

Aus der Neurologischen Klinik  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen  
Direktor: Prof. Dr. S. Schwab

**Atemmuskelfunktion**  
**bei**  
**Myasthenia gravis pseudoparalytica**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der  
Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
Martin Dittner  
aus  
Erlangen

**Gedruckt mit Erlaubnis der  
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg**

**Dekan:** Prof. Dr. Schüttler

**Referent:** PD Dr. M. Winterholler

**Koreferent:** Prof. Dr. S. Schwab

**Tag der mündlichen Prüfung:** 28.7.2011

Meiner Frau und meiner Tochter

## **Inhalt**

1. Zusammenfassung	
Hintergrund und Fragestellung .....	1
Patienten und Methoden.....	1
Ergebnisse .....	1
Schlussfolgerung.....	2
Summary .....	3
Background and objective.....	3
Patients and methods.....	3
Results.....	3
Conclusions .....	4
2. Einführung und Fragestellung der Untersuchung .....	5
2.1. Myasthenia gravis pseudoparalytica .....	5
2.2. Myasthenia gravis und Atmung .....	6
2.3. Fragestellung dieser Arbeit .....	6
3. Patienten und Methoden.....	7
3.1. Klinische Untersuchung der Atemmuskulatur und Quantifizierung der Symptomatik .....	8
3.2. Lungenfunktionsuntersuchungen .....	10
3.3. Blutgasanalyse und sonstige Laborwerte .....	10
3.4. Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren .....	10
3.5. Ambulante kardiorespiatorische Polygraphie (Somnocheck®) .....	11
3.6. Stationär durchgeführte Polysomnographie.....	12
3.7. Neurophysiologische Untersuchungen des N. phrenicus.....	13
3.8. Methoden zur Untersuchung von Lebensqualität und Behinderungsgrad .....	14
3.9. Statistische Methoden und Datenverarbeitung.....	14

4.	Ergebnisse .....	15
4.1.	Patienten.....	15
4.2.	Subjektive Beschwerden und Vorerkrankungen der Patienten .....	17
4.3.	Objektive Befunde, klinisch und apparativ .....	17
4.3.1.	Klinische Befunde.....	17
4.3.2.	Acetylcholinrezeptorantikörper .....	19
4.3.3.	Lungenfunktion und Blutgasanalyse.....	19
4.3.4.	Untersuchung des N. phrenicus, repetitive Stimulation mit 3Hz.....	19
4.3.5.	Ambulante kardiorespiratorische Polygraphie und Polysomnographie ...	20
4.4.	Psychometrische und sonstige Skalen.....	20
4.4.1.	Mini Mental StatusTest (MMST) .....	20
4.4.2.	Behinderungsgrad (Barthel-Index) .....	20
4.4.3.	Einschlafneigung (ESS).....	21
4.4.3.	Depressivität (HDS).....	21
4.5.	Zusammenhänge zwischen Klinik, Lungenfunktion, Acetylcholin- rezeptorantikörpern und nächtlicher Atemstörung.....	22
4.5.1.	Störung der Lungenfunktion .....	22
4.5.2.	Störungen der nächtlichen Atmung.....	25
4.6.	Lebensqualität und Atemstörungen.....	25
5.	Diskussion.....	26
6.	Verzeichnis der verwendeten Literatur .....	29
7.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	35
8.	Danksagung.....	37
9.	Lebenslauf.....	38

## 1. Zusammenfassung

### Hintergrund und Fragestellung

Der Myasthenia gravis (MG) liegt eine Autoantikörper vermittelte postsynaptische Störung der neuromuskulären Übertragung zu Grunde. Akute Verschlechterungen der Erkrankung („myasthene Krisen“) geht mit einer Schwäche der Atemmuskulatur bis zur Beatmungspflicht einher. Die Behandlung der Erkrankung mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva (Azathioprin) und Acetylcholinesteraseinhibitoren hat die einst hohe Mortalität der Erkrankung erfreulich gesenkt.

Ziel dieser Arbeit war, Häufigkeit und Ausmaß von Störungen der Atmung in einem unselektierten, behandelten Patientenkollektiv zu ermitteln. Weiterhin sollte der Zusammenhang von Atemstörungen mit der Erkrankungsschwere und dem Titer der Acetylcholinrezeptorantikörper untersucht werden.

### Patienten und Methoden

Untersucht wurden 30 Patienten (17 Frauen) mit einer gesicherten, generalisierten MG. Neben einer klinisch-neurologischen Beurteilung mit Quantifizierung der Symptomatik (Myasthenie-Score von K. Besinger) wurden Lungenfunktionsparameter (FVC im Liegen und Sitzen, FEV1) und Mundverschlussdrücke (P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max) als Ausdruck der Kraft der Atemmuskulatur erhoben. Die nächtliche Atmung wurde mit einer ambulanten kardiorepiratorischen Polygrafie erfasst, einzelne Patienten wurden polysomnographisch untersucht. Lebensqualität und Behinderung im Alltag wurden quantifiziert (Barthel Index, Epworth Sleepiness Scale und Hamilton Depression Scale (HDS)).

