

Andreas Meisel

Myasthenia gravis: Wenn junge Frauen und alte Männer schwach werden

Die *personalisierte Medizin* formuliert den Anspruch, dass jeder Patient über die Krankheit hinaus unter Einbeziehung der individuellen Gegebenheiten behandelt wird. In erster Linie wird unter der personalisierten Medizin vor allem eine Biomarker-geleitete Pharmakotherapie verstanden, die möglichst passgenau auf die (patho-)physiologische Situation des Patienten zugeschnitten ist. Ich werde im Folgenden, am Beispiel der Myasthenia gravis, Herausforderungen für die personalisierte Medizin bei seltenen Erkrankungen herleiten, wobei insbesondere auch geschlechts- und altersspezifische Aspekte eine wichtige Rolle spielen.

Eine historische Einleitung

Vor fast genau 120 Jahren, gab Friedrich Jolly, Direktor der Nervenklini-
k an der Charité, bei einem Vortrag vor der Berliner Medizinischen
Gesellschaft am 5. Dezember 1894, der Krankheit, um die es im Fol-
genden geht, den Namen *Myasthenia gravis pseudoparalytica*.¹ Die
klinische Besonderheit dieser Erkrankung besteht in einer belastungs-
abhängigen Muskelschwäche. Diese kann alle der Willkürinnervation
unterworfenen Muskeln des Körpers erfassen. Trotz schwerster Läh-
mungen, die nicht nur die Extremitätenmuskulatur sondern u.a. auch
die Kau-, Schluck-, Sprech- und Atemmuskulatur erfassen konnte,
waren keine histopathologischen Veränderungen im Nervensystem bei
Verstorbenen erkennbar. Zudem fluktuierte der Verlauf der Erkrankung.
Vor allem durch Ruhe verbesserten sich die Beschwerden häufig deut-
lich. Dies unterscheidet Myasthenie-Erkrankte von Patienten, die durch
eine Schädigung des Nervensystems selber dauerhafte Lähmungen
haben. Diese Besonderheit führte zu dem oben genannten Namen der

Erkrankung, abgeleitet von griechisch *mýs* „Muskel“, *asthenia* „Schwäche“ sowie lateinisch *gravis* „schwer“, *pseudo* „falsch“ und *paralysis* „Lähmung“. Bereits vor Jolly wurden Fallberichte veröffentlicht, die diese Krankheit beschrieben. So beschrieb Thomas Willis 1672 in „*De Anima Brutorum*“ Fälle, die einer Myasthenia gravis entsprechen. Ab den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts wurden dann durch Samuel Wilks, Wilhelm Erb, Hermann Oppenheim und Samuel Goldflam weitere Fälle berichtet.² Es ist das Verdienst von Jolly, dass er der Erkrankung nicht nur den bis heute gültigen Namen gab, sondern auch als Erster das Wesen der Krankheit – die belastungsabhängige Muskelschwäche – richtig verstanden hat. Jolly, der Sohn eines Physikers war, führte die elektrophysiologische Untersuchungen in die Neurologie ein und machte damit eine weitere sehr wichtige Beobachtung. Eine tetanische Muskelstimulation mit Strom an betroffenen Muskeln führt zu einer gleichmäßigen Abnahme der Muskelkontraktion.¹ Damit war die Krankheit erstmalig objektivierbar und eine Abgrenzung zur „Hysterie“ möglich. Die Hysterie war damals eine gebräuchliche Diagnose für „unverständene“ Erkrankungen, so wie dies heute teilweise für psychosomatische oder funktionelle Erkrankungen gilt. Die tetanische Serienstimulation wird heute noch in abgewandelter Form als sogenannter Dekrement-Test für die Diagnostik der Myasthenia gravis eingesetzt. Dieser Test untersucht, ob infolge einer repetitiven Serienstimulation eines Nervens, die Kontraktion des innervierten Muskels gleichmäßig abnimmt. Jolly war es auch, der aus seinem pathophysiologischen Verständnis heraus eine spezifische Therapie empfahl. So war damals bereits bekannt, dass Alkaloide wie Physostigmin myotonische Reaktionen, also eine „tonische“ bzw. verlängerte Muskelkontraktion, hervorrufen konnten.¹ Diese sollten der myasthenischen Reaktion entgegen wirken. Da Jolly die Nebenwirkungen fürchtete,¹ setzte er diese Substanzen wohl nie ein. Erst 1934 führte Mary Broadfoot Walker mit Physostigmin erstmalig erfolgreiche Behandlungen bei Myasthenie-Patienten durch.³

Für die erfolgreiche Behandlung der Erkrankung war zunächst jedoch eine andere Entwicklung von Bedeutung. Die Entwicklung der Intensivmedizin mit den Möglichkeiten der maschinellen Beatmung ab den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts führten zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenschancen von Myasthenie-Patienten, vor allem durch die „Eiserne Lunge“, die für Polio-erkrankte Menschen

entwickelte wurde. Ab den 1930er Jahren war es dann neben Physostigmin und Neostigmin vor allem die Entwicklung von Antibiotika.⁴ Diese hatten auch für Myasthenie-Patienten eine wichtige Bedeutung, da bakterielle Lungenentzündungen (Pneumonien) infolge von Schluckstörungen bei Myasthenie-Patienten häufig und unbehandelt lebensgefährlich sind. Pneumonien wiederum verschlechtern die Myasthenia gravis, ein *circulus vitiosus* für die betroffenen Patienten. Antibiotika erlaubten erstmalig eine effektive Behandlung der Pneumonien.

Die Umstellung der Beatmungstechnik von «Unterdruckbeatmung» durch die «Eiserne Lunge» auf die moderne Überdruckbeatmung in den 1960er Jahren und nachfolgend deren immer weitere Optimierung führte zu einer weiteren signifikanten Reduktion der Letalität bei Myasthenia gravis. Anfang der 1960er Jahre erkannte John Simpson, dass die Myasthenia gravis eine Autoimmunerkrankung ist.⁵ Nachfolgend setzte die Therapie mit Immunsuppressiva ein, zunächst indirekt durch Induktion von Steroiden, wenig später direkt durch Steroidgaben. Ab Mitte der 1970er Jahre wurde dann klar, dass die Erkrankung über Autoantikörper vermittelt ist.^{6, 7} Diese führen zu einer Übertragungsstörung an der sogenannten neuromuskulären Endplatte, d.h. an der Schnittstelle zwischen Nerv und Muskel. Die ersten bei dieser Erkrankung erkannten und nachweisbaren Antikörper richteten sich gegen die Acetylcholin-Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte. Mit dieser Erkenntnis verbunden war der Einsatz von Therapieverfahren wie der Plasmapherese, die über das „Auswaschen“ der krankheitsvermittelnden Antikörper sehr wirksam ist. Dieses Verfahren hatte zwar auch eine Bedeutung für die weitere Reduktion der Letalität, vor allem aber wurde die moderne immunmodulierende Therapie eingeleitet. Zum Stellenwert dieser Therapien komme ich etwas später.

