationären Bereich und interdisziplinären Kooperationen ein integriertes Behandlungskonzept anbietet. In diesem Kontext werden jährlich etwa 200 bis 300 Patienten kontinuierlich betreut.

Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert anhand der Krankenakten aller ambulanten und stationären Behandlungen vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2007. Bei länger vorbekannten Patienten wurden – soweit verfügbar – ältere Berichte zur Erfassung der initialen Krankheitsmanifestation und diagnostischen Befunde mit einbezogen. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (Studiennummer 4457).

Die Stichprobe bestand aus 310 Patienten. Davon wurden 12 Patienten ausgeschlossen, weil in den Akten kein suffizienter neurologischer Befund dokumentiert war oder sich der initiale Verdacht auf Myasthenie im Verlauf nicht bestätigte. Bei der Darstellung der Unterschiede zwischen den Altersdekaden bezüglich verschiedener Parameter wurde die erste Dekade nicht berücksichtigt. Das Therapieergebnis wurde zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung bei Patienten erfasst, die sich mehr als einmal im Untersuchungszeitraum vorgestellt hatten. Die verbliebene Stichprobe umfasste 298 Patienten mit insgesamt 1011 Einzelvorstellungen, von denen 129 (42 %) männlichen und 169 (57 %) weiblichen Geschlechts im Alter von 6 bis 95 Jahren waren. Im Mittel waren die Patienten 56,3 Jahre alt (Standardabweichung [SD] $\pm 18,5$).

Bei 128 Patienten (43 %) wurde die Erstdiagnose der Erkrankung im Untersuchungszeitraum gestellt. Bei insgesamt 208 Patienten war das Datum der Erstdiagnose und bei 134 Patienten der Zeitpunkt der Erstmanifestation bekannt. Die Dauer von der Erstdiagnose bis zum ersten guten Therapieergebnis konnte nur bei Patienten berechnet werden, bei denen gleichzeitig beide Zeitpunkte bekannt waren und die sich mehr als einmal im Untersuchungszeitraum vorstellten ($n = 44$). Von der

Gesamtpatientenanzahl von 298 Patienten waren 95 Patienten ein einziges Mal zwischen 2004 bis 2007 vorstellig, 57 Patienten zweimal und 34 Patienten dreimal. Jeweils 27 Patienten stellten sich vier- bzw. fünfmal in den vier Jahren der Datenerhebung vor. Nur vier Patienten waren häufiger (10-23-mal) vorstellig.

3.2 Datenerfassung

Für die vorliegende Untersuchung wurden allgemeine Patienteninformationen, Daten zu den beobachteten Manifestationsformen, zur Thymektomie, zur Erkrankungsschwere und zum Therapieergebnis systematisch erfasst.

3.2.1 Allgemeine Patienteninformationen

Erhoben wurde die Erstvorstellung als erste Erfassung von Daten der Patienten im Untersuchungszeitraum. Bei Patienten, die sich mehr als einmal im Untersuchungszeitraum vorstellten, wurden darüber hinaus die Befunde der letzten Vorstellung im Untersuchungszeitraum erfasst. Das Alter wurde entweder in Altersdekaden oder in zwei definierten Altersgruppen dargestellt. Bei der Darstellung nach Altersdekaden wurde die zweite Dekade für den Zeitraum zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr, die dritte für den Zeitraum zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr usw. definiert. Außerdem wurden die Patienten in Altersgruppen <60 und ≥ 60 Jahre eingeteilt. Weiterhin wurden das Geschlecht und das Datum der ambulanten Untersuchung bzw. Aufnahme- und Entlassungsdatum bei stationären Patienten, das Datum der Erstdiagnose (falls bekannt) und die erstmals aufgetretenen Symptome zusammen mit den wesentlichen diagnostischen Befunden erfasst. Die Diagnosesicherung einer Myasthenie orientierte sich an der Einschätzung der behandelnden Ärzte und beruhte auf den folgenden Elementen: typische Anamnese und Befund, Ergebnisse der diagnostischen Tests, insbesondere AChR-Antikörper, pharmakologische Testung mit Edrophonium-Chlorid-Test oder probatorischer Therapie mit Pyr und elektrophysiologischer Befund.

3.2.2 Erfassung der Manifestationsformen und der Symptomausprägung

Die Manifestationsform der Erkrankung wurde für jeden Patienten nach der Osserman-Klassifikation erfasst (Tabelle 1). Hierbei wurde die Maximalausprägung der Symptomatik im gesamten erfassten Verlauf als Grundlage der Klassifikation benutzt. Für die Quantifizierung der Symptomausprägung im Verlauf wurde in der vorliegenden Arbeit der Score nach Besinger und Toyka (Tabelle 4) leicht modifiziert, um der in der ambulanten Praxis üblichen Anwendung zu entsprechen. Außerdem konnte so eine exakte Zuordnung zu einer Punktzahl 0-3, die die Symptomausprägung „normal“, „leicht“, „mittel“ oder „schwer“ abgestuft widerspiegelt, durchgeführt werden. Der Score wurde bei jeder ambulanten Vorstellung erhoben, bei stationären Patienten meist zu Beginn und am Ende des stationären Aufenthaltes.

Tabelle 4: Eigene modifizierte Version des Myasthenie-Scores nach Besinger und Toyka.

	Normal (0)	Leicht (1)	Mittel (2)	Schwer (3)
Armhalteversuch (Sek.)	> 120	60 - 119	10 - 59	< 10
Beinhalteversuch (Sek.)	> 45	30 - 44	5 - 39	< 5
Kopfhebung (Sek.)	> 90	30 - 89	5 - 29	< 5
VK* (l) m	> 3,5	2,5 - 3,4	1,5 - 2,4	< 1,5
f	> 2,5	1,8 - 2,4	1,2 - 1,7	< 1,2
Kauen/Schlucken	Unauffällig	Ermüdung bei normaler Kost	Verschlucken	Kieferhängen
Mimik	Unauffällig	Lidschlusschwäche	Inkompletter Lidschluss	Amimie
DB** (Sek.)	> 60	10 - 59	0 - 9	Spontan
Simpson Ptose (Sek.)	> 60	10 - 59	0 - 9	Spontan

* VK = Vitalkapazität, ** DB = Doppelbilder, Sek. = Sekunden, l = Liter, m = Männer f = Frauen.

3.2.3 Erkrankungsschwere und Therapieergebnis

Die Einstufungen des Therapieergebnisses orientierten sich an dem MGFA Postintervention Status (31) und wurden als „komplette Remission“, „Minimalmanifestation“, „inkomplette Remission“ oder „Progression“ festgehalten. Als komplette Remission wurde das Fehlen von Symptomen der Erkrankung definiert. Die Minimalmanifestation beschreibt den Status, bei der der Patient keine funktionell relevante, d.h. alltagsrelevante Beeinträchtigung vonseiten der Myasthenie angibt, aber bei genauer Untersuchung eines erfahrenen Untersuchers Auffälligkeiten festgestellt werden. Bei einer inkompletten Remission handelte es sich um Patienten, bei denen noch nennenswerte Beschwerden feststellbar waren, welche sich allerdings bereits in gebessertem Zustand im Vergleich zur schwersten Manifestation befanden. Bei der Progression handelte es sich um eine anhaltende Symptomzunahme, die intraindividuelle Beschwerdeschwankungen überschritt (31).

Für die Erfassung des Therapieergebnisses wurde der Anteil von Patienten mit Erreichen eines guten Therapieergebnisses (*Good Outcome*) bei letzter Vorstellung im Untersuchungszeitraum untersucht. Dieses wurde als das Erreichen einer kompletten Remission oder Minimalmanifestation im Untersuchungszeitraum definiert.

3.3 Datenauswertung

Die Auswertung des Alterseinflusses erfolgte sowohl nach Altersdekaden als auch dichotomisiert in zwei Altersgruppen <60 Jahre und ≥ 60 Jahre. Die medikamentöse Behandlung wurde nach unterschiedlichen Formen der Ein-, Zwei- sowie Dreifachmedikationen erfasst und den Parametern Alter, Geschlecht und Manifestationsformen gegenübergestellt. Die Kalkulationen wurden in Access und Excel von Windows Microsoft Office professional (Microsoft Corporation, Redmond, USA, 2007) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei $< 0,05$ gesetzt. Bei den verwendeten statistischen Tests handelte es sich für die einseitige Fisher's Exact-Testung meist um den Binomial-Test (R 3.0.0, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, 2013). Die Bonferroni-Korrektur wurde bei statistischen Auswertungen zur Vermeidung von Fehlern bei multiplen Tests von Paarvergleichen des Binomial-Tests durchgeführt. Dies war bei der Auswertung der Verteilung der

Medikationen auf die Altersgruppen <60 Jahre und ≥ 60 Jahre bei Patienten mit gutem Therapieergebnis erforderlich.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten, Alters- und Geschlechterverteilung bei Erstvorstellung

Die Stichprobe umfasste 298 Patienten mit insgesamt 1011 Einzelvorstellungen (Tabelle 5) im Alter von 6 bis 95 Jahren. Im Mittel waren die Patienten 56,3 Jahre alt ($SD \pm 18,5$). Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2004 bis 31.12.2007. Im untersuchten Gesamtkollektiv der an Myasthenia gravis erkrankten Patienten war der Anteil von Frauen mit 57 % ($n = 169$) signifikant größer als der von Männern mit 43 % ($n = 129$; $p < 0,05$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Basisdaten bei Erstvorstellung (Untersuchungszeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2007).

	Anzahl	Durchschnittsalter (Jahre) bei Erstvorstellung	Signifikanz
Gesamt	298	56 ($SD \pm 18,5$)	
Vorstellungen	1011		
<60 Jahre	144	40 ($SD \pm 12,3$)	$p > 0,05$
≥ 60 Jahre	154	71 ($SD \pm 7,3$)	
Frauen	169	51 ($SD \pm 19,2$)	$p < 0,05$
Männer	129	63 ($SD \pm 15,1$)	

Um die Alters- und Geschlechterverteilung der unter Myasthenie leidenden Patienten darzustellen, wurde das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nach Altersdekaden und des Weiteren nach Geschlecht aufgeschlüsselt. Die Altersverteilung nach Dekaden zeigte zwei Altersgipfel. Der erste Gipfel befand sich in der vierten Altersdekade, der zweite in der siebten Dekade (Abbildung 1).

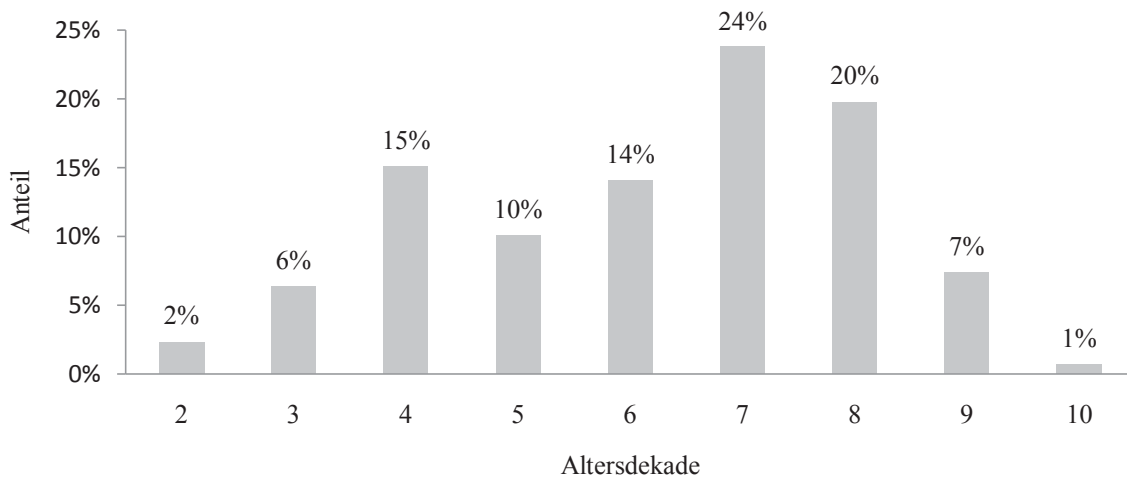


Abb. 1: Altersverteilung bei Erstvorstellung in Altersdekaden. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung von 298 Patienten auf die Altersdekaden 2 bis 10.

In der nach Geschlecht getrennten Darstellung sieht man einen geschlechtsabhängigen Unterschied in der Altersverteilung. Bis zur einschließlich fünften Dekade überwiegt das weibliche, danach das männliche Geschlecht. (Abbildung 2).

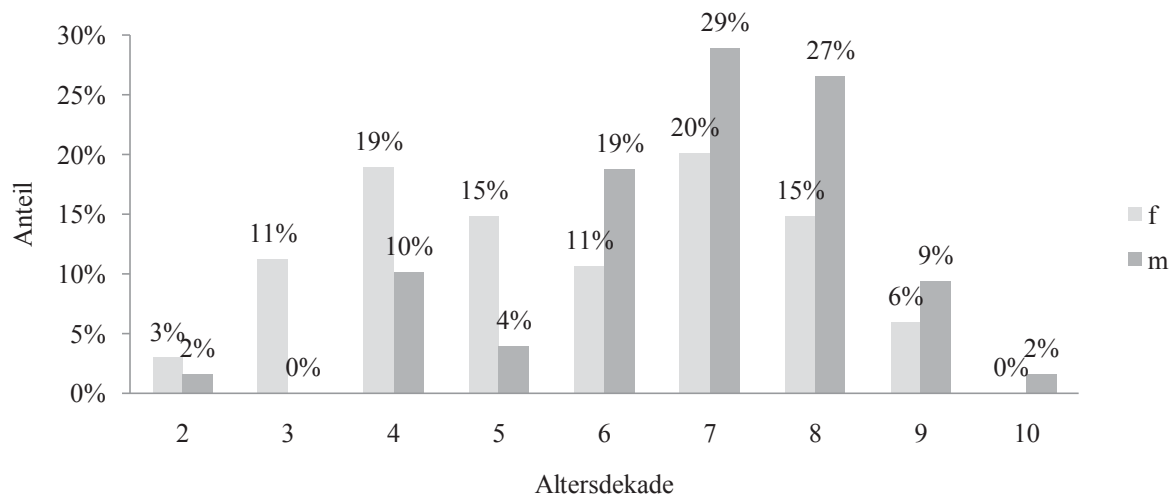


Abb. 2: Altersverteilung im Geschlechtervergleich. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung von 298 Patienten auf die Altersdekaden 2 bis 10 relativ zur Gesamtheit der weiblichen (f) bzw. männlichen Patienten (m).