### Ergebnisse

Das mittlere Alter der Patienten betrug 52,5 (+/-18,5) Jahre, die mittlere Krankheitsdauer 58 (+/-54) Monate, der mittlere Besinger-Score 5 (+/-3,71) Punkte. 20 Pat. befanden sich im Stadium 2b nach Ossermann, 18 waren thymektomiert worden. 7 (23%) hatten mindestens eine kardiopulmonale Begleiterkrankung. 9 Pat. (30%) beklagten Symptome einer nächtlichen Hypoventilation (Tagesmüdigkeit), 13 Belastungsdyspnoe (43%). 7/27 (26%) wiesen Auffälligkeiten bei der klassischen Lungenfunktionsuntersuchung (FVC im Mittel 95,2% +/-20,2) auf. 11/27 (41%) hatten eine verminderte Atemmuskulaturkraft (P<sub>I</sub>max 64,7 +/-25,3). Eine (meist leichte) nächtliche Atemstörung ließ sich bei 8/30 (27%) nachweisen. In den meisten Fällen wurde sowohl mit Pyridostigmin (25/30=83%) als auch mit Immunsuppressiva (18/30=60%) behandelt. Die aktuelle Krankheitsausprägung (Besinger-Score) korrelierte mit der VK<sub>diff</sub> (rho=0,58; p=0,002) und der Konzentration der Azetylcholinrezeptorantikörper (AchR-AK, p=0,04). Die VK<sub>diff</sub> korrelierte ihrerseits mit der AchR-AK-Konzentration (rho=0,441; p=0,015). Die HDS korrelierte mit Atemstörungen (p=0,03). Ein Zusammenhang zwischen nächtlichen Atmungsstörungen und der Atemmuskulaturkraft fand sich nicht. Bulbäre

Symptome ( $p=0,035$ ), zunehmendes Alter ( $p=0,004$ ), eine  $VK<80\%$  ( $p=0,03$ ), Begleiterkrankungen mit Auswirkung auf die Atmung ( $p=0,02$ ) und ein  $BE>4$  ( $p=0,03$ ) erwiesen sich als Risiko erhöhend bzw. anzeigend für nächtliche Atemstörungen.

### **Schlussfolgerung**

Atemstörungen sind auch bei therapierten Myastheniepatienten häufig. Neben einer sorgfältigen klinischen Evaluation sollte eine Lungenfunktionsuntersuchung mit Atemwegsdruckmessung jede ärztliche Kontrolle ergänzen. Besonders anfällig für Lungen- und Atemwegskomplikationen sind Patienten mit Beteiligung der bulbären Muskulatur. Kardiopulmonale Begleiterkrankungen erhöhen die Atemarbeit. Diese Begleiterkrankungen stellen deshalb Risikofaktoren für eine Erschöpfung der Atemmuskulatur, nächtliche Hypoventilation und Apnoen dar. Bei adäquater medikamentöser Behandlung der MG sind nächtliche Atemstörungen nur selten zu beobachten. Es bestehen jedoch oft beim einzelnen Patienten noch therapeutische Reserven beim Einsatz von Immunsuppressiva und von retardierten Pyridostigminpräparaten.

## Summary

### Background and objective

Myasthenia gravis is a post-synaptic disorder of neuromuscular transmission, triggered by auto-antibodies. Acute deterioration of the disease (myasthenic crisis) is characterized by a weakness of respiratory muscles until the need for mechanical ventilation. The treatment with corticosteroids, immunosuppressants (azathioprine), acetyl-choline esterase inhibitors reduced the previously high mortality of that disease in a detectable way.

This study was designed, to evaluate frequency and severity of respiratory disturbances in an unselected group of MG patients. Furthermore it was designed to assess the correlation of respiratory disorders, disease severity and the titer of acetyl-choline receptor antibodies.

### Patients and methods

30 patients (17 women) reliably diagnosed as having myasthenia gravis were examined. Besides a general neurological assessment was undertaken with quantification of myasthenic symptoms using Besinger's score. In addition the following were undertaken: Lung function examination (FVC in sitting and supine posture, FEV1) was performed, including maximum voluntary airway pressures (P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max). Cardio-respiratory polygraphy was performed. Individual patients underwent polysomnography. Quality of life and disability in everyday life was assessed using Barthel's index, Epworth Sleepiness Scale, Hamilton Depression Scale (HDS).

### Results

The mean age of the patients was 52.5 (+/-18.5) years, the mean duration of the disease was 58 (+/-54) months, the mean score according to Besinger 5 (+/-3,71) pts. 20 of the patients were found to be in stage 2b according to Ossermann's classification, 18 had undergone a thymectomy. 7 (23%) were suffering from at least one accompanying cardiopulmonary disease. 9 patients (30%) complained about symptoms of nocturnal hypoventilation (daytime sleepiness), 13 (43%) had dyspnoea during physical strain. 7/27 (26%) patients presented abnormalities in the (i.e. FVC, FEV1) lung function tests (mean FVC 95,2% +/-20,2). 11/27 (41%) had a reduced force of the respiratory muscles (P<sub>I</sub>max 64,7 +/-25,3). Nocturnal respiratory disorders (in most cases slight) were found in 8/30 (27%) patients. In most cases both, pyridostigmine (25/30=83%) and immunosuppressants (18/30 =60%) were applied. Actual severity of disease as expressed by Besinger's Score correlated with VK<sub>diff</sub> (rho=0.58, p=0.002) and the concentration of the acetylcholine-receptor-antibodies (AchR-AK, p=0.04). The VK<sub>diff</sub> itself correlated with AchR-AK concentration (rho=0.441, p=0.015). The HDS correlated with respiratory disturbances (p=0.03). A correlation between nocturnal respiratory disorders and the force of the respiratory muscles was not found. The presence of bulbar symptoms (p=0.035), higher age (p=0.004), a FVC<80% (p=0.03), accompanying diseases with impact on respiratory



function ( $p=0.02$ ), a  $BE>4$  ( $p=0.03$ ) proved to increase or indicate the individuals risk for nocturnal respiratory disorders.