Durch das immer bessere Verständnis der Erkrankung gelang es, die Letalität immer weiter zu reduzieren. Um 1900 ging man von einer Letalität von fast 100 % aus. Heute liegt die Letalität unter 5 %. Gleichzeitig hat die Prävalenz der Erkrankung von ca. 5 auf ca. 100–200 pro 1 Million Menschen zugenommen.⁴ Allerdings war auch vor hundert Jahren die Letalität, gemessen an den heute bekannten Verlaufsformen der Erkrankung, sehr wahrscheinlich geringer. Spätestens seit Simpsons Arbeiten aus den 1960er Jahren sind auch milde Verlaufsformen bekannt, die ohne die gefürchteten myasthenen Krisen verlaufen.⁸ Man

muss also davon ausgehen, dass zunächst nur die schweren Verläufe der Erkrankung erfasst wurden. Mit dem zunehmend besseren Verständnis der Erkrankung und der Weiterentwicklung diagnostischer Methoden wurde nicht nur die Heterogenität der Erkrankung erkannt, sondern auch mehr Menschen mit der Erkrankung diagnostiziert. So nahm nicht nur die Prävalenz über die Senkung der Letalität zu, sondern auch durch die bessere Diagnostizierbarkeit der Myasthenia gravis. Parallel dazu hat die Inzidenz immer weiter zugenommen. Seit den 1970er Jahren zeigt sich über jedes Patientenalter eine Zunahme der Inzidenz, insbesondere bei Frauen zwischen 20 und 40 Jahren und bei Männern, ab 60 Jahren.⁹ Die Inzidenz liegt heute bei ca. 5 / 1 Million Menschen pro Jahr.¹⁰ In den frühen Beschreibungen werden vor allem die Verläufe der Erkrankung von jungen Frauen berichtet.² Auch heute noch trifft die Erkrankung mindestens dreimal mehr junge Frauen als Männer. Ab dem 40. Lebensjahr ist die Inzidenz für beide Geschlechter gleich. Ab dem 60. Lebensjahr erkranken doppelt so viele Männer wie Frauen an einer Myasthenia gravis.⁹ Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, auch schon im Kleinkindalter, wenn auch sehr selten.

Wie verläuft die Myasthenia gravis?

Häufig (50%) beginnt die Erkrankung *okulär* mit Symptomen wie hängendes Augenlid und Doppelbildern durch Lähmungen der Lidheber- und Augenmuskeln. Dabei sind häufig beide Seiten jedoch zumeist asymmetrisch betroffen. Bei ca. 30% beginnt die Erkrankung generalisiert und kann dann in „bunten Mustern“, vor allem die proximalen Muskeln der Arme und Beine, des Rumpfes, des Nacken sowie der Gesichts-, Kau-, Schluck-, Sprech- und Atem(hilfs-)muskulatur erfassen. Der Verlauf ist in der Regel über Wochen und Monate, selten über Jahre fortschreitend. Teilweise geht der Erkrankung schon Monate und Jahre vor Diagnosestellung ein allgemeines Schwächegefühl (Fatigue) voraus. Von den initial okulären Verläufen generalisieren ca. 50–70%, wobei die Generalisierung in ca. 90% der Fälle innerhalb von 3 Jahren nach Krankheitsbeginn auftritt. Ungefähr 40% aller Verläufe der Myasthenie verlaufen schwer. Myasthene Krisen, also lebensbedrohliche Verläufe, die eine intensivmedizinische Versorgung erfordern, kommen in bis zu 20% aller Verläufe vor.¹⁰

Bekannte Auslöser der Myasthenia gravis sind schwere bakterielle Infektionen, Operationen und Schwangerschaften. Eine Besonderheit der Erkrankung ist, dass eine Vielzahl von heute eingesetzten Medikamenten, die Myasthenia gravis auslösen oder verstärken können. Für die meisten Patienten gilt, dass die Erkrankung innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre am stärksten ausgeprägt ist, dann sich in den nächsten 5 bis 10 Jahren „beruhigt“ und nach und nach in eine inaktive Phase übertritt.^{5,10} Allerdings handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die immer wieder aktiviert werden kann. Zudem leiden bis zu 80% aller Myasthenie-Patienten auch im Langzeitverlauf unter schwer therapierbaren Fatigue-Beschwerden.

Welche Ursachen liegen der Myasthenia gravis zu Grunde?

Wie bereits berichtet, handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung bei der die Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte gestört ist. Infolge von Autoantikörpern kommt es durch Blockade bzw. Zerstörung der Rezeptorstrukturen an der Nervenfaser zur vermindernden Übertragung des Nervenimpulses. Dies kann mit Hilfe der sogenannten Einzelfaser-Elektromyographie durch Nachweis eines verlängerten „Jitters“ auch diagnostisch genutzt werden. Die häufigsten Antikörper sind die sogenannten Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AChR-Ak), die bei ca. 80% der Myasthenie-Patienten positiv sind.¹⁰ Von den verbleibenden Patienten haben ca. 3% Antikörper gegen die Muskel-spezifische Kinase (MuSK-Ak).¹¹ Ergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass vermutlich weiter 3–5 % der Myasthenie-Patienten Antikörper gegen das sogenannte Lipoprotein-related Protein 4 (LRP4) sowie Agrin haben.^{12,13} Von besonderer Bedeutung sind wahrscheinlich Antikörper gegen den sogenannten Rapsin-Acetylcholin-Rezeptor-Cluster (*clustered* AChR-Ak). Diese Antikörper lassen sich vor allem bei den rein okulären Verlaufsformen nachweisen, insbesondere auch bei den Fällen (50%), die für den klassischen AChR-Ak negativ sind.¹⁴ Allen Antikörpern gemeinsam ist, dass sie gegen postsynaptische Strukturen der neuromuskulären Endplatte gerichtet sind und damit die Erregungsübertragung beeinträchtigen können.¹⁵ Die modernen Klassifikationen der Myasthenia gravis gehen zunehmend dazu über, anhand der Antikörper-Konstellation die Erkrankung einzuteilen. Wahrschein-

lich sind die Verläufe und das Ansprechen auf die Therapien je nach Antikörper-Konstellation unterschiedlich.¹⁵

Welche Rolle spielt der Thymus bei der Myasthenia gravis?