In den Abbildungen 1 und 2 lässt sich ein Tendenzwechsel der Alters- und Geschlechtsverteilung zur sechsten Dekade feststellen. Da diese Verteilung mit

bisherigen Konzepten zur Einteilung der Myasthenie in eine *early-onset*- bzw. *late-onset*-Form übereinstimmte, wurde das Gesamtkollektiv für die weitere Auswertung in zwei Altersgruppen von <60 Jahren (n = 144) und ≥60 Jahren (n = 154) unterteilt.

4.2 Manifestationsformen

Insgesamt überwog im untersuchten Kollektiv die generalisierte (65 %; n = 194) gegenüber einer rein okulären Manifestation (35 %; n = 104) ($p < 0,01$). In der weiteren Auswertung nach Osserman-Stadien zeigte sich ein Überwiegen des Stadiums IIB (Tabelle 6), das einer generalisierten Manifestation mit bulbären Symptomen entspricht.

Tabelle 6: Verteilung der Osserman-Stadien von 298 Patienten bei Erstvorstellung.

Osserman-Stadium	Absolute Häufigkeit	Prozent
I	104	35 %
II	13	4 %
IIA	56	19 %
IIB	87	29 %
III	28	9 %
IV	10	3 %

4.2.1 Manifestationsformen und Alter

In der Auswertung nach Alter ergab sich eine annähernd gleiche Häufigkeit der okulären und generalisierten Manifestationsform in beiden Altersgruppen (<60 bzw. ≥60 Jahre) (Abbildung 3).

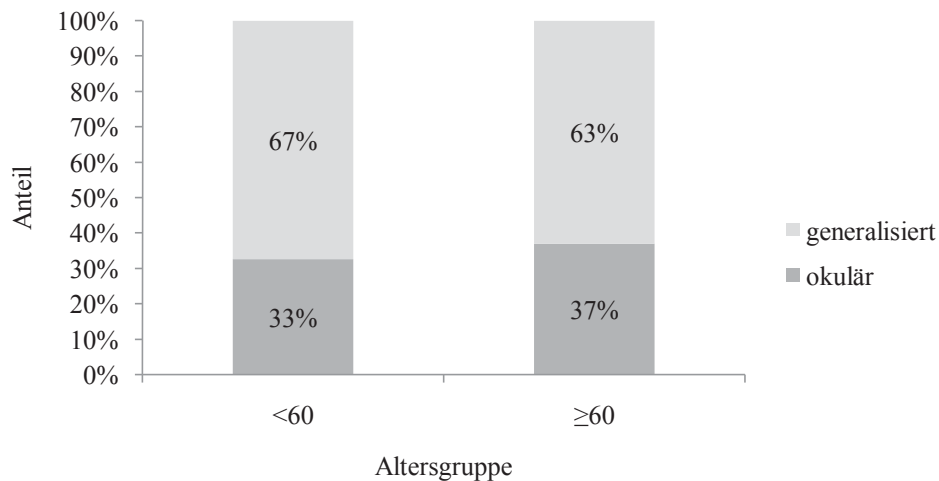


Abb. 3: Verteilung der Patienten mit okulärer und generalisierter Manifestationsform bei Patienten im Alter von <60 und ≥ 60 Jahren. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung innerhalb der Gesamtzahl der jeweiligen Altersgruppe.

Auch in der Analyse der Manifestationsformen nach Altersdekaden fand sich ein Überwiegen der generalisierten Myasthenie in allen Altersdekaden ($p > 0,05$) (Abbildung 4).

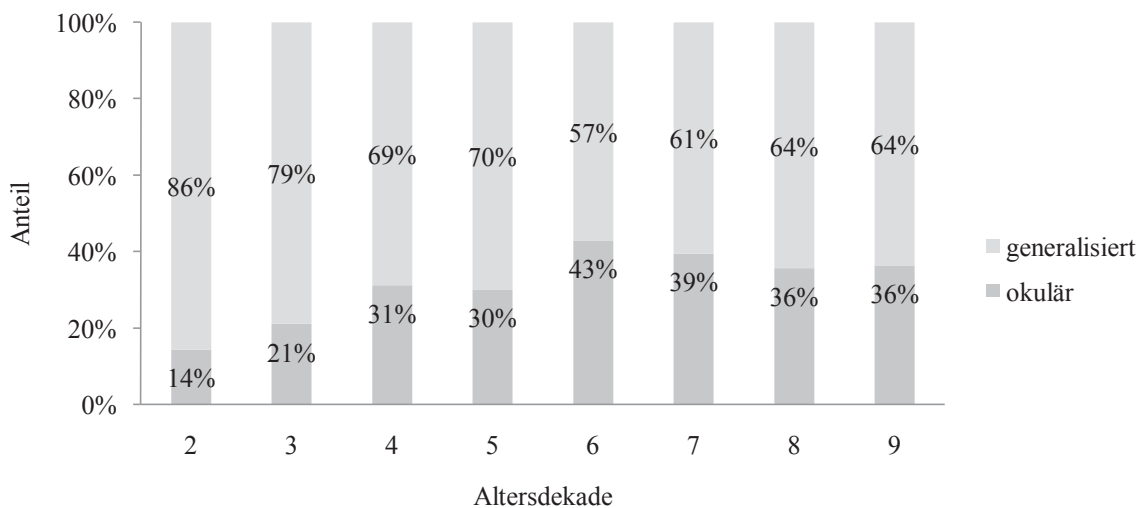


Abb. 4: Verteilung der Patienten mit okulärer und generalisierter Myasthenie über die Altersdekaden. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung innerhalb der Gesamtzahl der jeweiligen Altersdekade.

4.2.2 Manifestationsformen und Geschlecht

Bei der Betrachtung der geschlechtsabhängigen Verteilung der Manifestationsformen (Tabelle 7) fand sich sowohl bei Frauen wie auch bei Männern ein Überwiegen der generalisierten Formen.

Tabelle 7: Absolute und prozentuale Verteilung von Frauen und Männern auf die Manifestationsformen.

Manifestationsform	Frauen	Männer
Okulär	48 (28 %)	56 (43 %)
Generalisiert	121 (72 %)	73 (57 %)

4.3 Therapiestrategien im untersuchten Kollektiv

Um die Therapie der Myasthenia gravis genauer beurteilen zu können, wurden Ein-, Zwei- und Mehrfachmedikationen sowie die Thymektomie als weitere Therapieoption ausgewertet. Abbildung 5 zeigt, welche Medikamente bei Erstvorstellung eingenommen wurden, unabhängig davon, ob sie als Monotherapie oder in Mehrfachkombination verabreicht wurden. Man erkennt ein Überwiegen der symptomatischen Therapie mittels Pyr (66 %; n = 197). Ebenfalls häufig wurden GKS (30 %; n = 89) und Aza (26 %; n = 76) gegeben, während nur wenige Patienten mit CSA (4 %; n = 12) und MMF (3 %; n = 9) behandelt wurden.

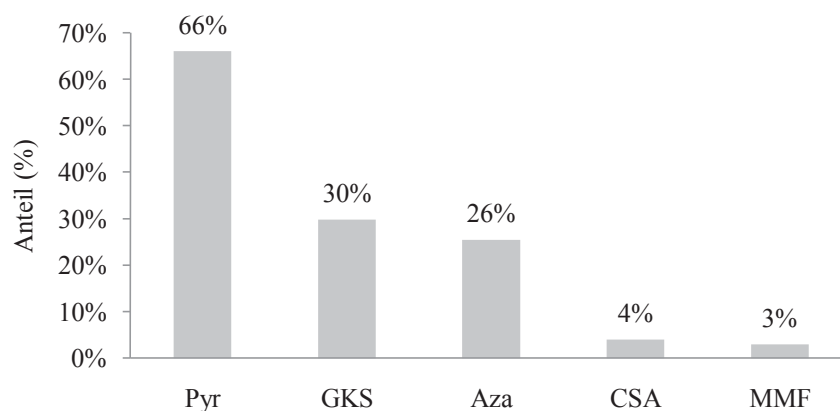


Abb. 5: Verordnete Medikation am Gesamtkollektiv (in Prozent zur Gesamtpatientenanzahl). Die Daten stellen die Medikation bei Erstvorstellung dar, unabhängig von ihrer Kombination (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil).

Es wurde als nächstes untersucht, ob die Medikamente in den Altersgruppen <60 oder ≥ 60 Jahre unterschiedlich häufig verabreicht wurden (Abbildung 6). Zwischen den Altersgruppen bestanden jedoch kaum Unterschiede.

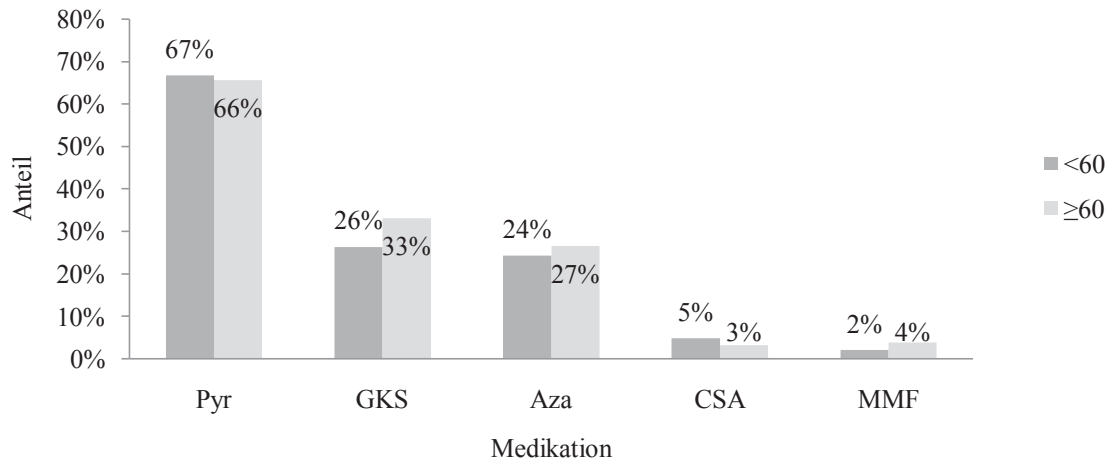


Abb. 6: Prozentualer Anteil der Medikation in den Altersgruppen <60 Jahre und ≥ 60 Jahre. Die Daten stellen die Medikation bei Erstvorstellung dar (Prozent der Altersgruppe), unabhängig von ihrer Kombination (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil).

Im nächsten Schritt wurden die Medikamente im Geschlechtervergleich ausgewertet. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 7).

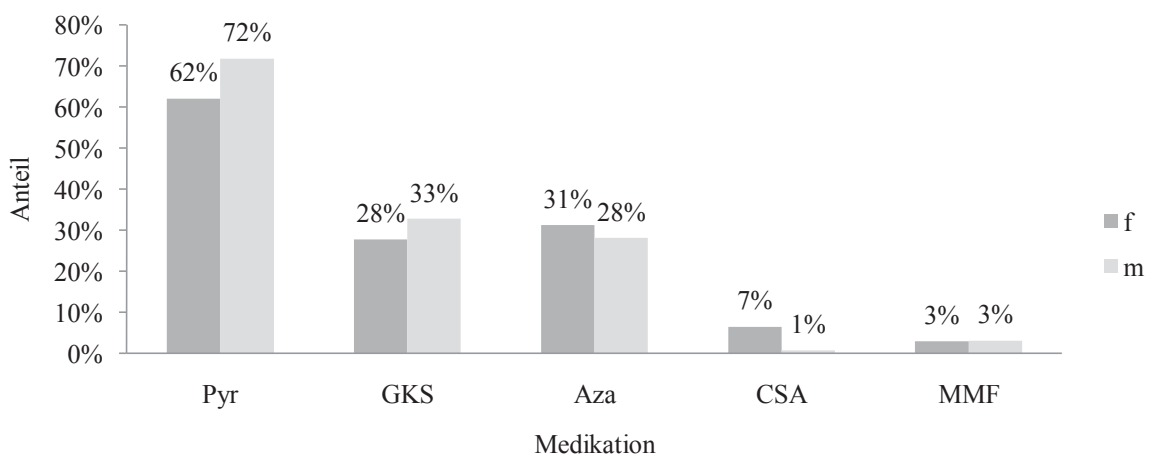


Abb. 7: Prozentualer Anteil der Medikation bei weiblichen und männlichen Patienten. Die Werte wurden unabhängig von der Kombination der Medikamente dargestellt (Prozent der Geschlechtergruppe). Die Daten beziehen sich auf die Erstvorstellung von weiblichen (f) und männlichen (m) Patienten (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil).

4.3.1 Monotherapien

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Untersuchungszeitraum zeigte sich im Gesamtkollektiv ein signifikantes Überwiegen der Pyr-Monotherapie (25 % aller Patienten, n = 74) gegenüber allen anderen Monotherapien. Steroide wurden als Monotherapie nur zu 3 % (n = 8) und Aza zu 2 % (n = 6) verabreicht (Abbildung 8). Insgesamt 27 % der Patienten (n = 79) nahmen keine Medikamente ein. Eine Monotherapie mit CSA und MMF wurde nur bei je einem Patienten durchgeführt.