### **Conclusions**

Respiratory disorders are common among treated myasthenic patients. Every case should be evaluated by a careful clinical examination and lung function assessment with measurement of maximum airway pressures. Where there is bulbar muscle involvement, patients are prone to developing lung and airway complications. Coexisting cardiopulmonary disease increases the strain on respiratory muscles. Such diseases therefore are risk factors for exhaustion of respiratory muscles, for nocturnal hypoventilation and apneas. If MG is adequately treated, nocturnal respiratory problems are rare. Individual treatment can be still improved by extended use of immunosuppressants and delayed release pyridostigmine.

## **2. Einführung und Fragestellung der Untersuchung**

### **2.1. Myasthenia gravis pseudoparalytica**

Ursache der Myasthenia gravis pseudoparalytica ist eine postsynaptische Störung der neuromuskulären Übertragung. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung: IgG-Antikörper blockieren postsynaptische nikotinische Acetylcholinrezeptoren. Das in den synaptischen Spalt aus Vesikeln der Enden der Alpha-Motoneurone freigesetzte Acetylcholin kann die motorische Endplatte nicht mehr in ausreichendem Maße aktivieren. Auch die Acetylcholinrezeptordichte im synaptischen Spalt nimmt ab. Die Folge ist eine abnehmende Membrandepolarisation und damit auch eine geringere Kontraktilität und deutliche Ermüdbarkeit der Muskeln (12). Klinisch steht eine ausgeprägte, rasche Ermüdbarkeit der Muskulatur im Vordergrund. Die Kraft der betroffenen quergestreiften Muskulatur nimmt regelhaft im Tagesverlauf ab. Im Vordergrund steht – oft sogar ausschließlich – eine Schwäche der von den Hirnnerven innervierten Muskulatur. Häufig – besonders zu Beginn der Erkrankung – finden sich Paresen der äußeren Augenmuskeln (okuläre Myasthenie), der Schlund- und Kaumuskulatur (50). Bei sog. „atypischen“, d.h. Acetylcholinrezeptorantikörper negativen Fällen, wurden in den letzten Jahren Antikörper gegen andere Strukturen der motorischen Endplatte (Titin-AK, Ryanodinrezeptor-Ak, MuSK-Ak) nachgewiesen (13, 6, 34). Therapeutisch findet seit Ende der 60er Jahre die Gabe von Acetylcholinesteraseinhibitoren Anwendung (12). Auch diagnostisch weist die passagere Besserung von Paresen nach rascher intravenöser Gabe von Edrophonium-Chlorid eine postsynaptische Störung nach (50). Schon lange ist eine Assoziation mit Thymomen und Thymuskarzinomen (12) bekannt. Seit die Antikörperhypothese durch die Untersuchungen u.a. von Toyka (49) gesichert ist, rückt die immunsuppressive Therapie immer mehr in den Vordergrund. Standard ist die Gabe von Azathioprin mit dem therapeutischen Ziel einer relativen Lymphopenie. Da die Wirkung dieser zytostatischen Substanz oft erst nach 3-6 Monaten eintritt, steht in der Akut- und Induktionstherapie die Gabe von Corticosteroiden im Vordergrund. Strittig ist hier die Höhe der Dosis und vor allem die Geschwindigkeit der Aufdosierung, da zu Beginn der Cortisongabe durchaus Verschlechterungen bis hin zur Beatmungspflicht auftreten können (50). Da der Thymus bei der Bildung von Antikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren eine entscheidende Rolle spielt, wird heute in der Regel auch die Entfernung eines Thymusrestes empfohlen (26, 18, 52).

Die Diagnose einer Myasthenie wird heute auf Grund der klassischen klinischen Zeichen (rasche Ermüdbarkeit der Muskulatur, Simpson-Test), der elektrophysiologischen Befunde (Dekrement bei repetitiver Stimulation eines peripheren Nerven >15% bei supramaximaler 3Hz Stimulation, pathologischer Jitter im Einzelfaser-EMG) sowie des Nachweises von Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren oder die anderen, oben genannten Epitope gestellt. Der Edrophonium-Test kann eine rasch reversible Remission der Paresen beweisen (26).

## **2.2. Myasthenia gravis und Atmung**

Vor der Einführung moderner Behandlungsverfahren lag die Mortalität der MG bei etwa 40% (26), wobei die Todesursache fast ausschließlich respiratorisches Versagen war. Die Mortalität konnte in den letzten Jahren auf fast 0% gesenkt werden (50). Die Beteiligung der Atemmuskulatur und Aspirationspneumonien, die aufgrund der Betroffenheit der Schlundmuskulatur entstehen, führen auch heute noch zu vitaler Gefährdung und zur Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung.

Solche Exacerbationen -„myasthenen Krisen“- treten oft im Rahmen von Infekten oder Schwangerschaft auf. Plasmaseparation und Immunglobulingabe stehen in solchen Fällen als zusätzliche therapeutische Optionen zur Verfügung (12, 50).

Nächtliche Atmungsstörungen und auch Symptome einer Schwäche der Atemmuskulatur wurden immer wieder beschrieben, aber nur in Teilaspekten systematisch untersucht:

In den neunziger Jahren machten einige Studien auf das Problem nächtlicher Atemstörungen (NAS) bei Muskelpatienten allgemein (5, 28, 51) und speziell bei MG (39, 35) aufmerksam und stellten hohe Zahlen an davon betroffenen Patienten fest. Teilweise wurden tagsüber bestimmbare Parameter wie z.B. die VK, veränderte Blutgaspartialdrücke oder Symptome wie morgendliche Kopfschmerzen oder Tagesschläfrigkeit (39, 28) als Prädiktoren für auch nachts oder sogar ausschließlich nachts auftretende Atemstörungen gesehen. Weitere Arbeiten der letzten Jahre zeigten teils eine nur geringe Häufigkeit nächtlicher Atmungsstörungen (37) teils jedoch auch Atmungsstörungen bei bis zu 75% der untersuchten Patienten (46, 35, 1), ein Zusammenhang wurde insbesondere mit der Erkrankungsdauer gesehen (1).