Der Thymus spielt eine zentrale Rolle in der Reifung der T-Lymphozyten. Eine der Hauptaufgaben ist das Aussortieren von T-Zellen, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Damit wird die *Selbsttoleranz* sichergestellt und Autoimmunität verhindert. Diese Funktion ist bei Autoimmunerkrankungen und insbesondere bei der Myasthenia gravis gestört. In der Pathophysiologie der Myasthenia gravis spielt der Thymus eine besondere Rolle, wobei histologisch zwei pathologische Veränderungen beobachtet werden. Bei der Verlaufsform, die vor allem im jüngere Lebensalter beginnt (early onset; < 40 Lebensjahre), zeigt sich in ca. 70% der Fälle eine sogenannte lymphofollikuläre Hyperplasie, auch Thymitis genannt.¹⁶ Diese Veränderung wird als Ausdruck der autoimmunen Fehlfunktion des Thymus bei Myasthenia gravis verstanden. Der gestörten Balance schützender regulatorischer T-Zellen und potenziell autoreaktiver Th17 Zellen wird dabei eine große Bedeutung beigemessen.^{17, 18} Die Ursache der Fehlregulation des Immunsystems ist aber noch weitgehend unverstanden. Genetische Faktoren spielen dabei eine wichtige Rolle, wie Zwillingsstudien belegen. So sind eineiige Zwillinge für das Merkmal Myasthenia gravis zu 40% konkordant, aber nur 5% der Zweieiigen.¹⁹ Darüber hinaus konnten Polymorphismus-Marker einiger Gene, die immunregulatorische Aufgaben haben, mit dem Auftreten der Myasthenia gravis assoziiert werden. Am besten belegt ist CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*), ein immunregulatorisches Oberflächenprotein von T-Lymphozyten.²⁰

Neben der Thymushyperplasie treten auch Tumore des Thymus gehäuft bei der Myasthenia gravis auf. Ungefähr 15% aller Myasthenie-Patienten haben sogenannte Thymome. Diese sind überwiegend gutartig, d.h. es treten keine Metastasen auf. Selten handelt es sich um maligne Thymome oder gar Thymuskarzinome. Thymome betreffen überwiegend ältere Myasthenie-Patienten (late onset; >40 Jahre).¹⁶ Jeder Myasthenie-Patient muss mittels Computertomographie (mit Kontrastmittel) oder Magnetresonanztomographie auf das Vorhandensein eines Thymoms untersucht werden. Thymome bedürfen in jedem Fall

einer operativen Entfernung, da selbst gutartige Tumore durch Größenwachstum Schäden im Bereich des Herzens und der großen Gefäße anrichten können.²¹ Zudem hängt eine effektive Therapie bei der Thymom-assoziierten (paraneoplastischen) Verlaufsform der Myasthenia gravis von der Entfernung der Thymusdrüse ab. In der Regel wird heute für Thymome nach wie vor der offene chirurgische Zugang über die Eröffnung des Brustbeins empfohlen. Die transsternale Thymektomie kann jedoch für kleine Thymome zunehmend durch die minimal-invasive Roboter-assistierte Thymektomie ersetzt werden. Die Entscheidung, welcher Zugang eingesetzt wird, muss sich immer dem Ziel unterordnen, das Thymom komplett zu entfernen.²¹ Thymome werden histologisch (WHO-Klassifikation) danach unterschieden, ob deren Zellen den normalen medullären (Typ A) oder den normalen kortikalen (Typ B) epithelialen Zellen ähneln. Je nach lokaler Ausbreitung der Thymome werden zudem die Stadien I-IV nach Masaoka-Koga unterschieden.¹⁶ Beide Klassifikationen dienen als Grundlage für die Entscheidung, ob nachfolgend eine lokale Bestrahlung der Thymusloge und Chemotherapie notwendig ist. Insbesondere auch die zusätzliche Chemotherapie ist bei Myasthenie-Patienten mit Thymomen nur sehr selten notwendig. Wie bei vielen paraneoplastischen Erkrankungen ist auch die Myasthenia gravis eine Signalerkrankung, die früh auf einen Tumor hinweist und damit eine im Ansatz kurative operative Therapie ermöglicht.

Müssen Patienten mit Myasthenia gravis, die keinen Hinweis für ein Thymom haben, thymektomiert werden? Eine abschließende und eindeutige Antwort darauf ist für den Einzelfall nicht möglich. Zunächst gilt, dass es im Gegensatz zur Thymom-Konstellation hier keine zwingende Indikation zur Thymektomie gibt. Man geht heute aber davon aus, dass bei vielen Myasthenie-Patienten eine Thymektomie auch dann sinnvoll ist, wenn kein Thymom-Verdacht besteht. Die Thymektomie bei Myasthenia gravis geht auf Ferdinand Sauerbruch zurück, der bereits 1911 bei einer Patientin mit Morbus Basedow die Thymusdrüse entfernte.²¹ Die Patientin litt zufällig an einer Myasthenia gravis, die sich nach diesem Eingriff deutlich verbesserte. Diese Konstellation ist nicht ungewöhnlich, ca. ein Drittel der vor allem weiblichen Patienten mit einer *early onset* Verlaufsform der Myasthenia gravis leiden unter einer weiteren Autoimmunerkrankung. Hierbei können alle bekannten Autoimmunerkrankungen kombiniert vorliegen. Autoim-

munerkrankungen der Schilddrüse (Thyreoiditis) sind am häufigsten mit der Myasthenia gravis kombiniert.²² Zurück zur Thymektomie, da Operationen in diesem Bereich häufig zu tödlichen Infektionen führten (Mediastinitis) wurde erst ab Mitte der 1930er Jahre unter verbesserter Hygiene und vor allem Antibiotika-Therapie dieses Verfahren von Blalock sowie später Keynes wieder aufgenommen.²¹ In der Folge hat sich die Thymektomie fest in der Therapie der Myasthenia gravis etabliert, obwohl bis heute keine kontrollierten randomisierten Studien die Wirksamkeit dieser Therapie bei nicht-Thymom-assoziierten Verläufen der Myasthenia gravis unterstützen.²³ Die oben berichtete Beobachtung eines verbesserten Verlaufs der Erkrankung nach Thymektomie konnte aber durch Meta-Analysen großer Kohorten von Myasthenie-Patient bestätigt werden. Trotz aller methodischen Limitationen kann man davon ausgehen, dass vereinfacht formuliert, Patienten die frühzeitig nach Beginn der Erkrankung thymektomiert werden, eine doppelt so gute Chance auf einen „milden“ Verlauf der Erkrankung haben wie Patienten ohne Thymektomie. Dabei „profitieren“ vor allem Patienten, die eine Thymushyperplasie haben.²⁴ Die Thymektomie stellt damit in der Behandlung der Myasthenia gravis eine Art *chirurgische Immunmodulation* dar. In den letzten 10 Jahren hat sich immer mehr die schonende minimal-invasive Roboter-assistierte Thymektomie für diese Indikation durchgesetzt.²⁵ Bei keiner anderen Autoimmunerkrankung gibt es Hinweise für die Wirksamkeit der Thymektomie. Ebenso ist die pathophysiologische Bedeutung des Thymus auch nur für die Myasthenia gravis überzeugend belegt. Dies gilt wahrscheinlich jedoch nicht für die MuSK-Ak positive Verlaufsform. Thymushyperplasie und Thymome treten bei den MuSK-Ak positiven Patienten nicht auf und die Thymektomie hat nach den vorliegenden Daten keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf dieser Patienten.¹⁷

Wie wird die Myasthenia gravis diagnostiziert?