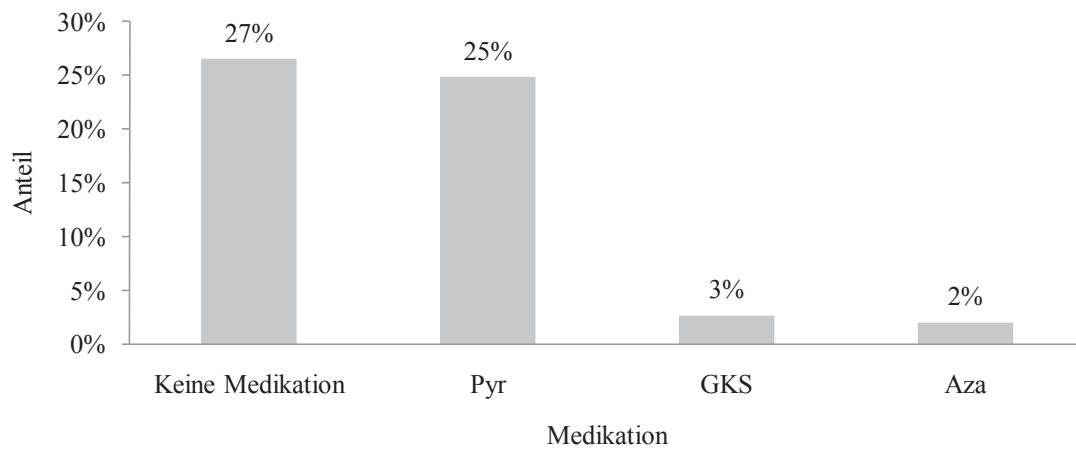


Abb. 8: Einfachmedikation und fehlende Medikation bei Erstvorstellung. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patientengesamtanzahl (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin).

Monotherapien mit Pyr, Steroide oder Aza wurden bei Patienten mit okulärer und generalisierter Myasthenie nahezu gleich häufig verabreicht (Abbildung 9).

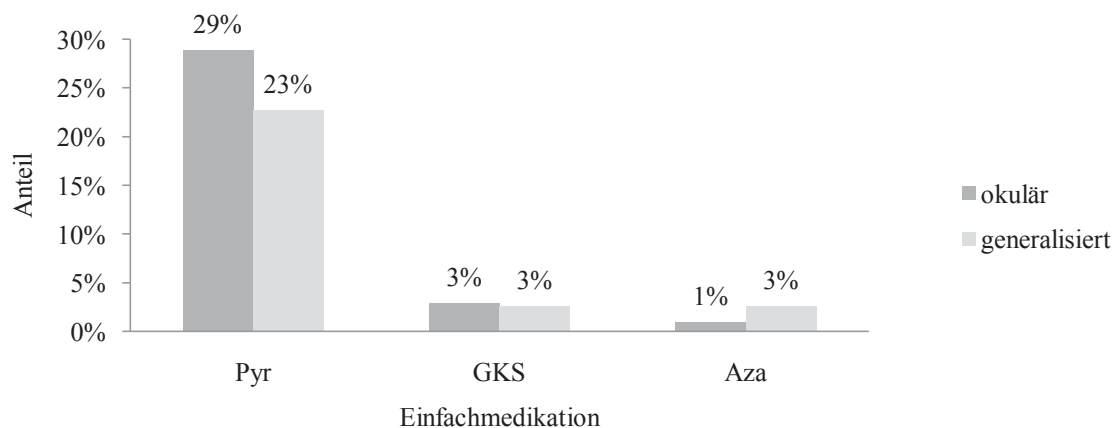


Abb. 9: Einfachmedikationen bei Patienten mit okulärer und generalisierter Manifestationsform. Die Werte zeigen den prozentualen Anteil innerhalb der jeweiligen Manifestationsform (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin).

Wurden die Einfachmedikationen entsprechend der Osserman-Stadien ausgewertet (Abbildung 10), zeigte sich, dass Pyr als Monotherapie vor allem in den Osserman-Stadium I (29 %, n = 30) und IIA (34 %, n = 19) eingenommen wurde. Bei höheren Osserman-Stadien und damit zunehmendem Schweregrad wurde es jedoch seltener als Monotherapie verabreicht.

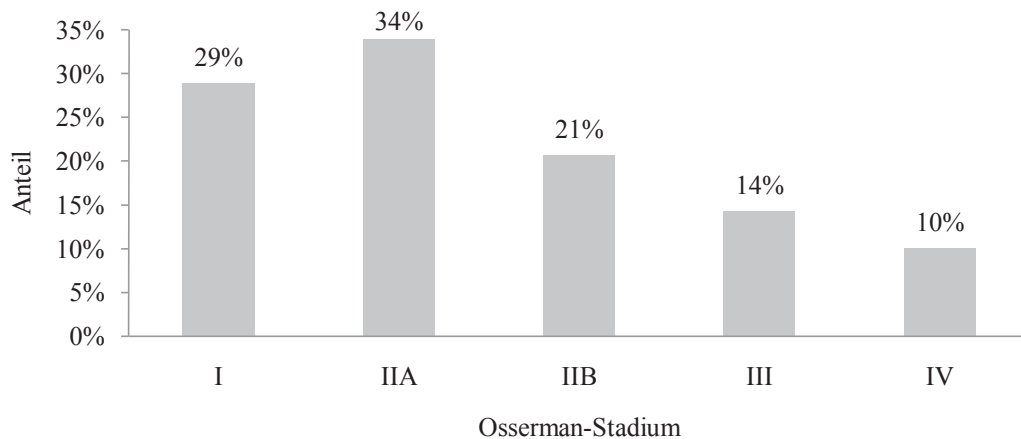


Abb. 10: Pyridostigmin-Einfachmedikation bei Patienten in den Osserman-Stadien. Dargestellt ist der prozentuale Anteil an der Gesamtzahl des jeweiligen Osserman-Stadiums (I = 104, IIA = 56, IIB = 87, III = 28, IV = 10).

4.3.1.1 Monotherapie und Alter

Im Vergleich der Altersgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Monotherapie mit Pyr, Steroiden oder Aza. Ebenso kamen annähernd gleich viele Patienten in beiden Altersgruppen ohne medikamentöse Behandlung aus (Abbildung 11).

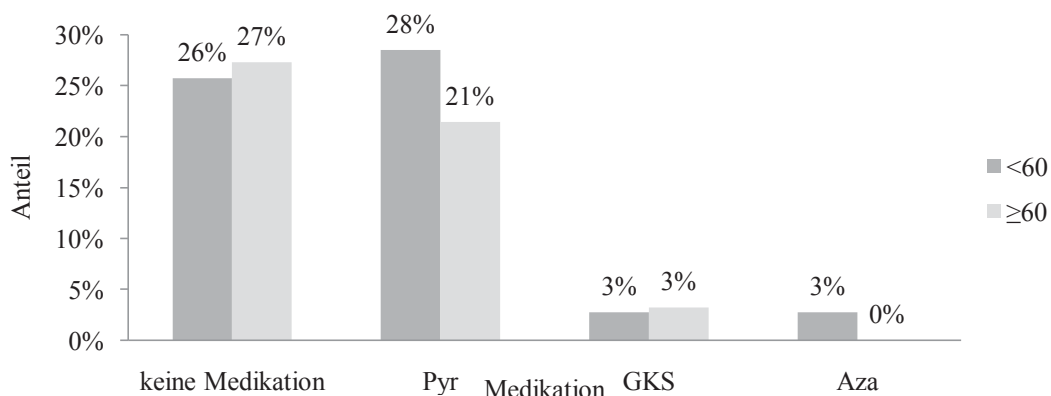


Abb. 11: Einfachmedikation und fehlende Medikation bei Patienten im Alter von <60 und ≥60 Jahren. Dargestellt ist der prozentuale Anteil an der jeweiligen Altersgruppe (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin).

4.3.1.2 Monotherapie und Geschlecht

Im Geschlechtervergleich fand sich kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der unterschiedlichen Monotherapien (Tabelle 8).

Tabelle 8: Monotherapien im Geschlechtervergleich bei Erstvorstellung (Prozentsatz relativ zur Gesamtpatientenzahl innerhalb der entsprechenden Geschlechtergruppe).

Geschlecht	Pyr	GKS	Aza	CSA	MMF	Gesamtzahl
Frauen	41 (24 %)	6 (4 %)	4 (2 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	169
Männer	33 (26 %)	2 (2 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	129

Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil

4.3.2 Zweifachmedikation

Im weiteren wurde die Häufigkeit der Zweifachmedikation bei Erstvorstellung im Untersuchungszeitraum insgesamt sowie nach Manifestationsform, Altersgruppe und Geschlecht ausgewertet. Insgesamt überwogen die Zweifachtherapien mit Pyr-Aza (14 %, n = 41) und Pyr-GKS (12 %, n = 35). Die anderen Kombinationen von GKS mit Aza, CSA, MMF oder einer Plasmaseparation wurden nur von maximal ein bis fünf Patienten eingenommen (Abbildung 12).

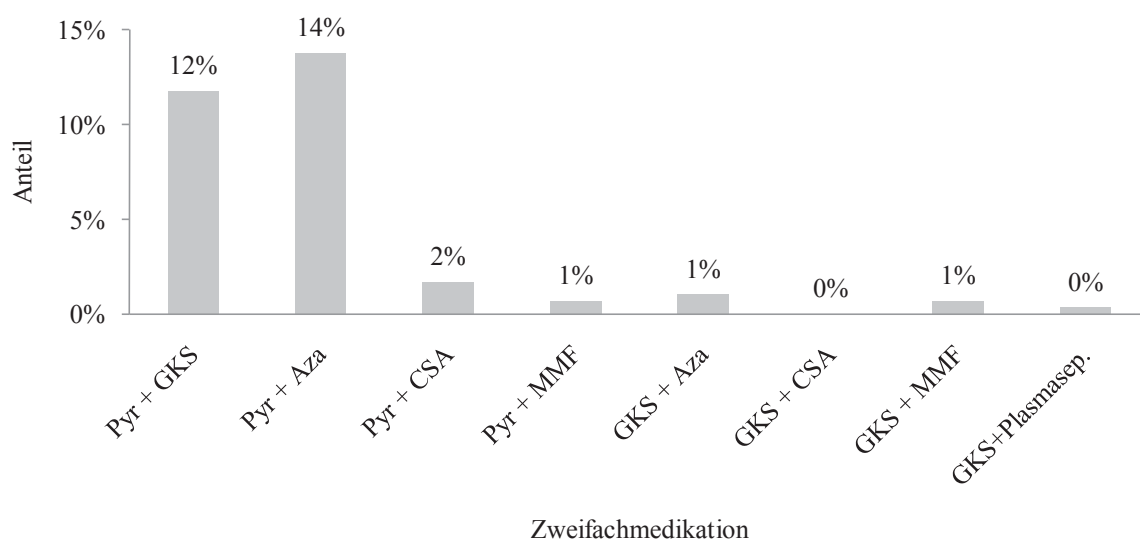


Abb. 12: Kombinationen von zwei Medikamenten. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patientengesamtanzahl (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil, Plasmasep. = Plasmaseparation).

In der vorliegenden Arbeit überwog bei der okulären Form die Pyr-Steroid-Kombination (9 %, n = 9) gegenüber der Pyr-Aza-Kombination (3 %, n = 3) (Abbildung 13). Hingegen fand sich bei der generalisierten Myasthenie ein Überwiegen der Pyr-Aza-Kombination (20 %, n = 38) über die Pyr-Steroid-Kombination (13 %, n = 26). Beide Kombinationstherapien wurden wiederum häufiger von Patienten mit generalisierter als mit okulärer Myasthenie eingenommen ($p < 0,01$; Abbildung 13).

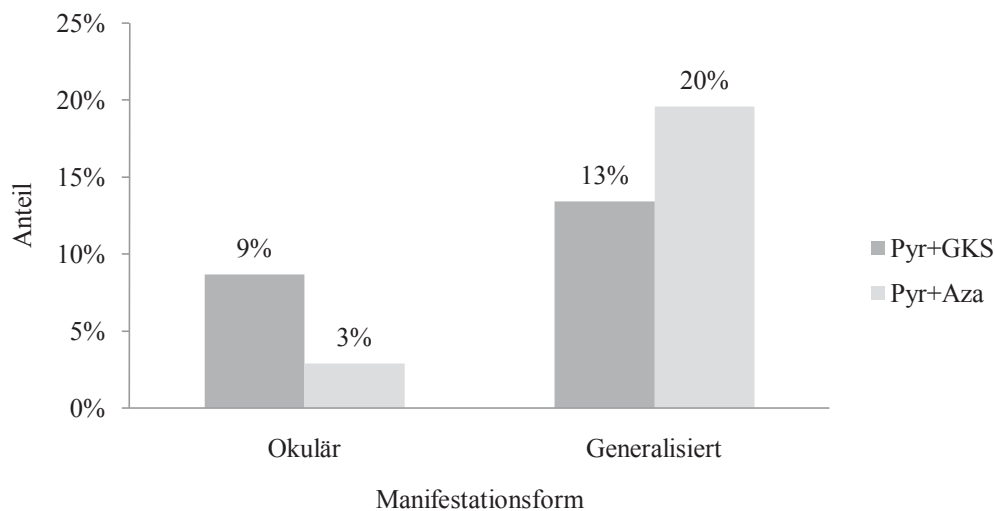


Abb. 13: Die häufigsten Zweifachmedikationen Pyridostigmin-Glukokortikosteroide und Pyridostigmin-Azathioprin bei Patienten mit okulärer zu generalisierter Manifestationsform. Dargestellt ist jeweils der prozentuale Anteil an der Gesamtzahl einer Manifestationsform (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin).