## **2.3. Fragestellung dieser Arbeit:**

Die hier vorliegende Untersuchung soll der Frage nachgehen, in welchem Ausmaß Störungen der Atmung in einem unselektierten, behandelten Patientenkollektiv auftreten. Daneben sollte der Zusammenhang von Atemstörungen mit der Erkrankungsschwere und dem Titer der Acetylcholinrezeptorantikörper untersucht werden. Vor diesem Hintergrund interessiert auch, wie Myasthenie-Patienten heute in der täglichen Praxis behandelt werden.

### 3. Patienten und Methoden

Es wurden 48 Patienten, die an MG erkrankt und in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen ambulant oder stationär untersucht und behandelt worden waren, aus den Unterlagen der Klinik ermittelt und angeschrieben, eine MG-Pat. lag zu diesem Zeitpunkt auf der Intensivstation und wurde eingeschlossen. Es wurden insgesamt 30 Patienten (17 Frauen, 13 Männer) mit einem mittleren Alter von 52,5 (+/-18,5) Jahren untersucht. Die jüngste Patientin war 21, die älteste 84 Jahre alt. Bei allen Patienten war die Diagnose initial klinisch mit dem Edrophonium-Test, sowie neurophysiologisch durch den Nachweis eines Dekrementes der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials (MAP) >15% bei repetitiver supramaximaler 3 Hertz Stimulation und/oder einem pathologischen Jitter im Einzelfaser-EMG gestellt worden. Mit einer Ausnahme waren bei allen Patienten initial Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren in deutlich erhöhter Konzentration nachgewiesen worden.

Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Standardisierte Anamnese und neurologisch-klinische Untersuchung mit Focussierung auf Zeichen einer neuromuskulär bedingten Atemstörung und die bisherige Therapie der Myasthenie. Der klinische Schweregrad wurde mit dem Besinger-Score und dem Barthel-Index erfaßt.
- Lungenfunktion (VK, FEV1, PImax, PEmax)
- Repetitive 3Hz Stimulation des N.phrenicus
- Arterielle Blutgasanalyse
- Bestimmung der Acetylcholinrezeptor-Antikörper im Serum
- Apnoe-Screening mit dem Somnocheck (28/30 Patienten) und Polysomnographie bei ausgewählten Patienten (n=4).

### **Kurze Darstellung der verwendeten Methoden:**

#### **3.1. Klinische Untersuchung der Atemmuskulatur und Quantifizierung der Symptomatik**

Für die allgemeine neurologische Untersuchung sowie die internistische Untersuchung sei auf die einschlägigen Lehrbücher (z.B. 27, 7) verwiesen. Die klinische Beurteilung der Paresegrade erfolgte nach Scheid (42).

Klinische Untersuchung der Funktion der Atemmuskulatur:

1. Inspektion: besteht Orthopnoe, setzt der Patient die Atemhilfsmuskulatur bei der Inspiration ein? Kommt es zu Einziehungen der oberen Thoraxapertur?
2. Beurteilung von Atemfrequenz, Phonationszeit und Stimme. Auskultation/Perkussion der Lungen, Beurteilung der Verschieblichkeit des Zwerchfells bei maximaler In- und Expiration. Beurteilung des Hustenstoßes.
3. Beurteilung der Zwerchfellfunktion im Liegen: ist eine tiefe Inspiration „in den Bauch hinein“ möglich, können paradoxe Zwerchfellbewegungen beobachtet werden? Besteht eine respiratorische Alternanz (wechselnder Einsatz von Atemhilfsmuskulatur und Zwerchfell)?
4. Kraft und Trofik der relevanten Atemhilfsmuskulatur: Die gesamte Rumpfmuskulatur dient direkt oder indirekt der Atmung. Bestimmte Muskelgruppen sind gut zu untersuchen: M. pectoralis, Kopfbeugung (Mm. sternocleidomastoidei), Nachweis einer Scapula alata (M. serratus anterior). Prüfung der Abdominalmuskulatur: Kann der Oberkörper ohne Abstützen der Arme aus dem Liegen aufgerichtet werden?
5. Beurteilung sekundärer mechanischer (orthopädischer) Beeinträchtigungen der Atemmechanik: Thoraxdeformitäten, (Kypho-) Skoliose.
6. Beurteilung der Funktion der bulbären (Zungen-Schlund-) Muskulatur und der Schutzreflexe.

Zur Quantifizierung der aktuellen Symptomatik wurde der Myasthenie-Score nach K. Besinger (BESC) eingesetzt (2).