Die Diagnostik der Erkrankung beruht vor allem auf dem typischen klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung mit belastungsabhängiger Muskelschwäche, die sich nach Ruhe zumindest teilweise zurückbilden kann. Damit einher geht häufig die Tageszeitabhängigkeit mit stärkeren Beschwerden am Abend als am Morgen. Durch den Nach-

weis der o.g. spezifischen Antikörper und die elektrophysiologischen Untersuchungen (Dekrement-Test, Einzelfaser-EMG) kann die Erkrankung gesichert werden.²⁶ Der klassische pharmakologische Test ist der Edrophonium-Test, der durch rasche aber kurzandauernde Hemmung der Acetylcholin-Esterase die Konzentration im synaptischen Spalt erhöht, damit die neuromuskuläre Übertragung verbessert und so die Beschwerdesymptomatik vermindern kann. Im Rahmen der Erstdiagnostik einer Myasthenia gravis muss immer eine Thymusdiagnostik zur Abklärung eines Thymoms durchgeführt werden.¹⁰

Welche therapeutischen Optionen stehen in der Behandlung der Myasthenia gravis zur Verfügung?

Die Myasthenia gravis wird zum einen symptomatisch und zum anderen kausal therapiert.¹⁰ Die symptomatische Therapie wird seit den 30er Jahren über die Hemmung der Acetylcholin-Esterase durchgeführt. Über die Erhöhung von Acetylcholin wird die Stimulation der nikotinergen AChR der neuromuskulären Endplatte verstärkt und damit der Hemmung durch die AChR-Ak entgegengewirkt. Für diese Basistherapie der Myasthenia gravis wird heute vor allem Pyridostigmin eingesetzt, seltener Neostigmin.¹⁰ Letzteres wurde schon 1935 durch Mary Walker eingeführt, nachdem sie 1934 mit Physostigmin erfolgreich war.²⁷ Pyridostigmin und Neostigmin haben keine zentralnervösen Nebenwirkungen, da sie im Gegensatz zu Physostigmin die Bluthirnschranke nicht überwinden können. Allerdings sind andere cholinerge Nebenwirkungen in der Praxis häufig und letztlich für die Therapie Dosis-limitierend. Diese Nebenwirkungen sind bedingt dadurch, dass Acetylcholin ein universeller Botenstoff ist, der im Organismus vielfältig Wirkungen über seine nikotinerge und muskarinerge Rezeptoren entfalten kann. Gefürchtet ist vor allem eine massiv verstärkte Sekretbildung in den Atemwegen und starke Verlangsamung der Herzfrequenz, die zur Ateminsuffizienz und Herzfunktionsstörungen führen kann. Sowohl hinsichtlich der Wirkung und der Nebenwirkungen unterscheiden sich die Dosierungen von Pyridostigmin intraindividuell erheblich. Für einige Patienten sind schon Tagesdosen von 20–30 mg wirksam und höhere Dosen führen zu Unverträglichkeit. Andere Patienten vertragen ohne Nebenwirkungen Tagesdosen bis 1200 mg, wobei die obere Dosisgrenze

ze bei ca. 600mg liegen sollte. Kritisch wird es vor allem dann, wenn die myasthenen Beschwerden fortschreiten und durch immer weitere Dosissteigerungen von Pyridostigmin versucht wird, diesen entgegenzuwirken. In diesen Situationen kann es dann zu dem gefürchteten Bild einer myasthenen und cholinergen Mischkrise kommen, die dann letztlich regelhaft eine intensivmedizinische Versorgung mit maschineller Beatmung erfordert.²⁸ In diesen Situationen ist eine weitgehende Reduktion von Pyridostigmin einerseits und eine „ursächliche“ Behandlung der Erkrankung durch Reduktion der pathogenen Antikörper andererseits notwendig. Dadurch gelingt es, den Patienten schnell aus der krisenhaften Situation herauszuführen. Die Antikörper werden am effektivsten durch eine Plasmapherese oder etwas mehr spezifisch und nebenwirkungsärmer durch Immunadsorption herausgewaschen.¹⁰ Die Wirkung setzt in der Regel nach wenigen Tagen ein. Eine weitere Alternative ist die Gabe von Intravenösen Immunglobulinen (IVIG), deren Wirkung etwas verzögert nach ca. 2 Wochen einsetzt.¹⁰ Diese von tausenden Spendern gepoolten Immunglobuline der IgG-Subklasse depletieren und reduzieren damit auch Antikörper in der Blutzirkulation der Patienten. Darüber hinaus haben IVIG eine Vielzahl anderer immunmodulatorischer Effekte auf das angeborene und erworbene Immunsystem.²⁹ Bei der Antikörper-reduzierenden Therapie durch eine „Blutwäsche“ oder IVIG handelt es sich um eine kausale Therapie, die vornehmlich bei myasthener Krise oder schwerer Exazerbation der Erkrankung eingesetzt wird.¹⁰

Die symptomatisch orientierte Basis-Therapie der Myasthenia gravis mittels Acteylcholinesterase-Inhibitoren ist nicht nur während der myasthenen Krise sondern für die meisten Patienten auch schon am Anfang der Erkrankung nicht ausreichend wirksam. Viele Patienten benötigen eine immunsupprimierende Therapie, die im Sinne der Ursache der Myasthenia gravis als Autoimmunerkrankung damit kausal ausgerichtet ist. Seit Einführung in den 1960er Jahren und bis heute werden dafür zunächst Steroide eingesetzt. Steroide haben viele für die Behandlung der Myasthenia gravis positive Eigenschaften. Unter anderem zerstören sie B-Lymphozyten und reduzieren die Antikörperproduzierenden Plasmazellen und proinflammatorische Th17-Lymphozyten, sie erhöhen schützende regulatorische T-Lymphozyten und sie führen zur Regeneration der neuromuskulären Endplatte.³⁰ Während