4.3.2.1 Zweifachmedikation und Alter

Die häufigsten Zweifachkombinationen werden in Abbildung 14 innerhalb der beiden Altersgruppen der <60- und ≥60-Jährigen gegenübergestellt. Hier fand sich ein signifikanter Unterschied für die Zweifachmedikation mit Pyr und GKS, die von 41 % der <60-Jährigen, aber nur von 12 % der ≥60-Jährigen eingenommen wurde ($p < 0,01$). Bei allen anderen Kombinationen zeigen sich keine altersabhängigen Unterschiede.

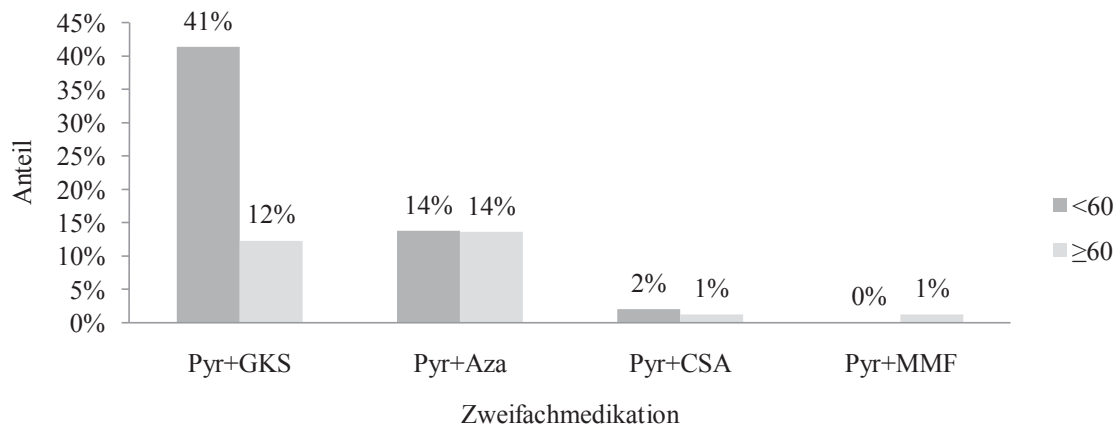


Abb. 14: Verteilung der Zweifachmedikation bei Patienten <60 und ≥60 Jahren. Dargestellt ist der prozentuale Anteil innerhalb der Altersgruppen <60 und ≥60 Jahre (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil).

4.3.2.2 Zweifachmedikation und Geschlecht

Im Geschlechtervergleich ergaben sich für die häufigsten Kombinationen Pyr-GKS und Pyr-Aza keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 15).

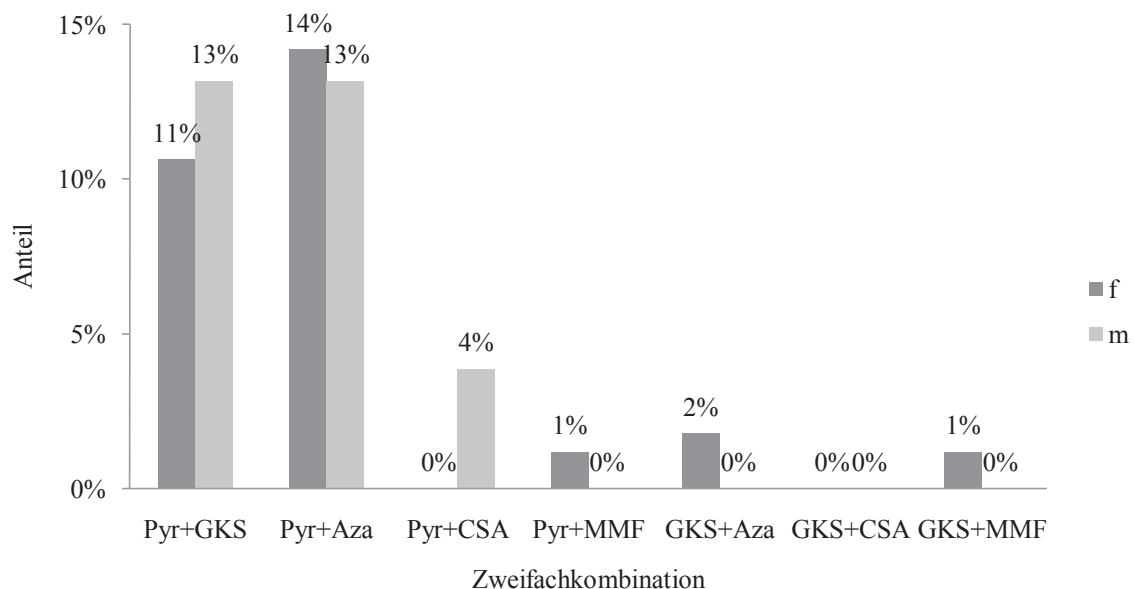


Abb. 15: Verteilung unterschiedlicher Zweifachmedikationen im Geschlechtervergleich. Dargestellt ist jeweils der prozentuale Anteil relativ zur Gesamtzahl weiblicher (f) und männlicher (m) Patienten (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil).

4.3.3 Dreifachmedikation

Die häufigste Dreifachkombination stellte Pyr-GKS-Aza (8 %, n = 24) dar. Pyr-Steroid-CSA wurde nur von fünf Patienten eingenommen. Alle anderen Kombinationsmöglichkeiten wurden nur von wenigen Patienten eingenommen, so dass keine aussagekräftige Auswertung möglich war.

Die Dreifachmedikation Pyr-Steroid-Aza wurde mit steigendem Osserman-Stadium immer häufiger eingenommen. Sie wurde erst ab Stadium IIA (4 %, n = 1) verabreicht und nahm bei weiter steigendem Osserman-Stadium (IIA n = 2, IIB n = 15, III n = 4) bis in Stadium IV mit 20 % (n = 2) weiter zu (Abbildung 16).

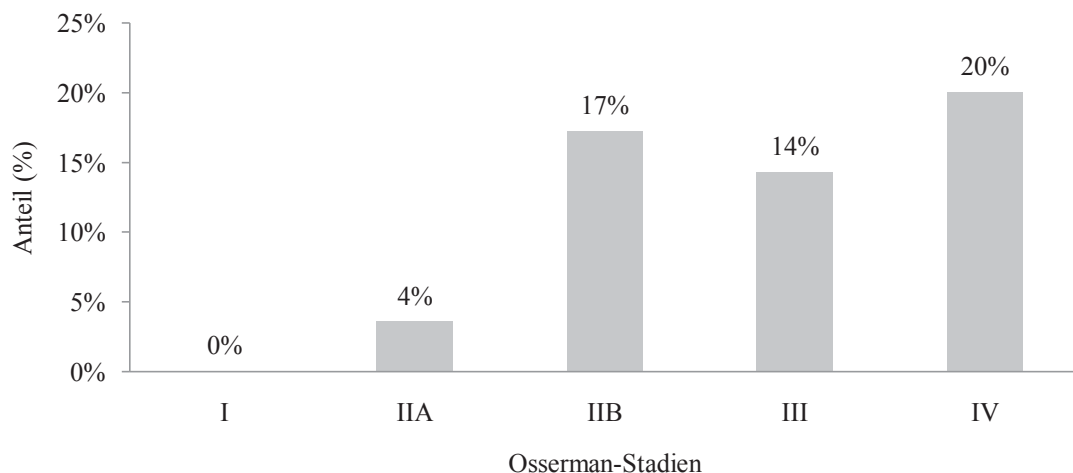


Abb. 16: Pyridostigmin-Glukokortikosteroide-Azathioprin-Dreifachmedikation nach Osseman-Stadien. Dargestellt ist jeweils der prozentuale Anteil innerhalb eines Osseman-Stadiums (I = 104, IIA = 56, IIB = 87, III = 28, IV = 10).

4.3.3.1 Dreifachmedikation und Alter

Abbildung 17 illustriert die Verteilung der Dreifachmedikation auf die Altersgruppen. Die Dreifachmedikation Pyr-Steroide-Aza wurde tendenziell häufiger von ≥ 60 -Jährigen als von < 60 -Jährigen eingenommen.

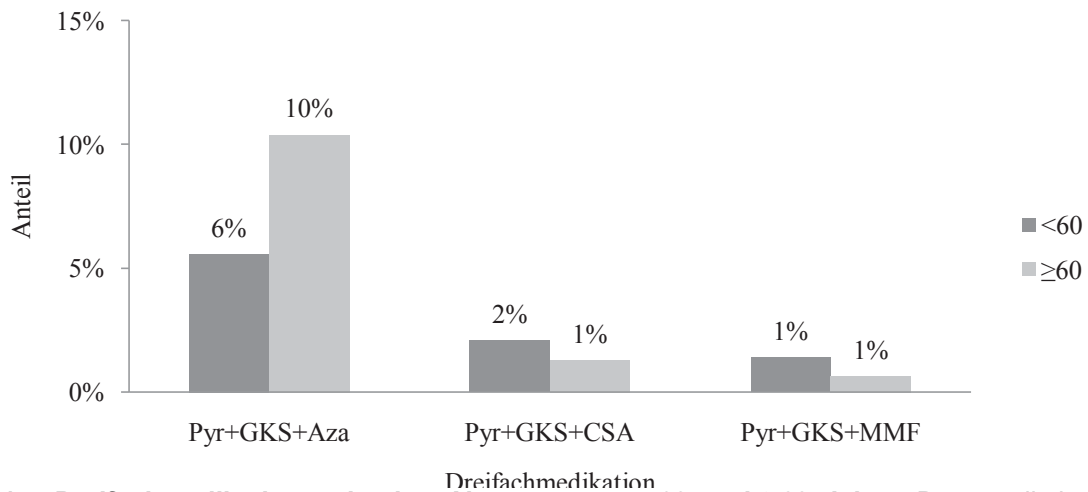


Abb. 17: Dreifachmedikationen in den Altersgruppen <60 und ≥60 Jahre. Dargestellt ist der prozentuale Anteil innerhalb der Altersgruppen. Pyr+GKS+Aza nahmen acht der <60- und 16 der ≥60 Jährigen, Pyr+GKS+CSA drei der <60-Jährigen und zwei der ≥60 Jährigen und Pyr+GKS+MMF zwei der <60-Jährigen und einer der ≥60 Jährigen ein (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil).

4.3.3.2 Dreifachmedikation und Geschlecht

Im Geschlechtervergleich wurde die Dreifachmedikation Pyr-GKS-Aza von Männern tendenziell häufiger als von Frauen eingenommen (12 %, n = 15 vs. 5 %, n = 9). Die Dreifachkombination Pyr-Steroid-CSA wurde durch 3 % (n = 5) der Frauen, aber von keinem Mann eingenommen. Andere Drei- und Vierfachmedikationen wurden nur je von ein bis zwei Patienten oder Patientinnen eingenommen (Abbildung 18).

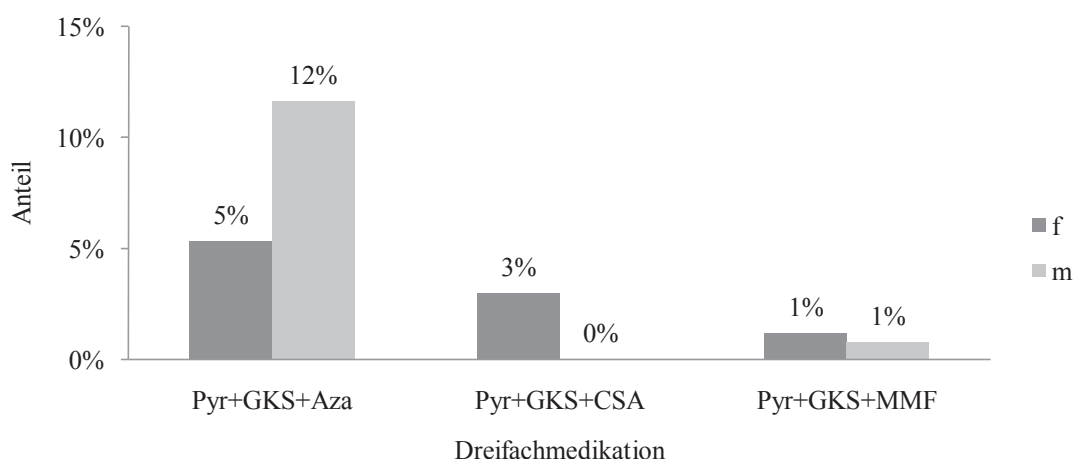


Abb. 18: Verteilung der Einnahme von Dreifachmedikationen im Vergleich von Frauen und Männern prozentual zu der Gesamtzahl innerhalb der jeweiligen Geschlechtergruppe. Pyr+GKS+Aza nahmen neun Frauen und 15 Männer ein, Pyr+GKS+CSA wurde fünf Frauen und keinem Mann verabreicht, Pyr+GKS+MMF nahmen zwei Frauen und ein Mann ein (Pyr = Pyridostigminbromid, GKS = Glukokortikosteroide, Aza = Azathioprin, CSA = Ciclosporin, MMF = Mycophenolat-Mofetil).

4.3.4 Thymektomie

Im gesamten Kollektiv war für 61 Patienten die Durchführung einer Thymektomie dokumentiert. Bei 44 Patienten fehlte allerdings die Angabe zur Thymektomie. In der Analyse nach Geschlecht zeigte sich, dass mehr Frauen als Männer thymektomiert wurden. In der Betrachtung nach Alter zeigte sich ein Überwiegen der Thymektomie bei Patienten <60 Jahre (Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl bzw. Anteil der thymektomierten Patienten nach Geschlecht und Alter bei Erstvorstellung.