Abb. 3.1.: Der Besinger Myasthenie Score

1. Generalisierte Symptome					
1.1. Extremitäten- und Rumpfmuskulatur: Ausprägung der Schwäche					
		Ohne Symptome	gering	mäßig	stark
Score		0	1	2	3
Armvorhalten (90°, stehend)		240''	90''-240''	10''-90''	<10''
Beinvorhalten (45°, Rückenlage)		100''	30''-100''	0''-30''	0''
Kopfheben		120''	30''-120''	0''-30''	0''
Vigorimetertest (Dekrement nach 10 max. Faustschlüssen)		0%-15%	15%-30%	30%-75%	>75%
Vitalkapazität (max.Expiration nach max.Inspiration)	männlich	>3,5 l	2,5 l - 3,5 l	1,5 l - 2,5 l	<1,5 l
	weiblich	>2,5 l	1,8 l - 2,5 l	1,2 l - 1,8 l	<1,2 l
1.2. Fazio – pharyngeale Muskulatur: Ausprägung der Schwäche					
Score		0	1	2	3
Gesichtsmuskulatur	normal		Mindestens Schwäche (Lidschlußtest, „i“, „o“)	Lidschluß inkomplett, „i“, „o“ deutlich eingeschränkt	Amimie
Kauen	normal		Kauschwäche (Ermüdung während des Essens)	Zerkleinerte Kost	Magensonde
Schlucken	normal		Erschwert (Ermüdung bei Essen und Trinken)	Inkompletter Gaumenschluß (häufiges Verschlucken, nasale Sprache)	Magensonde
2. Okuläre Symptome					
Doppelbilder		60 ''	10''-60''	0''-10''	spontan
Ptosis		60 ''	10''-60''	0''-10''	spontan

### 3.2. Lungenfunktionsuntersuchungen

Für die Messung der Lungenfunktion und der Atemmuskulaturkraft wurde ein System der Firma Jaeger-Toennies (Masterscope®) verwendet. Geräteintern werden alters-, geschlechts-, größen- und gewichtskorrelierte Normwerte von Criée herangezogen (8). Die Untersuchung der Atemvolumina erfolgte standardisiert am sitzenden und am liegenden Patienten. Beurteilt wurden Vitalkapazität (VK), maximales expiratorisches Sekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>, Tiffeneau-Test). Werte, die unter 80% des Erwartungswertes lagen, wurden als pathologisch gewertet. Berechnet wurde VK<sub>diff</sub> als Differenz VK liegend-VK sitzend. Bei Patienten mit isolierter Schwäche des Diaphragmas ist die im Liegen gemessene VK gewöhnlich gegenüber der im Sitzen gemessenen VK um mindestens 10% gemindert (24, 5, 15).

Für die Beurteilung der Atemmuskulaturkraft wurde der inspiratorische und expiratorische Mundverschlußdruck bei maximaler willkürlicher Inspiration (P<sub>I</sub>max) und Expiration (P<sub>E</sub>max) gegen ein Verschlußventil gemessen. Eine ausführliche Darstellung der Methodik findet sich bei Criée (9, 8): Der bei der Inspiration entstehende intrapleurale subatmosphärische Druck überträgt sich im geschlossenen System, das heißt bei vollständigem Mundschluß und mit einer Nasenklemme verschlossener Nase auf das gesamte belüftete System. Dieser Druck überträgt sich auch auf das vom Mund dicht umschlossen gehaltene Mundventil. Dieses Verschlußventil besteht aus einer Klappe, an der der Öffnungs- bzw. Verschlußwiderstand gemessen wird. Über einen elektronischen Druckwandler wird die Messung auf einen PC übertragen. Da die gemessenen Werte von der Mitarbeit des Patienten abhängig sind, wurde jede Messung mindestens dreimal wiederholt. Der Maximalwert – mindestens über eine Sekunde gehalten – wurde herangezogen. Weniger als 60% des Erwartungswertes galten als pathologisch (53).

### 3.3. Blutgasanalyse und sonstige Laborwerte

Arterielle Blutproben wurden aus der A. radialis nach Durchführung des Allen-Tests entnommen. Die Bestimmung der Blutgase erfolgte temperaturadaptiert mit einem Gerät der Firma NOVA Biomedical, Oberschleißheim (Stat Profile Ultra®). Es wurden folgende Normbereiche festgelegt: SaO<sub>2</sub>>95, pO<sub>2</sub>>70 mmHg; pCO<sub>2</sub>: 36-44 mmHg; BE +2 / -2 (33).

### 3.4. Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren

Diese wurden nach dem ELISA - Prinzip im Rahmen von Routineuntersuchungen im Labor der Medizinischen Klinik III der Universität Erlangen bestimmt. Pathologisch ist ein Wert >0,4 ng/ml (16).