die Acetylcholinesterase-Blocker innerhalb von Stunden wirken, setzt der positive Steroid-Effekt nach ca. 2–3 Wochen ein. Allerdings kommt es bei ca. einem Drittel der Patienten ca. 3 Tage nach Beginn der Therapie zunächst zur einer Verschlechterung der myasthenen Beschwerden, die auch zu einer myasthenen Krise führen kann.³² Werden zu Beginn der Steroidtherapie (z.B. Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon) in der Regel Dosierungen von 1 mg/kg Körpergewicht eingesetzt, versucht man über die nächsten Monate die Steroiddosis schrittweise zu reduzieren. Ziel ist es, die Steroiddosis so weit zu reduzieren, dass die typischen Nebenwirkungen (z.B. Osteoporose, Diabetes mellitus, grauer und grüner Star) einer Langzeitsteroidtherapie nicht auftreten. Dazu muss die sogenannte Cushing-Schwelle, die für Prednison bei ca. 7,5 mg/kg liegt, unterschritten werden.³⁰ Da viele Patienten unter Reduktion der Steroid-Dosis wieder myasthene Beschwerden bekommen, ist für eine ausreichend lange Immunsuppression ein entsprechendes Langzeitimmunsuppressivum notwendig. In der Therapie der Myasthenia gravis hat sich dafür Azathioprin als Medikament der 1. Wahl durchgesetzt. Hauptziel ist es die Steroid-Dosis unter Azathioprin möglichst schnell unterhalb der Cushing-Schwelle zu senken.¹⁰ Azathioprin wirkt über seinen Metaboliten 6-Mercaptopurin auf die DNA-Synthese und hemmt damit die Vermehrung der T- und B-Lymphozyten. Allerdings tritt der Wirkeffekt von Azathioprin bei Myasthenie-Patienten erst nach 12 bis 18 Monaten ein.³¹ Alternativ für Azathioprin werden andere, ebenfalls über den DNA oder RNA-Metabolismus von Lymphozyten wirkende Langzeitimmunsuppressiva, wie Mycophenolat Mofetil, Methotrexat und Ciclosporin A, eingesetzt.¹⁰ Auch für Medikamente der 2. Wahl gilt, dass die Wirkung erst nach 6 bis 18 Monaten einsetzt.^{32–34} Darüber hinaus haben alle diese Medikamente ein, wenn auch teilweise unterschiedliches, in der Praxis relevantes Nebenwirkungsprofil. Von vielen Patienten am meisten gefürchtet ist eine, wenn auch geringe aber signifikant messbare Erhöhung von Tumorerkrankungen, die in absoluten Prozentzahlen bei ca. 1–3% pro 6–10 Jahren Therapiedauer liegt. In relativen Prozentzahlen nimmt die Tumorrare um ca. 30 bis 60% zu.³⁵ Diese Daten stammen allerdings aus den großen Nierentransplantations-Registern mit Daten von mehr als 50.000 Patienten. Für die selten auftretende Myasthenia gravis lagen bis vor kurzem keine aussagekräftigen Daten vor. Populationsbasierte Register aus Dänemark

relativieren diese Befunde für Myasthenie-Patienten zumindest teilweise.³⁶ Insgesamt ist das Tumorrisiko bei Myasthenie-Patienten unter Azathioprin-Therapie wahrscheinlich nicht signifikant erhöht. Allerdings treten Hauttumore vom Nicht-Melanom-Typ signifikant häufiger auf.³⁷ Da dieses Risiko bei Azathioprin allgemein bekannt ist, wird ein konsequenter Schutz durch Sonnenschutzcreme oder die Vermeidung von intensiver Sonneneinstrahlung empfohlen.

In jedem Fall benötigen Patienten unter Langzeitimmunsuppression ein regelmäßiges Monitoring der Immunfunktion, um eine erhöhte Infektionssuszeptibilität zu verhindern. Ein einfaches Immunmonitoring besteht im Messen der Lymphozytenzahlen, die knapp unterhalb des unteren Normalwertes eingestellt werden. Dieses Monitoring ist beispielsweise bei der Azathioprin-Therapie sehr wichtig, da u.a. Menschen mit einem bestimmten genetischen Polymorphismus im Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Gen einen TPMT-Mangel haben, der bei normal dosierter Azathioprin-Therapie rasch zu einer Myelosuppression führt. Diese toxische Zerstörung des Knochenmarks führt zu einer schwersten Immundefizienz. Im Rahmen dieser Immundefizienz treten häufig sogenannte opportunistische Infektionen (z.B. Lungenentzündungen mit Aspergillus-Pilzen), die häufig tödlich verlaufen. Der Polymorphismus lässt sich auch vor Beginn der Azathioprin-Therapie genetisch untersuchen. Allerdings kann eine Myelosuppression auch ohne TPMT-Mangel auftreten, so dass ein regelmäßiges Monitoring der Lymphozyten in jedem Fall notwendig ist.³⁸ Zudem können Medikamente wie das in der Gicht-Behandlung eingesetzte Allopurinol TPMT inhibieren und dadurch eine Myelosuppression unter gleichzeitiger Azathioprin-Therapie auslösen.³⁹

Neben dem erheblich verzögerten Therapieeintritt und den relevanten Nebenwirkungen haben die heute in der Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzten Standardimmuntherapeutika bei ca. 20–30% der Patienten keine hinreichende Wirkung.^{10, 30} Die Unsicherheit, ob die Langzeitimmuntherapeutika überhaupt wirken, fällt zudem häufig in die ersten 1 bis 3 Jahren des Krankheitsverlaufs. In dieser Zeit ist die Krankheit häufig am stärksten ausgeprägt, teilweise müssen krisenhafte Situationen überstanden werden. Auf der anderen Seite belegen Placebo-kontrollierte randomisierte Studien mit Mycophenolat Mofetil die klinische Erfahrung, dass ein Teil der Myasthenie-Patienten keine

Langzeitimmunsuppression braucht.³⁴ Bei diesen Patienten können Steroide ausgeschlichen werden ohne das die Beschwerden der Myasthenia gravis wieder auftreten. Allerdings fehlen prädiktive Parameter für die Notwendigkeit bzw. Wirksamkeit der Langzeitimmunsuppressiva. Solche Parameter fehlen auch um den Verlauf der Myasthenia gravis generell vorherzusagen. Für die klinische Praxis hat dies Implikationen. Wie geht man vor, wenn Azathioprin nicht ausreichend wirkt? Die Leitlinien der Fachgesellschaften empfehlen Mittel der 2. Wahl einzusetzen.⁴⁰ Daten, die hinreichend sicher belegen können, dass diese Medikamente in dieser Situation helfen, fehlen allerdings. Konsequenterweise müsste man für jedes Medikament ungefähr 1 Jahr warten, um die Wirkung im Einzelfall einzuschätzen. Damit würden für diese Patienten mehrere Jahre vergehen, ohne das eine Einstellung auf eine wirksame Langzeittherapie gelingen wäre.