	Frauen	Männer	<60 Jahre	≥60 Jahre
Thymektomie	51 (30 %)	10 (8 %)	50 (35 %)	11 (7 %)
Gesamtanzahl	169	129	144	154

In der kombinierten Betrachtung beider Variablen bestätigte sich ein Überwiegen der Thymektomie bei jüngeren und weiblichen Patienten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Altersgruppenverteilung bei thymektomierten Frauen und Männern bei Erstvorstellung.

	Frauen	Männer
<60 Jahre	41 (80 %)	9 (90 %)
≥60 Jahre	10 (20 %)	1 (10 %)
Gesamtanzahl der thymektomierten Patienten	51	10

4.4 Therapieergebnis

4.4.1 Überblick

Im Weiteren wurde das Therapieergebnis analysiert, das mit der jeweiligen Behandlung im Beobachtungszeitraum erreicht wurde. Hierbei wurden diejenigen

Patienten betrachtet, die sich im Beobachtungszeitraum mehr als einmal vorgestellt hatten ($n = 203$). Von ihnen erlangten insgesamt 57 % ($n = 115$) ein gutes Therapieergebnis.

4.4.2 Dauer von der Erstdiagnose bis zum ersten guten Therapieergebnis

In Abbildung 19 wird die Dauer von der Erstdiagnose bis zum ersten guten Therapieergebnis bei Patienten mit Erstdiagnosestellung im Untersuchungszeitraum dargestellt ($n = 44$). Da bei Erkrankungsverläufen über 2 Jahre hinaus die Patientenzahlen pro Gruppe zu gering wurden, beschränkte sich die Analyse auf Patienten, die ein gutes Therapieergebnis innerhalb von 2 Jahren nach Erstvorstellung erreichten ($n = 30$). Die Mehrzahl der Patienten mit gutem Therapieergebnis erreichte dieses innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose (41 %, $n = 18$).

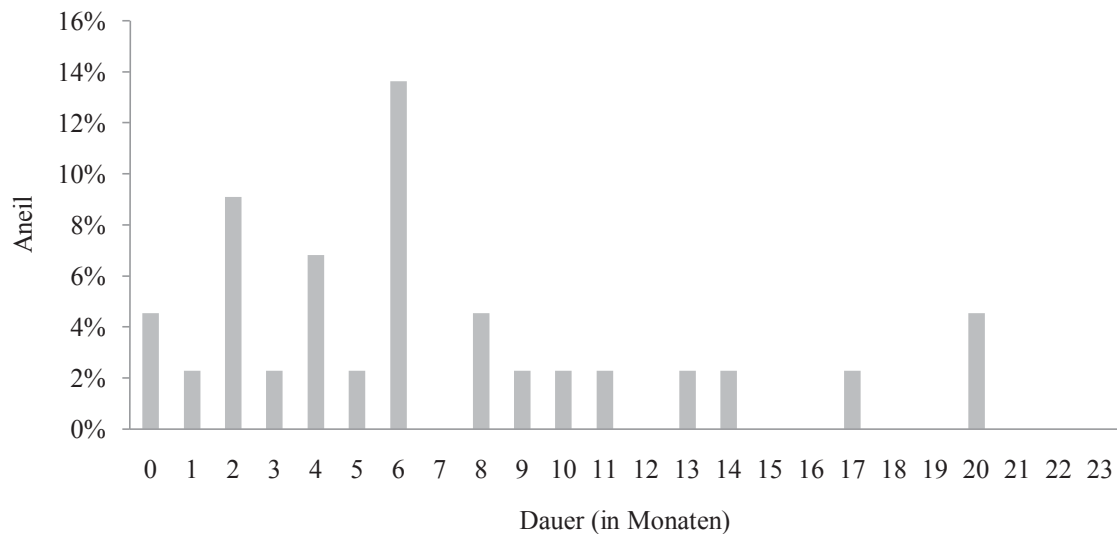


Abb. 19: Monate zwischen Erstdiagnose und gutem Therapieergebnis. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Gesamtzahl der Patienten mit gutem Therapieergebnis.

4.4.3 Gutes Therapieergebnis, Alter und Geschlecht

Bezogen auf die jeweilige Altersgruppe erreichten 55 % der <60-Jährigen (n = 47) und 58 % der ≥60-Jährigen (n = 68) am Tag der letzten Vorstellung ein gutes Therapieergebnis (Tabelle 11).

Tabelle 11: Gutes Therapieergebnis in den Altersgruppen <60 und ≥60 Jahre prozentual zur Gesamtanzahl der Patienten der jeweiligen Altersgruppe.

	Gutes Therapieergebnis	Gesamtanzahl bei letzter Vorstellung
Alle Patienten bei letzter Vorstellung	115 (57 %)	203
Patienten <60 Jahre	47 (55 %)	86
Patienten ≥60 Jahre	68 (58 %)	117

Bezogen auf die jeweilige Geschlechtsgruppe erreichten 54 % (n = 63) der Frauen und 60 % (n = 52) der Männer ein gutes Therapieergebnis (Tabelle 12).

Tabelle 12: Gutes Therapieergebnis in den Geschlechtergruppen prozentual zur Gesamtanzahl der Patienten der jeweiligen Geschlechtergruppe.

	Gutes Therapieergebnis	Gesamtanzahl bei letzter Vorstellung
Alle Patienten bei letzter Vorstellung	115 (57 %)	203
Frauen	63 (54 %)	116
Männer	52 (60 %)	87

Insgesamt ergaben sich also keine alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede für das Erreichen eines guten Therapieergebnisses im Beobachtungszeitraum.

5 Diskussion

5.1 Alter und Geschlechterverteilung

Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Myasthenia gravis hinsichtlich immunologischer Befunde und der alters- und geschlechtsabhängigen Krankheitsmanifestation ein heterogenes Krankheitsbild darstellt (23, 25, 35). Unterschieden werden bei den Patienten mit nicht-Thymom-assoziiierter Myasthenie solche mit frühem Erkrankungsbeginn, sog. *early-onset*-Myasthenie, von Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn, sog. *late-onset*-Myasthenie. Interessanterweise finden sich für diese beiden Hauptentitäten der *early*- bzw. *late-onset*-Myasthenie immunologische Unterschiede, die sich in unterschiedlichen HLA-Assoziationen (Human Leukocyte Antigen; HLA) und unterschiedlichen serologischen Befunden niederschlagen. So ist die frühmanifeste Myasthenie mit HLA-A1, HLA-B8 und/oder DRw3, die spätmanifeste Myasthenie mit HLA-A3, B7 und/oder DRw2, DQA und DQB assoziiert. Des Weiteren können Titin-Autoantikörper (25, 34, 88-92) und Anti-Ryanodinrezeptor-Autoantikörper (24) bei spätmanifesten, nicht aber bei frühmanifesten Myasthenie (92, 93) nachgewiesen werden.

Unterschiedliche Studien wiesen ein Überwiegen von Frauen bei Autoimmunerkrankungen nach. Beeson und McCarthy geben einen Frauenanteil von 75 % bei der Myasthenia gravis an (78, 94). Außerdem konnten verschiedene Studien eine Beeinflussung des Immunsystems durch Geschlechtshormone nachweisen, die noch nicht vollständig verstanden ist (95-110).

Dadurch entwickelte sich ein zunehmendes Interesse an alters- und auch geschlechtsspezifischen Unterschieden der Myasthenia gravis. Frage der vorliegenden Arbeit war deshalb, ob sich die postulierten Unterschiede der Immunpathogenese in alters- und geschlechtsabhängigen Unterschieden hinsichtlich Erkrankungsschwere, Therapieformen und Therapieergebnis niederschlagen.

Korrespondierend zu den Befunden der Literatur litten in unserem Patientenkollektiv insgesamt mehr Frauen als Männer an Myasthenia gravis (28, 54, 80-85). Außerdem wurde eine sich verändernde Altersverteilung beider Geschlechter festgestellt, die zwei Altersgipfel zeigte. Der erste Gipfel befand sich in der vierten Altersdekade, der zweite in der siebten Dekade. Hierbei erkrankten tendenziell bis

zum Ende der 6. Dekade überwiegend Frauen, ab der 7. Dekade hingegen überwiegend Männer. Somit konnte die bimodale Alters- und Geschlechtsverteilung, wie sie auch in der Literatur beschrieben wurde (28, 87, 111), ebenfalls für das analysierte Kollektiv gezeigt werden. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Inzidenz bzw. Prävalenz wurde in der Vergangenheit in verschiedenen Ländern Europas bereits beleuchtet. Hierbei wurden die Veränderungen in Verhältnissen angegeben und entweder als ein- oder zweigipflige Verteilung festgestellt. Somnier et al. beschrieben korrespondierend zu den eigenen Ergebnissen eine bimodale Verteilung der Inzidenz beider Geschlechter, allerdings abweichend zur vorliegenden Analyse für Frauen zwischen 20 und 24 Jahren sowie 70 und 74 Jahren sowie für Männer zwischen 30 und 34 Jahren sowie 70 und 74 Jahren (28). Ebenfalls übereinstimmend zu den eigenen Ergebnissen ist die von Lavrnić et al., Grob et al., Phillips und Torner sowie Schneider-Gold beschriebene Prädominanz der Frauen in jüngerem Alter, von Männern hingegen in älteren Jahren (6, 81, 112). Lavrnić et al. und Robertson et al. beschrieben hingegen nur eine bimodale Verteilung bei Frauen, jedoch eine unimodale Verteilung bei Männern (9, 81). Zivadinov et al. berichteten wiederum von einer zweigipfligen Verteilung der Inzidenz bei Männern zwischen 50 und 59 Jahren sowie 60 und 69 Jahren und einer eingipfligen Verteilung bei Frauen ≥ 70 Jahren (84). In der Literatur gibt es somit bezüglich der Geschlechterverteilung über die Altersdekaden hinweg keine einheitliche Meinung (9, 27, 28, 80, 81, 84, 85).

In der Literatur wurde die Altersgrenze zwischen Früh- und Spätmanifestation zu unterschiedlichen Zeitpunkten gesetzt (8, 25, 27, 28, 37, 113). Compston et al. stellten die Grenze bei 40 Jahren fest (25). Somnier et al. setzten die Altersgrenze bei 40 Jahren als auch bei 50 Jahren (28). Aarli sowie Beekman et al. zogen die Grenze zwischen Früh- zu Spätmanifestation bei 50 Jahren (27, 113). In der vorliegenden Studie befanden sich in diesen Altersgruppen <60 Jahre und ≥ 60 Jahre etwa gleich viele Patienten. Abweichend zu den eigenen Ergebnissen überwogen bei Zimprich & Assem-Hilger und Vincent et al., die die gleiche Altersgrenze setzten, die Patienten mit später Manifestation (8, 37). Die in dieser Arbeit verwendete Einteilung in zwei Altersgruppen <60 Jahre bzw. ≥ 60 Jahre steht im Einklang mit der bereits von Schon et al. verwendeten Klassifikation (114). Die niedrige Fallzahl von 22 Patienten und damit noch kleineren Subgruppen von 3 bis 9 Patienten in Schons Arbeit macht Vergleiche jedoch nur sehr eingeschränkt möglich.

5.2 Manifestationsformen in Relation zu Alter und Geschlecht

Insgesamt machte die generalisierte Manifestationsform im untersuchten Kollektiv etwa zwei Drittel, die okuläre Form etwa ein Drittel aus. In der Gruppe der generalisierten Myasthenie stellten die Stadien IIA und IIB den größten Anteil dar. In der Literatur finden sich für das Verhältnis okulärer zu generalisierter Manifestation uneinheitliche Angaben von 1:4 (6, 9) bis 1:9 (8). Die Vergleichbarkeit dieser Arbeiten untereinander und mit der hier durchgeführten Analyse wird dadurch eingeschränkt, dass viele Autoren in der Literatur die Klassifikation der Erkrankung nicht anhand der geläufigen Osserman-Klassifikation, sondern anhand deskriptiver Begriffe zur Beschreibung der Erkrankungsausprägung verwendeten. Osterhuis definierte die Gruppen „ocular“ sowie „mild“, „moderate“ und „severe with rapid or late progression“, Donaldson et al. „ocular“, „moderate“, „severe“, Mantegazza et al. verwendenden Begriff „generalized“ im Sinne einer Schwäche, die nur auf die Extremitätenmuskulatur beschränkt ist, und grenzte „ocular“ sowie „bulbar“ und „respiratory“ ab (83, 115, 116) (Tabelle 13). Bei anderen Arbeiten erfolgte keine Analyse alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede der Manifestationsformen.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der unterschiedlichen Einteilungen der Schweregrade der Myasthenia gravis der epidemiologischen Arbeiten von Oosterhuis, Donaldson et al., Mantegazza et al. und Ööpik et al. (82, 83, 115, 116). Bei den Studien wurden deskriptive Begriffe zur Beschreibung der Erkrankungsschwere statt der Osserman-Klassifikation verwendet.