### **3.5. Ambulante kardiorespiatorische Polygraphie (Somnocheck®)**

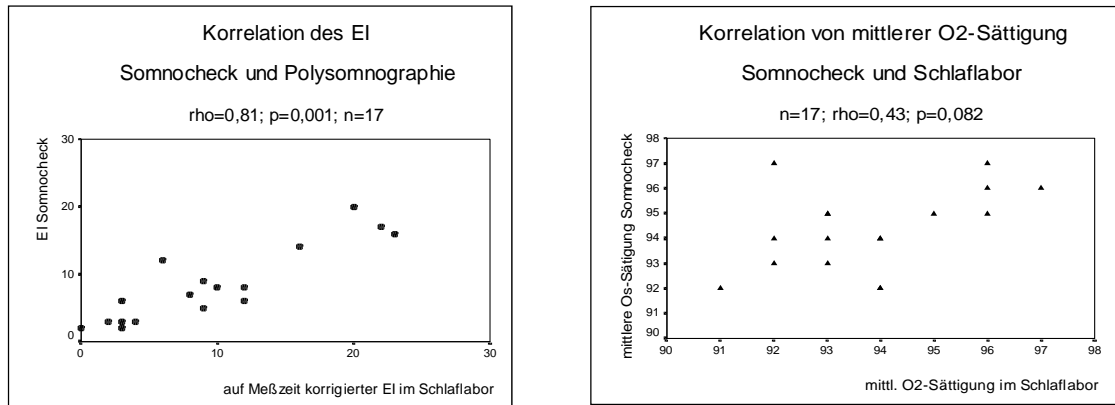
Die Untersuchung der Atmung im Schlaf wurde mit Hilfe eines Gerätes der Fa. Weinmann, Hamburg, durchgeführt (Somnocheck®). Das mit einem Akku versorgte Gerät wird mit Hilfe eines PC auf automatischen Meßbeginn und -abschluß programmiert. Der Atemfluß wird mit einem oronasalen Thermistor erfaßt. In dem Thermistor ist ein Schnarchmikrophon integriert. Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz werden mit Hilfe eines an der Fingerbeere befestigten Pulsoximeters gemessen. Das Gerät wird mit Gurten am vorderen, links-lateralen Thorax des Patienten befestigt, die Körperlage wird über einen integrierten Lagesensor ermittelt. Die Meßdaten wurden einerseits automatisch über die zur Verfügung stehende Software (Version V 1.02) ausgewertet (= nicht-korrigierte Messungen); darüber hinaus erfolgte eine visuelle Auswertung durch erfahrene Untersucher (=korrigierte Messung): Als Apnoen galten Flowminderungen von mindestens 10 Sekunden Dauer unter die 5% Grenze, als Hypopnoen Flowminderungen unter 70% mit einem nachfolgenden Sauerstoffsättigungsabfall von mindestens 4 %. Beurteilt wurden: Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Entsättigungsindex (EI). Die Indices beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse bezogen auf die gesamte Meßdauer. Darüber hinaus wurden die minimale und mittlere Sauerstoffsättigung beurteilt.

#### **Validierung des Somnocheck®**

Die Funktion des Somnocheck® wurde 1998 im Rahmen einer Untersuchung an 59 Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom von Hein validiert (21). Er fand eine sehr gute Korrelation von Somnocheck und Polysomnographie (PSG). Die Spezifität für den Nachweis pathologischer Befunde betrug bei manueller Korrektur 95%, die Sensitivität 93%. Bredenbröker (4) validierte das Gerät ebenfalls im Vergleich mit PSG-Messungen: er fand eine hochsignifikante Korrelation des AHI ( $p=0,0001$ ) und anderer Parameter. Außerdem wurden bei 17 Patienten unseres Hauses mit neuromuskulären Erkrankungen zu Hause erhobene Befunde des Somnocheck® mit PSG-Befunden verglichen. Die Indices des Somnocheck® sind auf die Meßdauer, das heißt die Liegezeit der Patienten und nicht die Schlafzeit bezogen. Dies wird bei der Auswertung der PSG berücksichtigt: die Anzahl der bei der PSG aufgezeichneten Ereignisse wurde bezogen auf die Meßdauer und nicht wie üblich bezogen auf die Schlafdauer berechnet. Es findet sich eine hochsignifikante Korrelation des EI ( $p=0,001$ ; Abbildung 3.4.1), eine signifikante Korrelation des AHI ( $p=0,024$ ) und der minimalen Sauerstoffsättigung ( $p=0,034$ ) sowie eine nicht signifikante Korrelation der mittleren Sauerstoffsättigung ( $p=0,082$ ; Abbildung 3.4.2).



Abbildung 3.4.1 und 3.4.2: Korrelation von EI und mittlerer Sauerstoffsättigung von Somnocheck® und Polysomnographie.



**Beurteilung:** Als leichte nächtliche Atemstörung wurde ein  $EI_{\text{somno}} > 5$  und /oder  $AHI_{\text{somno}} > 5$ , eine mittlere Sauerstoffsättigung  $< 94\%$  und eine minimale Sauerstoffsättigung  $< 85\%$  gewertet. Als deutliche nächtliche Atemstörung werteten wir:  $EI_{\text{somno}} > 10$  und /oder  $AHI_{\text{somno}} > 10$ , eine mittlere Sauerstoffsättigung  $< 90\%$  und eine minimale Sauerstoffsättigung  $< 80\%$ .

### 3.6. Stationär durchgeführte Polysomnographie

Die stationäre Polysomnographie wurde im Schlaflabor der Medizinischen Klinik I und im Schlaflabor der Psychiatrischen Klinik der Universität Erlangen durchgeführt. Die Messungen wurden nach einer Adaptationsnacht durchgeführt und erfolgten gemäß dem DGSM-Standard: Die Ableitungen im einzelnen: EEG (Electroenzephalogramm, nach dem 10/20 System) C4A1 / C3A2, EOG beidseits, Oberflächen-EMG-Ableitung am Kinn sowie der Mm. tibiales ant. beidseits, Messung des oronasalen Flows mittels Thermistor, Messung der thorakalen / abdominalen Atembewegungen über die Dehnung, Schnarchmikrophon, Pulsoximetrie (Fingersensor), EKG, Lagesensor, Videoaufzeichnung. Die Daten wurden kontinuierlich während der gesamten Nacht (22.30 bis 6.30 Uhr) gemessen und auf einer Festplatte aufgezeichnet. Die Einteilung der Schlafstadien erfolgte entsprechend den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (40). Als Apnoen galten Atempausen von mindestens 10 Sekunden Dauer, Hypopnoe wurde als Minderung des mittels Thermistor gemessenen oronasalen Flow um mindestens 50% definiert. Weiterhin wurden als Hypopnoe Phasen einer deutlichen Flowminderung mit konsekutivem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 4% gewertet (32). Apnoe/Hypopnoe-Ereignisse als obstruktiv, gemischt oder zentral beurteilt: obstruktive Apnoen lagen vor, wenn bei fehlendem Atemfluß noch thorakale und/oder abdominelle Atembewegungen sichtbar waren, bei zentralen Atempausen durften keine Atembewegungen erkennbar sein (55, 19).