Welche Konsequenz ergibt sich daraus? Spezialisierte Behandlungszentren setzen heute zunehmend früher im Verlauf der Erkrankung innovative Immuntherapeutika ein. Insbesondere bei schweren Verläufen wird bereits nachdem ein Standard-Therapeutikum der Langzeitimmunsuppression gescheitert ist, Rituximab eingesetzt. Für diesen monoklonalen Antikörper, der gegen das CD20-Oberflächenmolekül der B-Lymphozyten gerichtet ist, liegt seit 1998 eine Zulassung für die Behandlung maligner Lymphome vor. Rituximab war auch der erste monoklonale Antikörper der für die Therapie einer Autoimmunerkrankung zugelassen wurde – 2006 für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Für die Myasthenia gravis liegen bis heute keine kontrollierten Studien zur Effektivität von Rituximab vor. Neben pathophysiologischen Erwägungen zeigen Fallserien einen positiven Effekt bei therapierefraktären Verläufen der Myasthenia gravis. Insbesondere die MuSK-Ak-positive Verlaufsform der Myasthenia gravis spricht wahrscheinlich gut auf diese Therapie an.⁴¹ Belimumab ist ein weiterer gegen B-Lymphozyten gerichteter monoklonaler Antikörper, der aktuell in einer Studie bei Myasthenie-Patienten getestet wird. Belimumab bindet und inaktiviert den löslichen B-Zell aktivierenden Faktor (BAFF). Dieses von Monozyten und neutrophilen Leukozyten produzierte Zytokin kann damit seine normale B-Lymphozyten-stimulierende Funktion nicht mehr verrichten.⁴² B-Lymphozyten sind bei Antikörper-vermittelten Autoimmunerkrankungen deshalb ein bevorzugtes Therapie-Target,

da sie die Vorläuferzellen der Antikörper-produzierenden Plasmazellen sind. Noch spezifischer sind Therapien, die sich gegen die Plasmazellen selber richten.⁴³ So testen wir in der TAVAB-Studie Bortezomib, das insbesondere Plasmazellen zum Absterben bringen kann. Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor und blockiert damit den Proteinabbau.⁴⁴ Das Medikament ist seit 2004 ebenfalls zur Behandlung eines malignen Lymphoms (multiples Myelom oder Plasmozytom) zugelassen. Eine weitere innovative Therapie setzt am Komplementsystem an. Die AChR-AK-vermittelte Verlaufsform der Myasthenia gravis schädigt die neuromuskuläre Endplatte über die Aktivierung des Komplementsystems. Der monoklonale Antikörper Eculizumab, der das Protein C5 des Komplementsystems bindet und damit inaktiviert, war in einer kleinen Studie zur Myasthenia gravis wirksam. Eculizumab ist zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie zugelassen.⁴⁵ Mit Jahrestherapiekosten von ca. 400.000 Euro gilt es eines der derzeit teuersten zugelassenen Medikamente.

An diesem Beispiel zeigt sich auch das besondere Problem der Entwicklung neuer innovativer Medikamente bei Erkrankungen wie der Myasthenia gravis, die zu den sogenannten *orphan diseases*, also seltenen Erkrankungen gehört. Dazu zählen in Europa alle Erkrankungen mit einer Prävalenz von weniger als 5 Fällen pro 10.000 Einwohner. Pharmazeutische Unternehmen, die für die Behandlung dieser Krankheiten neue Medikamente entwickeln, erhalten Erleichterungen für deren Zulassung und Vermarktung, um die Medikamenten-Entwicklung in diesen Indikationen rentabler zu machen.

Herausforderungen in der Behandlung der Myasthenia gravis

Personalisierte Medizin beschreibt die maßgeschneiderte (medikamentöse) Therapie von Patienten, die zusätzlich zum speziellen Krankheitsbild die individuelle physiologische Konstitution sowie geschlechts- und altersspezifische Wirkeigenschaften von Medikamenten berücksichtigt. Biomarker, die krankheitsspezifische Mechanismen auf den Ebenen des Genoms, Transkriptoms, Proteoms und Metaboloms beschreiben, sollen zur Stratifizierung und zeitlichen Abfolge der Therapie eingesetzt werden, um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen.⁴⁶

Die Behandlung von Menschen mit sehr seltenen Erkrankungen bedarf schon im Ansatz der individuellen Therapie. In ihren extremen Formen sind *orphan diseases* singuläre Erkrankungen, die in der Regel genetisch bedingt sind. In diesen Fällen stellt die pathophysiologisch orientierte Behandlung mit entsprechender Diagnostik und, sofern möglich, Therapie personalisierte Medizin dar. Mehr als 7000 seltene Erkrankungen sind heute bekannt. Diese betreffen alleine in den USA schätzungsweise 25–30 Millionen Menschen,⁴⁷ also in der Summe knapp 10% der Einwohner. Auf der anderen Seite stehen die sehr häufigen Erkrankungen, neben einigen Infektionserkrankungen vor allem die sogenannten Volkskrankheiten in der industrialisierten Welt. Die wichtigsten, gemessen an ihrer Häufigkeit, sind die Herz-Kreislaufkrankungen und Krebserkrankungen. So treten beispielweise allein in Deutschland jährlich mehr als 200.000 Schlaganfälle auf.

In den vorangestellten Abschnitten habe ich die Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis hergeleitet. In Deutschland leiden schätzungsweise 16.000 Menschen unter dieser Erkrankung. Die Myasthenia gravis zählt damit zwar zu den seltenen Erkrankungen, ist aber unter diesen vergleichsweise häufig. Damit steht sie zwischen den singulären Erkrankungen auf der einen und den sehr häufigen Volkskrankheiten auf der anderen Seite. Wie auch bei den häufigen Erkrankungen, ist die Behandlung der Myasthenia gravis in Leitlinien festgeschrieben, die auf Basis des vorliegenden Wissens (*evidence based medicine*) im Konsensverfahren erstellt werden. Während die Grundzüge der Behandlung in den Leitlinien vorgegeben sind, muss die Behandlung immer individualisiert erfolgen. Im Folgenden fasse ich einige Beispiele dafür zusammen, die ich bereits beschrieben habe. 1) In der Basistherapie mit AChE-Hemmern wird die Dosis bei jedem Patienten individuell anhand der Wirkung und Nebenwirkungen eingestellt. 2) Die immunsuppressive Therapie wird mit genetischen Markern (z.B. TPMT-Polymorphismus) und mit einfachen Immunmarkern (z.B. Lymphozytengesamtzahl bzw. B-Lymphozyten im Blutbild) überwacht und eingestellt. 3) Berücksichtigt werden müssen auch Ängste von Patienten, wie z.B. die Angst vor Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie (Krebserkrankungen bei Langzeitimmunsuppressiva) und Steroide (Gewichtszunahme im Sinne einer Stammfettsucht, Diabetes mellitus). 4) Die Entscheidung zur Thyrektomie und die Wahl des

Operationsverfahrens orientieren sich an bildgebenden Hinweisen für pathologische Thymusbefunde wie dem individuellen Verlauf der Erkrankung. 5) Therapieeskalationen werden vom individuellen Verlauf der Erkrankung abhängig gemacht. Dazu gehört die frühzeitige und gezielte Entscheidung zu einem schnell wirksamen Therapieverfahren, wie die Gabe intravenöser Immunglobuline oder Verfahren der «Blutwäsche», wenn im Rahmen einer Exazerbation der Erkrankung eine myasthene Krise droht. 6) Schwere Verläufe werden immer früher mit modernen spezifischeren Immunsuppressiva behandelt. 7) Therapieentscheidungen werden zunehmend vom nachgewiesenen Antikörper (AChR-Ak vs. MuSK-Ak) abhängig gemacht.