Oosterhuis (1989)	Donaldson et al. (1990)	Mantegazza et al. (2003)	Ööpik et al. (2003)
<i>Ocular</i>	<i>Ocular</i>	<i>Ocular</i>	<i>Weakness of ocular muscles</i>
<i>Mild</i>	<i>Mild generalized</i>	<i>Generalized</i>	<i>Weakness of girdle and extremity</i>
<i>Moderate</i>	<i>Moderate generalized</i>		
<i>Severe with rapid progression</i>	<i>Severe</i>	<i>Bulbar</i>	<i>Weakness of bulbar muscles</i>
<i>Severe with late progression</i>			<i>Generalized weakness</i>
		<i>Respiratory symptoms</i>	<i>Difficulties in breathing</i>

Im Altersgruppenvergleich kam in dem hier untersuchten Kollektiv die generalisierte Myasthenie in beiden Altersgruppen doppelt so häufig wie die okuläre Form vor. Abweichend hierzu schrieben Grob et al., dass ab dem 50. Lebensjahr die okuläre Myasthenie überwiegt (6). Zu wiederum anderen Ergebnissen kamen Aarli et al., Wiendl sowie Donaldson et al. bezüglich der klinischen Unterschiede: Aarli et al. und Wiendl schlussfolgerten, dass sich die *early-onset*- von der *late-onset*-Myasthenie klinisch nicht voneinander unterscheiden (5, 87), aber die *late-onset*-Myasthenie einen schwereren Verlauf zu nehmen scheint (87). Auch Donaldson et al. konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Symptomausprägung nachweisen, stellten jedoch ein Überwiegen bulbärer Symptome sowie ein seltenes Vorkommen okulärer Beschwerden bei Älteren fest (116).

Insgesamt lassen sich jedoch nur wenige Studien finden, die die Früh- und Spätmanifestation der Manifestationsschwere gegenüberstellten (114, 116). Die Tabelle 14 soll einen Überblick zu den Ergebnissen der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen schaffen. Insgesamt scheint sich die vorliegende Arbeit in die Reihe anderer Studien einzureihen, bei denen es bezüglich altersspezifischer Unterschiede keine einheitlichen Ergebnisse gibt.

Tabelle 14: Gegenüberstellung von früh- und spätmanifesten Myasthenie-Patienten nach Erkrankungsschwere. Die Patienten wurden bei Donaldson et al. nach Krankheitsausprägung (okulär, *mild generalized*, *moderate generalized*, *severe*), bei Schon et al. und eignen Arbeit nach Manifestationsform (okulär, generalisiert) dargestellt (114, 116).

Donaldson et al. (1990)					Schon et al. (1996)	Eigene Daten
	<50 Jahre		≥50 Jahre		<60 Jahre >60 Jahre	<60 Jahre >60 Jahre
	<i>Initial symptoms</i>	<i>Worst symptoms</i>	<i>Initial symptoms</i>	<i>Worst symptoms</i>		
Okulär	47 (43%)	10 (9%)	18 (33%)	6 (11%)	6 3	47 57 (33%) (37%)
<i>Mild generalized</i>	27 (24%)	23 (21%)	14 (25%)	11 (20%)		
<i>Moderate generalized</i>	33 (30%)	57 (52%)	21 (38%)	18 (33%)		
<i>Severe</i>	3 (83%)	20 (18%)	2 (4%)	20 (36%)		
Generalisiert	63	100	37	49	3 10	97 97 (67%) (63%)

Im Geschlechtervergleich fand sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein Überwiegen der generalisierten Myasthenie. Dies stimmt mit den Daten der Studie von Grob et al., Lavrnić et al Robertson et al. und Somnier et al. überein, die in der unten stehenden Tabelle 15 im Vergleich zur eigenen Arbeit dargestellt werden (6, 9, 28, 81). Altersabhängige Unterschiede zwischen den Osserman-Stadien wurden in der Literatur nicht beschrieben (9, 80, 81, 85).

Zusammenfassend konnte somit keine alters- und geschlechtsabhängige Beeinflussung der Erkrankungsschwere, d.h. dem Ausmaß der Symptomausprägung gezeigt werden.

Tabelle 15: Osseman-Stadienverteilung bzw. Manifestationsformen in den epidemiologischen Studien von Grob. et al. (2008), Hokkanen (1969), Lavrnić et al. (1999), Robertson et al. (1998) und Somnier et al. (1991) (6, 9, 28, 80, 81) und in der vorliegenden Arbeit.

Osseman-Stadien	Grob et al. (2008)		Hokkanen (1969)		Lavrnić et al. (1999)		Robertson et al. (1998)		Somnier et al. (1991)				Eigene Arbeit***		
	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	gesamt
Geschlecht	(n=763)	(n=535)	(n=88)	(n=32)	(n=71)	(n=53)	(n=124)		(n=107)	(n=75)	(n=182)	(n=177)			
I	110	136	9	4	10	13	12	14	10%	15%	12%	10%	48	56	104
(Okulär)	(14,4%)	(25,4%)		(10,8%)			(18%)	(42%)					(28%)	(43%)	(35%)
IIA	-	-	23	11	28	15	12	5	16%	20%	18%	17%	-	-	56
				(28,3%)			(18%)	(15%)							(19%)
IIIB	-	-	47	15	31	23	24	6	39%	27%	34%	39%	-	-	87
				(51,7%)			(36%)	(18%)							(29%)
III	-	-	2	0	2	2	6	5	11%	23%	16%	10%	-	-	28
				2**			(9%)	(15%)							(9%)
IV	-	-	3	1	0	0	13	3	23%	16%	20%	25%	-	-	10
				4**			(19%)	(9%)							(3%)
Generalisiert	653	399	75	27	61	40	55	19	-	-	-	-	121	73	194
	(85,6%)	(74,6%)											(72%)	(57%)	(65%)

*Fehlende Angabe bezüglich des Zeitpunktes der Erhebung; ** Osseman III und IV zusammen machen 5% aus; ***Als nicht exakt zuzuordnende Patienten zu Osseman IIA oder IIB; Osseman II = 13 (4%).

5.3 Therapiestrategien

5.3.1 Monotherapien im Altersgruppenvergleich

Im Weiteren wurde untersucht, inwieweit alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede im Verlauf unter den unterschiedlichen Therapieformen bestehen. Im Vergleich der Altersgruppen <60 und ≥ 60 Jahre wurde eine Pyr-Monotherapie annähernd gleich häufig verwendet (28 % der <60 -Jährigen und 21% der ≥ 60 -Jährigen). Weitere 26 % der <60 Jährigen und 27 % der Altersgruppe ≥ 60 Jahre benötigten keine Medikamente. Das Ergebnis spricht dafür, dass die Erkrankung sowohl bei der *early-onset*- als auch bei *late-onset*-Myasthenie bei der Hälfte der Patienten gut einzustellen ist, da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Altersgruppen allein mit einer symptomatischen Behandlung mit einer Pyr-Monotherapie oder sogar ohne ein Medikament auskamen.

Die bereits genannten epidemiologischen Studien analysierten uneinheitlich verschiedene Therapiestrategien. Selten fand hierbei ein Altersgruppenvergleich statt (116). In der Arbeit von Donaldson et al. findet man als eine der wenigen Studien Angaben zur Häufigkeit der Medikation „ever“, also unabhängig von der Kombination, sowie zum Zeitpunkt „now“ im Altersgruppenvergleich bei <50 - und ≥ 50 -Jährigen. <50 -Jährige nahmen häufiger als ≥ 50 -Jährige Pyr, GKS und Aza ein, unabhängig von der Medikamentenkombination (<50 Jahre: Pyr 94%, n = 103; GKS 22%, n = 91; Aza 22%, n = 24; ≥ 50 Jahre: Pyr 95%, n = 52; GKS 85%, n = 47; Aza 29%, n = 16). Sie stellten jedoch keine signifikanten Altersunterschiede fest. Donaldson et al. zogen im Gegensatz zu unserer Arbeit die Altersgrenze bei 50 Jahren (116). Deshalb können diese Ergebnisse nur näherungsweise mit denen der eigenen Analyse verglichen werden. Die Tabelle 16 verdeutlicht die uneinheitlichen Analysen der Therapieformen in den epidemiologischen Studien.

5.3.2 Zwei- und Dreifachmedikation im Altersgruppenvergleich

In der eigenen Analyse der verwendeten Therapieformen im Altersgruppenvergleich war auffällig, dass die Zweifachkombination von Pyr und Steroiden in der Gruppe der <60 -Jährigen fast viermal häufiger als bei den ≥ 60 -jährigen Patienten eingenommen

wurde. Außerdem zeigte die Analyse des Alterseinflusses auf die Entscheidungshäufigkeit zur Thymektomie im untersuchten Kollektiv ein Überwiegen von weiblichen Patienten <60 Jahren unter den thymektomierten Patienten. Diese Befunde stehen zum einen im Einklang mit dem Überwiegen des weiblichen Geschlechts in der Gruppe der *early-onset*-Myasthenie (87, 111), zum anderen mit den aktuellen Therapieleitlinien, in denen die Thymektomie vorrangig für Patienten zwischen 15 bis 50 Jahren und frühzeitig nach Diagnosestellung empfohlen wird (5, 71, 117). Im klinischen Alltag wird bei jüngeren Patienten häufiger zunächst eine Thymektomie unter alleiniger Steroidtherapie oder nach Stufenschema vorgehend unter Steroiden in Kombination mit Pyr angestrebt (40, 52, 54), während bei älteren Patienten keine Thymektomie erfolgt und eher Kombinationstherapien mit Aza verordnet werden (111). Außerdem korrespondiert der Befund zum gehäuften Vorkommen der follikulären Thymushyperplasie in der Patientengruppe junger Frauen, während bei älteren, tendenziell häufiger männlichen Patienten eine Thymusatrophie beschrieben wurde (118, 119). Evoli et al. berichteten im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen von einer bevorzugten Verwendung der Pyr-Aza-Kombination bei älteren Patienten mit Myasthenie (111), die in der hiesigen Arbeit nicht nachvollzogen werden konnte. Auch alle anderen Medikamentenkombinationen zeigten keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen, also der *early-onset*- und *late-onset*-Myasthenie-Patienten, die aufgrund der Heterogenität der Myasthenia gravis mit ihren genetischen und immunologischen Unterschieden zunächst vermutet wurde.

5.3.3 Medikation im Geschlechtervergleich

Es wurde außerdem die Häufigkeit der verwendeten Mono-, Zwei- und Dreifachtherapien im Geschlechtervergleich betrachtet. Bei der Auswertung fand sich kein signifikantes Überwiegen einer Medikationsform. Insgesamt sind in der Literatur Daten zu dieser Analyse rar (6, 9, 27, 28, 80-85, 114-116). Donaldson et al. berichtete übereinstimmend zu den eigenen Ergebnissen, es bestünden bei der verwendeten Medikation keine signifikanten Geschlechterunterschiede, ohne jedoch genauere Angaben zu machen (116). Wöhrle beschäftigte sich in seiner Dissertation von 2000 mit unterschiedlichen Medikationen im Geschlechtervergleich und fand dabei im Kontrast zu den Befunden der vorliegenden Arbeit signifikante

Geschlechterunterschiede (3): Frauen (354 von 841) kamen im Vergleich zu Männern (163 von 521) häufiger ohne oder mit nur einer rein symptomatischen Medikation aus. Währenddessen benötigten signifikant mehr Männer (358 von 521) im Gegensatz zu Frauen (487 von 841) Immunsuppressiva. Außerdem benötigten 10,6 % der Frauen gegenüber 6,3 % der Männer keine Medikamente, 31,5 % der Frauen sowie 25 % der Männer eine rein symptomatische Behandlung, 57,9 % der Frauen und 68,7 % der Männer wiederum ein Immunsuppressivum allein oder in Kombination mit einem symptomatisch wirkenden Medikament (3). Insgesamt fehlen jedoch Studien zu der Verteilung von Frauen und Männern bezüglich Therapie und Therapieergebnis (85), die weiteren Aufschluss zu geschlechtsspezifischen Behandlungsstrategien geben.

5.3.4 Medikation und Manifestationsformen

Bei der Betrachtung der Erkrankungsschwere und der Therapieformen nahmen in der vorliegenden Arbeit signifikant mehr Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis ($n = 24$) als mit der okulären Form ($n = 0$) die am häufigsten verwendete Dreifachmedikation Pyr-Steroid-Aza ein. Mit steigendem Osserman-Stadium stieg der Anteil an Patienten, die diese Dreifachmedikation einnahmen. Dieses Ergebnis entspricht der Erwartung, dass bei einer schweren Verlaufsform der Myasthenie die häufigste Dreifachmedikation nach Stufenschema (40) verwendet wird. Damit stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Analyse mit den Ergebnissen von Evoli et al. weitgehend überein (111).

Tabelle 16: Untersuchte Therapiestrategien in den epidemiologischen Studien von Beekman et al (1996), Donaldson et al. (1990), Mantegazza et al. (2003), Tola et al. (1989) und Zivadinov et al. (1998) (27, 83-85). Donaldson und Beekman führten eine Analyse der Altersgruppen der <50-Jährigen und ≥50-Jährigen durch.

	Beekman et al. (1997)	Donaldson et al. (1990)	Mantegazza et al. (2003)	Robertson et al. (1998)	Tola et al. (1989)	Zivadinov et al. (1998)				
	Während des gesamten Verlaufs	End of follow up	„ever“	<50	≥50	Zeitpunkt der Erhebung unklar	Time at last review	Im Mittel von 4,9 Jahren	Prävalenz -tag	Während gesamter Untersuchungs- periode
AChEI*/ Pyr	99%	55%	155 (94%)	103 (94%)	52 (95%)	28,8%	64/100	-	87%	40 (97,7%)
GKS	49%	22%	138 (84%)	91 (83%)	47 (85%)	66,9%	-	57/100	-	23 (56,1%)
Aza	28%	19%	40 (24%)	24 (22%)	16 (29%)	4,6%	-	17/100	-	5 (12,2%)
CSA	4%	1%	-	-	-	2,7%	41/100	-	-	-
Immun- suppressiva allgemein	51%	34%	-	-	-	-	-	58/100	18%	28 (68,3%)
Thymektomie	56%	<50 10 (20%)	-	-	-	481 (63,7%)	35/100	-	-	9 (21,9%)
Plasmapherese	5% der Patienten in einer Krise	8 (42%)	23%	-	-	-	-	3/100	10%	10 (24,4%) in den letzten Studienjahren
9% der Patienten in schweren Fällen	-	-	1	-	-	1,8%	-	-	-	-
Cycloph.	-	-	-	-	-	32%	-	-	-	-
GKS+Aza	-	-	-	-	-	-	-	-	31%	-
Pyr+GKS	-	-	-	-	-	756	100	-	39	41
Gesamtkollektiv	100	100	-	165	-	-	-	-	-	-

*AChEI = Acetylcholinesteraseinhibitoren, Cycloph. = Cyclophosphamid

5.4 Therapieergebnis

Zur Beschreibung des Therapieergebnisses wurden in der Literatur deskriptive Begriffe wie „*Remission*“, „*Improved*“ und „*Much Improved*“ u.a. verwendet (6, 27, 81, 83, 111, 115, 116) (siehe Tabelle 17). Diese Begriffe waren durch die Autoren der verschiedenen Arbeiten nicht einheitlich gewählt, so dass sie sowohl untereinander und mit der eigenen Arbeit nur sehr eingeschränkt vergleichbar sind.