### 3.7. Neurophysiologische Untersuchungen des N. phrenicus

Die Elektroneurographie des Nervus phrenicus erfolgte entsprechend der Methode, die 1967 von Newsom-Davis (10) beschrieben und später von Bolton (3) und Zifko (59, 60, 56, 61, 58) modifiziert wurde.

**Vorgehen bei Stimulation und Ableitung:** Die elektrische Oberflächenstimulation des N.phrenicus erfolgt im distalen seitlichen Halsdreieck am Oberrand der Klavikel, lateral des M. sternocleidomastoideus. Die Ableitung erfolgt mit Oberflächenelektroden: die aktive (-) Elektrode liegt fünf Zentimeter über der Spitze des Xiphoid, die Referenzelektrode (+) wird 16 cm distal davon am ipsilateralen Rippenbogen verklebt. Verschiedene technische Details, wie die unbeabsichtigte Stimulation des Plexus brachialis (initial positive Deflexion und kürzere Latenz), EKG-Artefakte und die Abhängigkeit des Zwerchfell-MAP von der Atemphase (Zunahme des MAP während der Inspiration), positive Korrelation des MAP mit Brustumfang und Nikotinabusus müssen in Betracht gezogen werden. Die N.phrenicus – Latenz korreliert positiv mit dem Alter (56). Es wurden die Normwerte von Zifko und Boulton (59) herangezogen, ergänzt durch die Untersuchung an 24 gesunden Probanden. Bei diesen betrug die Latenz des N.phrenicus links 6,8 (+/-0,67) ms, rechts 6,9 (+/-8,2) ms. Die Amplitude betrug links 0,5 (+/-0,17) mV, rechts 0,6 (+/-0,22) mV. Der obere Grenzwert der distalen Phrenicuslatenz beträgt in unserem Labor 8,5 m/s, die Mindesthöhe der Amplitude des MAP 0,3 mV. Die Untersuchung des N. medianus wurde entsprechend den üblichen Standards nach der von Buchthal und Rosenfeld vorgeschlagenen Methode durchgeführt (27). Stimulation und Ableitung entsprechen der oben beschriebenen Technik. Nach Zifko (57) ist die negative Fläche des MAP des Diaphragmas ein konstanter Wert. Sie wird für die Beurteilung des Dekrements herangezogen. Die Stimulation des N.phrenicus erfolgt mit 3 Hz, für das Dekrement werden erstes und fünftes MAP herangezogen. Ein Dekrement >15 % gilt als pathologisch.

### 3.8. Methoden zur Untersuchung von Lebensqualität und Behinderungsgrad

#### **Barthel-Index**

Der Barthel-Index ist ein weit verbreiteter Score zur Beurteilung von Alltagsfunktionen von Patienten mit behindernden neurologischen Erkrankungen (29).

#### **Besinger-Myasthenie-Score**

Der Besinger-Myasthenie Score ist ein weit verbreiteter, 1983 von Besinger beschriebener Score zur Beurteilung der Ermüdbarkeit der Muskulatur bei neuromuskulären Übertragungsstörungen (vgl. S8, Abb 3.1.) (2).

#### **HDS (Hamilton Depression Scale)**

Beim HDS handelt es sich um die in Studien am häufigsten verwendete Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Erfassung depressiver Symptome. Die Werteskala reicht von 0-55 Punkten wobei 55 der maximalen Ausprägung einer Depression entspricht. Festgelegt wurden folgende Grenzen: 8-15 Punkte minderschwere, ab 16 mittelschwere Depression (20, 30).

#### **ESS (Epworth Sleepiness Scale)**

Bei der Epworth Sleepiness Scale handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung. Er wurde in zahlreichen Studien zum Schlaf-Apnoe-Syndrom verwendet (z.B. 28). Eine genaue Beschreibung findet sich bei Johns (23).

### 3.9. Statistische Methoden und Datenverarbeitung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Programme Excel 2000 (Microsoft, Seattle, USA), sowie SPSS 14.0 (Fa. SPSS Inc., Chicago, USA).

Neben der deskriptiven Auswertung der Daten fanden folgende statistische Methoden Anwendung:

- Der Vergleich zweier Patientengruppen (voneinander unabhängige Werte): bezüglich eines Einzelwertes erfolgte mit Hilfe eines Rangsummenvergleiches (Mann-Whitney-U-Test), da es sich in der Regel um nicht normalverteilte Gruppen handelte.
- Für lineare Korrelationen wurde nach Spearman der Korrelationskoeffizient *rho* berechnet, die Beurteilung der Signifikanz einer Korrelation erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test.
- Festgelegte Signifikanzniveaux:  $p < 0,05$ : signifikant;  $p < 0,01$ : hoch signifikant.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten

Die mittlere Erkrankungsdauer der 30 Patienten betrug zum Untersuchungszeitpunkt 58 (+/-54) Monate. Eine Patientin hatte sich in einer myasthenen Krise vorgestellt und musste stationär aufgenommen werden.

Tabelle 4.1.1.: Geschlechts- und Alterverteilung der untersuchten Patienten.