Leitlinien orientieren sich im Wesentlichen an Ergebnissen möglichst großer klinischer Studien, die randomisiert-kontrolliert durchgeführt wurden. Mit Hilfe großer Fallzahlen können robuste (statistische) Effekte erzielt werden. Allerdings rekrutieren die Studien in der Regel stark vorausgewählte Patienten, die häufig nicht repräsentativ für die klinische Praxis sind. Neben ethischen Gesichtspunkten, z.B. der Einwilligungsfähigkeit bei Kindern oder Demenz-kranken Patienten bzw. schwangeren Patientinnen, sollen «Störeinflüsse» durch andere Erkrankungen minimiert werden. So werden beispielsweise Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen (Komorbidität) häufig ganz oder teilweise ausgeklammert.⁴⁸ Dieses Vorgehen ist aus wissenschaftlichen Gründen nachvollziehbar, beispielsweise um die Fallzahl möglichst gering zu halten. Diese Vereinfachung der behandlungskonkreten Situation birgt für die Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis große Probleme. So haben vor allem ältere Menschen heute häufig eine zunehmende Anzahl von Begleiterkrankungen. Auf der anderen Seite nehmen die Möglichkeiten zu, jede dieser Begleiterkrankungen zu behandeln. So behandeln häufig mehrere Ärzte verschiedene Erkrankungen am selben Patienten. Patienten die mehr als 10 verschiedene Medikamente täglich einnehmen, sind keine Seltenheit. Medikamenteninteraktionen sind in der Medizin zwar gut bekannt, werden aber bei zunehmender Komplexität der therapeutischen Möglichkeiten zu einem immer größer werdenden Problem.

Viele Leitlinien basieren auf klinischen Studien, die Komorbiditäten nicht berücksichtigen. Diese Leitlinien sind für die klinische Praxis nur eingeschränkt zu gebrauchen. Wenn beispielsweise junge Menschen

erkranken, ergeben sich für die Behandlung häufig andere Fragen und Probleme als wenn alte Menschen an der Myasthenie gravis erkranken. Dies meint nicht den Anspruch auf Heilung. Dieser ist mittlerweile bei alten Menschen häufig ähnlich stark ausgeprägt wie bei jungen Menschen. Eine Heilung ist bei der Myasthenia gravis nicht möglich, allerdings sollte für die meisten Patienten eine weitgehende Remission der Erkrankung im Langzeitverlauf ein realistisches Ziel sein.

Wenn also junge Frauen und alte Männer schwach werden, und eine Myasthenia gravis als Ursache diagnostiziert wird, stellen sich alters- und geschlechtsabhängig häufig folgende Fragen. Welchen Einfluss hat die Myasthenie auf die Schwangerschaft? Welchen Einfluss hat die Schwangerschaft auf Myasthenie? Welchen Einfluss haben die Medikamente, vor allem die Immunsuppressiva auf das ungeborene Kind? Bewältigt die Myasthenie-krankte Mutter das Leben mit einem Kind?⁴⁹ Die Besonderheit ist hier, dass eine chronische Erkrankung die Familienplanung beeinflusst. Ein individualisierter Therapieansatz, der interdisziplinär vorgeht und psychologische Gesichtspunkte berücksichtigt, wird es ermöglichen können, dass Myasthenie-Frauen ihren Kinderwunsch umsetzen können.⁵⁰ Ein weiteres häufiges Problem ist die Komorbidität. Vor allem junge Frauen leiden vergleichsweise häufig an einer oder mehreren weiteren Autoimmunerkrankungen. Hier ist ebenfalls eine interdisziplinär mit Internisten, Rheumatologen und Dermatologen abgestimmte Therapie notwendig. Bei älteren Myasthenie-Patienten, hier vor allem Männern, liegen andere Komorbiditäten vor. Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (z.B. koronare Herzerkrankungen), Stoffwechselerkrankungen (Gicht, Diabetes mellitus, Osteoporose), Lungenerkrankungen (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung), psychische Erkrankungen (Depression), um nur einige häufige zu nennen, erschweren die Therapie enorm. Diese Erkrankungen liegen zudem häufig in variablen Konstellationen vor. Medikamente, die für die Behandlung der Myasthenie notwendig sind, haben häufig einen negativen Einfluss auf die o.g. Komorbiditäten, dies gilt auch *vice versa*. Diese Komplexität ist in klinischen Studien nicht abgebildet und lässt sich auch auf Grund der für große Studien zu geringen Fallzahlen dieser Erkrankung im Gegensatz zu den häufigen Tumorerkrankungen⁵¹ nur unzureichend abbilden. Ein sinnvoller Ansatz wäre hier, Patientendaten aus der Praxis umfassend zu erheben und auszuwerten. Hier

entwickelt sich in Analogie zum systematischen Screening (-omics) in Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Metabolom-Daten der sogenannte *Patientomics*-Ansatz.⁵² Neben Datenschutz-rechtlichen Problemen ergeben sich weitere Schwierigkeiten. So ist das systematische Sammeln bzw. Verbinden von Routinedaten aus der Langzeitversorgung von Patienten logistisch sehr aufwendig und die Datenauswertung methodisch extrem komplex.

Ein wesentliches Problem in der Behandlung der Myasthenia gravis ist, dass der Verlauf der Erkrankung zumindest in den ersten Jahren schwer vorhersehbar ist. Spontane Remissionen, milde Verläufe kommen mit ca. 20% genauso häufig vor wie myasthene Krisen.^{4,5} Für eine möglichst effektive und nebenwirkungsarme Therapie wären prädiktive Biomarker hilfreich. Insbesondere folgende Fragen stellen sich häufig in der Behandlung des einzelnen Myasthenie-Patienten: 1) Kommt es zu einer Generalisierung bei einer okulären Verlaufsformen der Erkrankung? 2) Drohen im weiteren Verlauf myasthene Krisen? 3) Bei fehlendem Anhalt für ein Thymom, verbessert eine Thymektomie den weiteren Verlauf der Myasthenia gravis? 4) Ist eine Langzeitimmunsuppression für die dauerhafte Induktion der Remission notwendig? 5) Welches Langzeitimmunsuppressivum bietet die besten Chancen für den Patienten, eine dauerhafte Remission zu induzieren? Zwar können Myasthenie-spezifische Autoantikörper zumindest teilweise prädiktive Aussagen geben, diese sind jedoch sehr ungenau. Vor allem genetische Marker und microRNA Expressionsmuster im Blut, die die Immun(dys)funktion des Patienten besser charakterisieren können, werden wahrscheinlich in Zukunft helfen, die Therapie besser zu stratifizieren.

Literatur

1. Jolly F (1895). Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. Berliner Klinische Wochenschrift 32: 1–6.
2. Keesey J (1998). Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 55: 745–746.
3. Walker MB (1934). Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1: 1200–1.
4. Grob D1, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008 Feb; 37(2): 141–9.