In der vorliegenden Arbeit erreichten die Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes signifikant häufiger ein gutes als ein schlechtes Therapieergebnis. Abweichend zu den eigenen Ergebnissen erreichten in der den Studien anderer Autoren weniger Patienten ein gutes Therapieergebnis: In der Studie von Robertson et al. (1998) waren 45 von 100 Patienten bei letzter Untersuchung asymptomatisch (9). Beekman et al. (1997) berichteten von 28 % Patienten mit Remission und 15 % der Patienten mit pharmakologischer Remission, die man zusammenfassend und korrespondierend zur eigenen Definition als Patienten mit gutem Therapieergebnis bezeichnen kann (27). Grob et al. (1987) und Lavrinć et al. (1999) beschrieben von noch niedrigeren Anteilen von Patienten mit gutem *Outcome*: Bei der Arbeit von Lavrinć et al. wurden 16,1 % der Patienten mit einer Remission festgestellt (81), in der Arbeit von Grob et al. erreichten nur 12 % eine Remission (120). Die Tabelle 17 verdeutlicht die Einteilungen der Autoren im Vergleich zur eigenen Arbeit.

Tabelle 17: Einteilung des Therapieergebnisses unterschiedlicher Autoren (6, 27, 81, 111, 116) im Vergleich zur vorliegenden Arbeit. Zur Beschreibung des Therapieergebnisses wurden abweichend zur eigenen Arbeit unterschiedliche deskriptive Begriffe verwendet.

Beekman et al. (1997)	Donaldson et al. (1990)	Evoli et al. (2000)	Grob et al. (2008)	Lavrić et al. (1999)	Eigene Arbeit	
<i>Remission</i>	<i>Complete Remission</i>	<i>Remission</i>	<i>Remission</i>	<i>Remission</i>	<i>Komplette Remission</i>	Gutes Therapieergebnis
	<i>Asymptomatic on medication</i>	<i>Pharmacological Remission</i>			<i>MM</i>	
<i>Much Improved</i>		<i>Marked Improvement</i>	<i>Improved</i>	<i>Improvement</i>	<i>Inkomplette Remission</i>	Schlechtes Therapieergebnis
<i>Improved</i>		<i>Mild Improvement</i>			<i>Progression</i>	
<i>Unchanged</i>		<i>No change</i>	<i>Unchanged</i>	<i>No change</i>		
		<i>Death due to MG</i>	<i>Died</i>	<i>Lethal Outcome</i>		

Im Gegensatz zu den genannten Studien handelte es sich bei der vorliegenden Arbeit nicht um eine epidemiologische Studie. Außerdem wurde retrospektiv auf ein Kollektiv von Patienten eines Myasthenie-Zentrums zurückgegriffen, bei denen in den meisten Fällen eine Myasthenia gravis bereits gesichert war. Dadurch ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Patienten im Rahmen einer guten Versorgungsstruktur in einen Behandlungsplan eingebunden waren. So ließe sich die hohe Anzahl an guten Therapieergebnissen erklären, die in anderen Arbeiten nicht festgestellt werden konnte (27, 81, 115, 116). Dafür spricht ebenfalls der in der eigenen Arbeit festgestellte hohe Anteil an Patienten, die mit einer rein symptomatischen Therapie mit Pyridostigmin und sogar ohne Medikation auskamen.

Bei der eigenen Analyse des Therapieergebnisses im Altersgruppen- und Geschlechtervergleich zeigte sich, dass sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten sowie bei Frauen und Männern im untersuchten Kollektiv etwa gleich häufig gute Therapieergebnisse auftraten.

Die Betrachtung des Therapieerfolgs bei der Behandlung der Myasthenia gravis erfolgte meist ohne die Darstellung der alters- und geschlechtsspezifischen Verteilungen (80, 81, 115). Zudem finden sich kontroverse Meinungen zu altersspezifischen Unterschieden des Therapieergebnisses.

Des Weiteren existieren uneinheitliche Meinungen bezüglich des Therapieergebnisses der *late-onset*-Myasthenie (5, 26, 86, 116). Die aktuellen

Leitlinien und Donaldson et al. kommen jedoch zum gleichen Ergebnis wie die eigene Arbeit (5, 116). Die aktuellen Leitlinien fassen zusammen, dass der klinische Verlauf bei *early-onset*- und *late-onset*-Myasthenie gleich ist (5). Donaldson et al. stellten das Therapieergebnis den zwei Altersgruppen <50 und ≥50 Jahre gegenüber und setzten damit die Altersgrenze nicht wie in unserer Arbeit bei 60 Jahren, so dass die Vergleichbarkeit begrenzt ist. Diese Autoren verwendeten jedoch die Begriffe „komplette Remission“ und „asymptomatischer Status unter Medikation“, die in etwa unserer Definition des guten Therapieergebnisses entsprechen. Wenn man diese beiden Patientengruppen zusammenfasst, erreichten bei der Studie von Donaldson et al. etwa die Hälfte der <50-Jährigen sowie der ≥50-Jährigen ein gutes Therapieergebnis und zeigten damit übereinstimmend zu der eigenen Arbeit keinen Altersunterschied. Jedoch fällt auf, dass Donaldson et al. in der gleichen Arbeit bei den ≥50-Jährigen von signifikant häufigeren Progressionen der Myasthenie zu schweren Krankheitsverläufen im Vergleich zu den <50-jährigen Patienten berichteten, was nicht stimmig zu seinen Ergebnissen ist (116). Abweichend zu der Meinung von Donaldson et al. äußerte Schumm, dass Patienten mit sog. „Altersmyasthenie“ eine gute Prognose haben (86). Sie lasse sich anscheinend durch die vorhandenen Therapien gut beeinflussen, so dass sich eine zufriedenstellende Stabilisierung erzielen lasse. Abweichend dazu nehme die *late-onset*-Myasthenie laut Aarli et al. jedoch insgesamt einen schwereren Verlauf (87). Die Ursache der schwerwiegenden Erkrankungsverläufe sehen Aarli und Saraux-Bonneton in zusätzlichen Begleiterkrankungen wie Hypertonus oder kardiologische oder pulmonologische Erkrankungen, die die Myasthenie verschlimmern (113, 121). Bei der Studie von Mantegazza et al. erreichten wiederum häufiger <40-Jährige als ≥40-Jährige eine Remission (83).

In der Literatur sind Daten zur Analyse des Therapieergebnisses im Geschlechtervergleich ebenfalls selten und ebenso kontrovers. Mantegazza stellte abweichend zur eigenen Arbeit beim Therapieergebnis einen Geschlechterunterschied fest. Sie berichteten von mehr Frauen als Männern in Remission (83). Donaldson et al. analysierten das Therapieergebnis mit beiden Parametern Alter und Geschlecht und berichtete von schwereren Verläufen bei ≥50-jähriger Männern als bei ≥50-jährigen Frauen und <50-jährigen Männern. Außerdem bestehe kein Unterschied zwischen jungen Männern und Frauen im Schweregrad des Beschwerdebildes der Myasthenie (116).

5.5 Grenzen der vorliegenden Analyse und Ausblick

Schwächen der vorliegenden Analyse ergeben sich aus der Tatsache, dass es sich um die retrospektive Analyse einer begrenzten Fallzahl aus einem Myasthenie-Zentrum handelte. Hierbei war nicht bei allen Patienten der Zeitpunkt der Erstmanifestation genau festzumachen, so dass die Zuordnung zu den Altersgruppen anhand des Alters zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vorgenommen wurde. Dennoch konnte die in der Literatur beschriebene bimodale Alters- und Geschlechterverteilung prinzipiell nachvollzogen werden, so dass das Patientenkollektiv grundsätzlich repräsentativ für die bei der Myasthenia gravis erhobenen epidemiologischen Befunde erscheint. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die untersuchten Patienten der Spezialambulanz durch niedergelassene Neurologen zugewiesen wurden, so dass hierbei eine Vorselektion bestimmter Patientengruppen möglich ist.

Angesichts des nichtprospektiven Studiendesigns basiert die vorliegende Auswertung auf Routinedaten aus Krankenakten. Dies bedingt eine gewisse Heterogenität und Unschärfe der verwendeten Evaluationsinstrumente und klinischen Klassifikationen der Krankheitsschwere und des Therapieergebnisses. Ähnliches ist auch für die ausgewerteten Ergebnisse der epidemiologischen Studien festzustellen, die ebenfalls durch methodische Heterogenität gekennzeichnet sind (27, 83-85, 116), die zum Vergleich mit der eigenen Arbeit herangezogen wurden. Dies könnte möglicherweise zu abweichenden Ergebnissen untereinander und zu der vorliegenden Arbeit geführt haben.

Die eigene Arbeit unterschied sich methodisch durch mehrere Aspekte von den zum Vergleich herangezogenen epidemiologischen Studien. Bei der Betrachtung der Größe der Patientenkollektive der epidemiologischen Studien (6, 9, 27, 28, 80-85, 115, 116) mit Bandbreiten von 39 bis 1976 Patienten (6, 85) kann das hier untersuchte Kollektiv mit 298 Patienten als ausreichend groß betrachtet werden. Jedoch stellten die durch die oben genannten epidemiologischen Studien untersuchten Patientenkollektive unterschiedliche Populationen von Myasthenie-Patienten der verschiedenen Länder (Niederlande, Finnland, Italien, England, u.a.) sowie Patienten aus verschiedenen Beobachtungszeiträumen von 5 Jahren bis zu 54 Jahren dar (27, 85).

Als Studiendesign wählten Oosterhuis (1989), Tola et al., Mantegazza et al. und Donaldson et al. ein rein prospektives (83, 85, 115, 116), Zivadinov et al.

korrespondierend zur eigenen Arbeit ein rein retrospektives Design (84). Die meisten Studien kombinierten beide Methoden und erstellten das Kollektiv durch eine retrospektive Datenerhebung aus Patientenakten von Kliniken und/oder niedergelassenen Ärzten unterschiedlicher Fachdisziplinen und untersuchten ergänzend prospektiv (9, 27, 28, 81).

In der eigenen Arbeit wurden die Erstvorstellung und die letzte Vorstellung im Untersuchungszeitraum zur Erhebung der Daten verwendet. Viele Studien verwendeten zur Erhebung der Daten abweichend zur eigenen Arbeit den Inzidenz- und/oder Prävalenztage (9, 28, 81, 82, 85, 115, 116). Robertson et al., Somnier et al., Lavrnić et al., Zivadinov et al. und Ööpik et al. gaben sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der Myasthenie-Erkrankten an, Oosterhuis und Tola et al. nur die Prävalenz (9, 28, 81, 82, 84, 85, 115) andere Studien verwendeten wiederum keine der beiden Erhebungsmethoden (6, 27, 83, 116).

Korrespondierend zur eigenen Arbeit untersuchten auch Donaldson et al., Robertson et al. und Beekman et al. Patienten bei der letzten Vorstellung (9, 27, 116). Bei Donaldson, Robertson und Beekman wurden am „*time of last visit*“ (116), „*time of last review*“ (9) bzw. am „*end of follow up*“ (27) die Verteilung der unterschiedlichen Therapieformen erhoben. Robertson und Beekman erhoben ebenfalls zu diesem Zeitpunkt das Therapieergebnis.

Die Betrachtung des Therapieansprechens musste sich des Weiteren auf den Verlauf innerhalb des Beobachtungszeitraumes beschränken. Es wurden jedoch auch solche Patienten in die Analyse einbezogen, deren Erkrankung sich bereits vor dem Analysezeitraum manifestierte und unterschiedlich lange behandelt wurde. Eine Beschränkung auf Patienten mit *de novo* diagnostizierter und behandelter Myasthenie war aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht möglich. Das Ergebnis spiegelt somit eher die Behandlungsrealität der in dem Beobachtungszeitraum betreuten Patienten wieder und zeigt hierfür hinsichtlich des Anteils von Patienten mit gutem Ergebnis keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern und den Altersgruppen. Bei allen Einschränkungen kann somit vorsichtig geschlossen werden, dass eine klinisch relevante Beeinflussung des Therapieergebnisses durch diese Faktoren im Versorgungsalltag wahrscheinlich nicht besteht.

Angeichts des zunehmenden Interesses an alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten in der Therapie von Autoimmunerkrankungen sollten Fragestellungen nach alters- und

geschlechtsspezifischen Unterschieden Gegenstand zukünftiger prospektiver Studien von größeren Patientenkollektiven über längere Zeiträume sein. Um eine Beeinflussung durch unterschiedlich lange Krankheitsverläufe und zuvor durchgeführte Therapien zu vermeiden, wären weiterhin Analysen von *de novo* diagnostizierten Patienten in multizentrischen Designs wünschenswert. Eine weitere offene Fragestellung bezieht sich auf die Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs durch bestehende Begleiterkrankungen insbesondere bei älteren Patienten.