5. Simpson JA (1964). Immunological disturbances in myasthenia gravis with report of Hashimoto's disease developing after thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 27: 485–92.
6. Aarli JA, Mattsson C, Heilbronn E (1975). Antibodies against nicotinic acetylcholine receptor and skeletal muscle in human and experimental myasthenia gravis. *Scand J Immunol.* 4: 849–52.
7. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I (1975). Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 190: 397–9.
8. Simpson JF, Westerberg MR, Magee KR (1966). Myasthenia gravis. An analysis of 295 cases. *Acta Neurol Scand.* 42: Suppl 23: 1–27.
9. McGrogan AI, Sneddon S, de Vries CS (2010). The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 34: 171–83.
10. Meriggioli MN, Sanders DB (2009). Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 8: 475–90.
11. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A (2001). Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 7: 365–8.
12. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y (2011). Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 69: 418–22.
13. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, Schaeffer L, Schalke B, Kröger S (2014). Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 82: 1976–83.
14. Jacob S, Viegas S, Leite MI, Webster R, Cossins J, Kennett R, Hilton-Jones D, Morgan BP, Vincent A (2012). Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol* 69: 994–1001.
15. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B (2014). Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 48–49: 143–8.
16. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P (2013). The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev.* 12: 875–84.
17. Berrih-Aknin S, Le Panse R (2014). Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun.* 52: 90–100.

18. Schaffert H, Pelz A, Saxena A, Losen M, Meisel A, Thiel A, Kohler S (2015). IL-17-producing CD4⁺ T cells contribute to the loss of B-cell tolerance in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Eur J Immunol*. doi: 10.1002/eji.201445064.
19. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A (2014). Genetic basis of myasthenia gravis – a comprehensive review. *J Autoimmun*. 52: 146–53.
20. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA, Marangi G, Abramzon Y, Arepalli S, Chong S, Hernandez DG, Johnson JO, Bartoccioni E, Scuderi F, Maestri M, Gibbs JR, Errichiello E, Chiò A, Restagno G, Sabatelli M, Macek M, Scholz SW, Corse A, Chaudhry V, Benatar M, Barohn RJ, McVey A, Pasnoor M, Dimachkie MM, Rowin J, Kissel J, Freimer M, Kaminski HJ, Sanders DB, Lipscomb B, Massey JM, Chopra M, Howard JF Jr, Koopman WJ, Nicolle MW, Pascuzzi RM, Pestronk A, Wulf C, Florence J, Blackmore D, Soloway A, Siddiqi Z, Muppidi S, Wolfe G, Richman D, Mezei MM, Jiwa T, Oger J, Drachman DB, Traynor BJ (2015). A Genome-wide Association Study of Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4103.
21. Rückert JC, Ismail M, Badakhshi H, Meisel A, Swierzy M (2014). Thymectomy in myasthenia and/or thymoma. *Zentralbl Chir*. 139: 121–32.
22. Oosterhuis HJGH (1997). *Myasthenia Gravis*. Swets & Zeitliner.
23. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA (2013). Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 10: CD008111.
24. Gronseth GS1, Barohn RJ (2000). Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55: 7–15.
25. Rueckert J, Swierzy M, Badakhshi H, Meisel A, Ismail M (2015). Robotic-Assisted Thymectomy: Surgical Procedure and Results. *Thorac Cardiovasc Surg*. [Epub ahead of print]
26. Benatar M (2006). A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 16: 459–67.
27. Walker MB (1935). The action of physostigmine and ‘Prostigmin’ in the treatment of myasthenia gravis. *Proc Roy Soc Med* 28: 759–60.
28. Chaudhuri A, Behan PO (2009). Myasthenic crisis. *QJM* 102: 97–107.
29. Schwab I, Nimmerjahn F (2013). Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 13: 176–89.

30. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A (2014). Glucocorticoids in myasthenia gravis – if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand.* 130: 211–21.
31. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B (1998). A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology.* 50: 1778–83.
32. Hehir MK1, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB (2010). Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve.* 41: 593–8.
33. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M (2011). A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 11: 97.
34. Sanders DB1, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, Melms A, Nicolle MW, Solomons N, Richman DP (2008). An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology.* 71: 400–6.
35. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW (2006). Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int.* 19: 607–20.
36. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PE, Gaist D (2013). Use of azathioprine for non-thymoma myasthenia and risk of cancer: a nationwide case-control study in Denmark. *Eur J Neurol.* 20: 942–8.
37. Pedersen EG1, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PE, Gaist D (2014). Risk of non-melanoma skin cancer in myasthenia patients treated with azathioprine. *Eur J Neurol.* 21: 454–8.
38. Wee JS1, Marinaki A, Smith CH (2011). Life threatening myelotoxicity secondary to azathioprine in a patient with atopic eczema and normal thio-purine methyltransferase activity. *BMJ.* 342: d1417.
39. Blaker PA, Arenas-Hernandez M, Smith MA, Shobowale-Bakre EA, Fairbanks L, Irving PM, Sanderson JD, Marinaki AM (2013). Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition. *Biochem Pharmacol.* 86: 539–47.
40. <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/3005-11-68-11-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms>
41. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I (2012). Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 78:189–93.

42. Díaz-Manera J, Rojas García R, Illa I (2012). Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 13: 1873–83.
43. Kohler S, Keil TO, Swierzy M, Hoffmann S, Schaffert H, Ismail M, Rückert JC, Alexander T, Hiepe F, Gross C, Thiel A, Meisel A (2013). Disturbed B cell subpopulations and increased plasma cells in myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol.* 264: 114–9.
44. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102594>
45. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, Mellion ML, Benatar MG, Farrugia ME, Wang JJ, Malhotra SS, Kissel JT; MG Study Group (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 48: 76–84.
46. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G (2013). What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics.* 14: 55.
47. Murphy SM1, Puwanant A, Griggs RC (2012). Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases. *Ann Neurol.* 72: 481–90.
48. Crome P, Lally F, Cherubini A, Oristrell J, Beswick AD, Clarfield AM, Hertogh C, Lesauskaite V, Prada GI, Szczerbińska K, Topinkova E, Sinclair-Cohen J, Edbrooke D, Mills G (2011). Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs Aging.* 28: 667–77.
49. Ohlraun S, Hoffmann S, Klehmet J, Kohler S, Grittner U, Schneider A, Heuschmann PU, Meisel A (2014). Impact of Myasthenia Gravis on family planning: How do women with Myasthenia Gravis decide and why? *Muscle Nerve.* doi: 10.1002/mus.24556.
50. Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A (2010). Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Nervenarzt.* 81: 956–62.
51. Tourneau CL, Kamal M, Alt M, Verlingue L, Servois V, Sablin MP, Servant N, Paoletti X (2014). The spectrum of clinical trials aiming at personalizing medicine. *Chin Clin Oncol.* 3: 13.
52. <http://eutranslationalmedicine.org/systems-patientomics/>