6 Literaturverzeichnis

1. Schneider-Gold C, Melms A, Wiendl H, Hohlfeld R. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen: Kohlhammer; 2012.
2. Jander S, Hartung HP. Aktuelle Aspekte in der Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis. Aktuelle Neurologie. 2005;32:3-9.
3. Wöhrle G. Untersuchungen zu Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus: Technische Universität Darmstadt; 2000.
4. Toyka KV, Gold R, Hohlfeld R, Melms A, Wiendl H, Löscher W, et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Myasthenia gravis. Stuttgart: Thieme; 2008.
5. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. In: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, editor. Leitlinien in der Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. überarbeitete Auflage ed2015.
6. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-9.
7. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. Annals of the New York Academy of Sciences. 1981;377:652-69.
8. Zimprich F, Assem-Hilger E. Myasthenia gravis. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry. 2010;11(2):52-3.
9. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1998;65(4):492-6.
10. Grob D. Myasthenia gravis: current status of pathogenesis, clinical manifestations, and management. Journal of chronic diseases. 1958;8(4):536-66.

11. Grob D. Myasthenia gravis. A review of pathogenesis and treatment. Archives of internal medicine. 1961;108:615-38.
12. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. Journal of the American Medical Association. 1953;153(6):529-32.
13. Grob D, Harvey AM. Abnormalities in neuromuscular transmission, with special reference to myasthenia gravis. The American journal of medicine. 1953;15(5):695-709.
14. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. Lancet (London, England). 1953;1(6749):37-41.
15. Brunner NG, Namba T, Grob D. Corticosteroids in management of severe, generalized myasthenia gravis. Effectiveness and comparison with corticotropin therapy. Neurology. 1972;22(6):603-10.
16. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spitler LE. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. The New England journal of medicine. 1977;297(21):1134-40.
17. Grob D, Namba T. Corticotropin in generalized myasthenia gravis. Effect of short, intensive courses. Jama. 1966;198(7):703-7.
18. Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. European neurology. 1969;2(6):321-39.
19. Jander S. Immunosuppressive Therapie- Myasthenia gravis. Psychoneuro. 2007;35(5):190-4.
20. Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(2):203-7.
21. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology. 1997;48(5):1253-60.

22. Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. *Journal of neurology*. 1997;48(5):70-5.
23. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. In: Diener H-C, Weimar C, *Neurologie KLdGf*, editors. *Leitlinien in der Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme 2012.
24. Agius MA, Richman DP, Fairclough RH, Aarli J, Gilhus NE, Romi F. Three forms of immune myasthenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998:453-6.
25. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain : a journal of neurology*. 1980;103(3):579-601.
26. Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Archives of neurology*. 1999;56(1):25-7.
27. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *Journal of neurology*. 1997;244(2):112-8.
28. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Archives of neurology*. 1991;48(7):733-9.
29. Osserman KE, Kornfeld P, Cohen E, Genkins G, Mendelow H, Goldberg H, et al. Studies in myasthenia gravis; review of two hundred eighty-two cases at the Mount Sinai Hospital, New York City. *AMA archives of internal medicine*. 1958;102(1):72-81.
30. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1971;38(6):497-537.
31. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, 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(1):327-34.
32. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology*. 1983;33(10):1316-21.
 33. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Bowen J, Plested P, Tang T, et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998:324-35.
 34. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clinical and experimental immunology*. 1990;82(2):284-8.
 35. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9274):2122-8.
 36. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology*. 2003;61(12):1652-61.
 37. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(8):1105-8.
 38. Toyka KV, Heininger K. [Acetylcholine receptor antibodies in the diagnosis of myasthenia gravis. Study of 406 confirmed cases]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 1986;111(38):1435-9.
 39. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine*. 2001;7(3):365-8.
 40. Schneider-Gold C. Aktuelle Therapie der Myasthenia gravis und der autoimmunen Myositiden. *Aktuelle Neurologie*. 2009;36:266-9.

41. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. 2006;67(3):505-7.
42. Bau V, Hanisch F, Hain B, Zierz S. [Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2006;223(1):81-3.
43. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 2011;69(2):418-22.
44. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 2012;259(3):427-35.
45. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. 2014;82(22):1976-83.
46. Voltz RD, Albrich WC, Nagele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology*. 1997;49(5):1454-7.
47. Mygland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli JA, Gilhus NE. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Annals of neurology*. 1992;32(4):589-91.
48. Wolf SM, Rowland LP, Schotland DL, McKinney AS, Hoefer PF, Aranow H, Jr. Myasthenia as an autoimmune disease: clinical aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1966;135(1):517-35.
49. Schneider-Gold C, Hartung HP. [Myasthenia gravis: pathology, diagnosis and treatment]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2004;72(1):42-57.
50. Scheglmann K. Zusatzdiagnostik bei Myasthenieverdacht. *Psychoneuro*. 2007;33(5):195-7.
51. Sieb JP. Pyridostigmin: Die Basistherapie der Myasthenia gravis. *Psychoneuro*. 2007;33(5):183-6.

52. Schneider-Gold C, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. Deutsches Ärzteblatt. 2007;104(7):420-6.
53. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology. 1998;50(6):1778-83.
54. Gold R, Schneider-Gold C, Toyka KV. Fortschritte in der Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Aktuelle Neurologie. 2008;35:195-203
55. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Annals of the New York Academy of Sciences. 1993;681:539-51.
56. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. The New England journal of medicine. 1987;316(12):719-24.
57. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. Neurology. 2001;56(1):97-9.
58. Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. Muscle Nerve. 2006;34(3):284-91.
59. Hanisch F, Wendt M, Zierz S. Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis--a long-term prospective open-label study. European journal of medical research. 2009;14(8):364-6.
60. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology. 2008;71(6):400-6.
61. Group MS. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. Neurology. 2008;71(6):394-9.

62. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve*. 2010;41(5):593-8.
63. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):475-90.
64. Gladstone DE, Brannagan TH, 3rd, Schwartzman RJ, Prestrud AA, Brodsky I. High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(5):789-91.
65. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC neurology*. 2011;11:97.
66. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Practical neurology*. 2007;7(6):405-11.
67. Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology*. 2000;55(7):1062-3.
68. Baek WS, Bashey A, Sheean GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(7):771.
69. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Annals of neurology*. 1997;41(6):789-96.
70. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:Cd002277.
71. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(1):7-15.

72. Hohlfeld R, Goebels N, Engel AG. Cellular mechanisms in inflammatory myopathies. *Bailliere's clinical neurology*. 1993;2(3):617-35.
73. Giraud M, Taubert R, Vandiedonck C, Ke X, Levi-Strauss M, Pagani F, et al. An IRF8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus. *Nature*. 2007;448(7156):934-7.
74. Hohlfeld R, Toyka KV, Tzartos SJ, Carson W, Conti-Tronconi BM. Human T-helper lymphocytes in myasthenia gravis recognize the nicotinic receptor alpha subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(15):5379-83.
75. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science (New York, NY)*. 1975;190(4212):397-9.
76. Toyka KV, Becker T, Fateh-Moghadam A, Besinger UA, Brehm G, Neumeier D, et al. [The significance of determining antibodies to acetylcholine receptor in myasthenia gravis (author's transl)]. *Klinische Wochenschrift*. 1979;57(18):937-42.
77. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *The Lancet Neurology*. 2003;2(2):99-106.
78. McCarthy M. The "gender gap" in autoimmune disease. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9235):1088.
79. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The role of gender and organ specific autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(6-7):A377-85.
80. Hokkanen E. Epidemiology of myasthenia gravis in Finland. *Journal of the neurological sciences*. 1969;9(3):463-78.
81. Lavrnic D, Jarebinski M, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Lavrnic S, Pavlovic S, et al. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983-1992). *Acta neurologica Scandinavica*. 1999;100(3):168-74.

82. Oopik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(12):1638-43.
83. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998:413-23.
84. Zivadinov R, Jurjevic A, Willheim K, Cazzato G, Zorzon M. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the county of the coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. *Neuroepidemiology*. 1998;17(5):265-72.
85. Tola MR, Granieri E, Paolino E, Caniatti L, Quatrone R, Mazzanti B, et al. Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Ferrara, Italy. *Journal of neurology*. 1989;236(7):388-90.
86. Schumm F. Myasthenia gravis- Klinische Aspekte. *Aktuelle Neurologie*. 1998;25:22-7.
87. Aarli JA, Romi F, Skeie GO, Gilhus NE. Myasthenia gravis in individuals over 40. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998:424-31.
88. Feltkamp TE, van den Berg-Loonen PM, Nijenhuis LE, Engelfriet CP, van Rossum AL, van Loghem JJ, et al. Myasthenia gravis, autoantibodies, and HL-A antigens. *British medical journal*. 1974;1(5899):131-3.
89. Gautel M, Lakey A, Barlow DP, Holmes Z, Scales S, Leonard K, et al. Titin antibodies in myasthenia gravis: identification of a major immunogenic region of titin. *Neurology*. 1993;43(8):1581-5.
90. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L, et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Archives of neurology*. 2001;58(6):885-90.
91. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of neurology*. 2000;247(5):369-75.

92. Skeie GO, Mygland A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin antibodies in patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations. *Autoimmunity*. 1995;20(2):99-104.
93. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Archives of neurology*. 2000;57(11):1596-600.
94. Beeson PB. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *The American journal of medicine*. 1994;96(5):457-62.
95. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1985;134(1):204-10.
96. Barak V, Biran S, Halimi M, Treves AJ. The effect of estradiol on human myelomonocytic cells. II. Mechanism of enhancing activity of colony formation. *Journal of reproductive immunology*. 1986;9(4):355-63.
97. Hirota Y, Suzuki T, Chazono Y, Bito Y. Humoral immune responses characteristic of testosterone-propionate-treated chickens. *Immunology*. 1976;30(3):341-8.
98. Hirota Y, Suzuki T, Bito Y. The development of unusual B-cell functions in the testosterone-propionate-treated chicken. *Immunology*. 1980;39(1):29-36.
99. Holdstock G, Chastenay BF, Krawitt EL. Effects of testosterone, oestradiol and progesterone on immune regulation. *Clinical and experimental immunology*. 1982;47(2):449-56.
100. Hu SK, Mitcho YL, Rath NC. Effect of estradiol on interleukin 1 synthesis by macrophages. *International journal of immunopharmacology*. 1988;10(3):247-52.
101. Korn-Lubetzki I, Kahana E, Cooper G, Abramsky O. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Annals of neurology*. 1984;16(2):229-31.

102. Maoz H, Kaiser N, Halimi M, Barak V, Haimovitz A, Weinstein D, et al. The effect of estradiol on human myelomonocytic cells. 1. Enhancement of colony formation. *Journal of reproductive immunology*. 1985;7(4):325-35.
103. Myers MJ, Petersen BH. Estradiol induced alterations of the immune system--I. Enhancement of IgM production. *International journal of immunopharmacology*. 1985;7(2):207-13.
104. Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocrine reviews*. 1996;17(4):369-84.
105. Paavonen T, Andersson LC, Adlercreutz H. Sex hormone regulation of in vitro immune response. Estradiol enhances human B cell maturation via inhibition of suppressor T cells in pokeweed mitogen-stimulated cultures. *The Journal of experimental medicine*. 1981;154(6):1935-45.
106. Schuurs AH, Verheul HA. Effects of gender and sex steroids on the immune response. *Journal of steroid biochemistry*. 1990;35(2):157-72.
107. Sthoeger ZM, Chiorazzi N, Lahita RG. Regulation of the immune response by sex hormones. I. In vitro effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1988;141(1):91-8.
108. Talal N, Ahmed SA, Dauphinee M. Hormonal approaches to immunotherapy of autoimmune disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1986;475:320-8.
109. Weinstein Y, Berkovich Z. Testosterone effect on bone marrow, thymus, and suppressor T cells in the (NZB X NZW)F1 mice: its relevance to autoimmunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1981;126(3):998-1002.
110. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu EE, Cornu C, et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *Journal of the neurological sciences*. 2009;286(1-2):114-8.

111. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(11):1442-8.
112. Phillips LH, 2nd, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology*. 1996;47(5):1233-8.
113. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132:238-43.
114. Schon F, Drayson M, Thompson RA. Myasthenia gravis and elderly people. Age and ageing. 1996;25(1):56-8.
115. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1989;52(10):1121-7.
116. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990;40(5):786-90.
117. Roberts PF, Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Coloni GF, Follette DM, et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;122(3):562-8.
118. Nix WA. [Indications and value of thymectomy in myasthenia gravis]. *Der Nervenarzt*. 1997;68(2):85-93.
119. Wekerle H, Hohlfeld R, Ketelsen UP, Kalden JR, Kalies I. Thymic myogenesis, T-lymphocytes and the pathogenesis of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1981;377:455-76.
120. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1987;505:472-99.
121. Saraux-Bonneton A, Raffin B, Vautier F, Laudet J. [Myasthenia gravis and elderly persons. A case study]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2001;22(10):984-7.

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Jander für die Bereitstellung des Themas und Betreuung bedanken. Herrn Dr. W. Kaisers bin ich für seine wertvolle fachliche und menschliche Unterstützung und die allzeit konstruktive Kritik zu großem Dank verpflichtet.

Ebenfalls gebührt Frau Annika Nillies für ihre Geduld und Hilfe bei der Korrektur besonderer Dank, genauso wie Frau Dr. Maike Remmel für die moralische Unterstützung und die fachlichen Ratschläge.

Zusätzlich möchte ich mich bei meiner lieben Familie für die unendliche Unterstützung während meines Studiums und während der Ausübung meines Berufs und bei meiner Arbeit an der Dissertation bedanken. Ihr habt immer an meiner Seite gestanden.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

10.08.2016,

Juliane Scheer