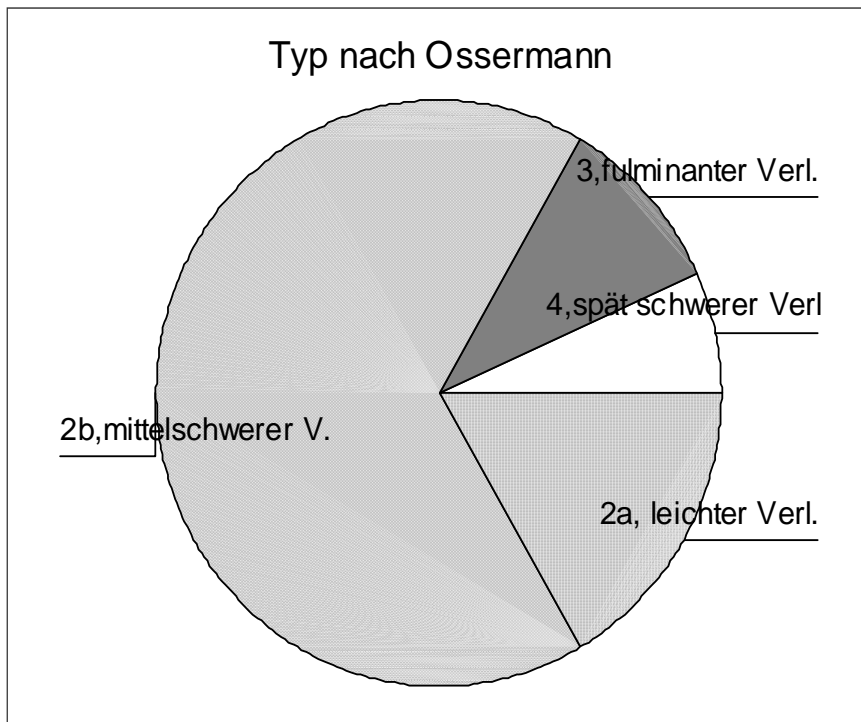
Geschlecht	n / %	Alter	Median	Minimum	Maximum
w	17 / 56,7 %	46,9 +/-16,7	43	27	84
m	13 / 43,3 %	61,1 +/-18,3	70	21	77

Die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungsstadien (Klassifikation nach Ossermann (36)) ist Tabelle 4.1.2. zu entnehmen (Klassifikation nach der schwersten Symptomatik im Verlauf der Erkrankung). Die Patienten der Stadien 3 und 4 waren im Verlauf mindestens einmal beatmungspflichtig geworden. Das Kreisdiagramm Abb 4.1.2. stellt die Zahlenverhältnisse graphisch dar.

Tabelle 4.1.2.: Klassifikation der Myasthenie nach Ossermann (36) (n=30 Patienten)

Erkrankungsstadium	Klinischer Typ	n=	%
1	oculäre Myasthenie	0	0
2a	Leichte generalisierte MG ( <i>langsame Progression von oculär zur Skelett oder Bulbärmuskulatur, Atemmuskulatur klinisch ausgespart</i> )	5	16,7
2b	Mäßige generalisierte MG ( <i>etwas ausgeprägter generalisiert, Atemmuskulatur klinisch nicht betroffen</i> )	20	66,7
3	Akute fulminante Myasthenie ( <i>rascher Beginn und Generalisierung, Atemmuskulatur früh betroffen</i> )	3	10
4	Späte schwere Generalisierung ( <i>schwer, entwickelt sich wenigstens 2 Jahre nach Beginn Form 1 oder 2, Atemmuskulatur regelhaft betroffen</i> )	2	6,7

Abb. 4.1.2.: Verteilung des Schweregrades nach Ossermann (36)



Bei 18 Patienten war im Verlauf eine Thymektomie durchgeführt worden. Diese lag im Mittel 49 (+/-53) Monate zurück. Als problematisch bei der Klassifikation erwies sich, dass die histopathologische Befundung von verschiedenen Untersuchern an verschiedenen Orten durchgeführt und dementsprechend unterschiedliche Klassifikationsschemata herangezogen worden waren. Eine Operation lag schon so lange zurück, dass keine Aufzeichnungen mehr erhältlich waren.

Soweit zu eruieren, handelte es sich histologisch

- bei 4 Patienten um einen Thymusrest
- bei 10 Patienten um ein Thymom
- bei 3 Patienten um ein Thymuscarcinom

Bei dem nicht klärbaren Fall handelte es sich laut Pat. um einen Tumor, die Operation lag über 20 Jahre zurück, Zeichen einer Progression hatten sich in der Zwischenzeit nicht ergeben.

## 4.2. Subjektive Beschwerden und Vorerkrankungen der Patienten

21 Patienten berichteten über allgemeine Adynamie. Über Belastungsdyspnoe berichteten 13 Patienten, 9 klagten über Tagesmüdigkeit, zwei Patienten über Orthopnoe. Zwei Patienten klagten über Atemnot während der Nacht.

*Tabelle 4.2.2 : Begleiterkrankungen der untersuchten Myasthenie-Patienten (n=30 )*

Erkrankungstyp	n=	Begleiterkrankung	n=
Skelett- oder Thoraxwanderkrankung	0		0
			0
Lungenerkrankung	5	Lungengerüsterkrankung	1
		COPD	4
		Z. n. Tbc	0
Adipositas	15	BMI 25-29,9	8
		BMI>30	7
Kreislaufkrankung	1	Herzinsuffizienz NYHA II	1
Sonstige	1	Pulmonale Filiae	1

Insgesamt sieben Patienten litten unter einer oder mehreren Erkrankungen, die entweder die Lungenfunktion oder die Mechanik des Atemapparates beeinträchtigen.

## 4.3. Objektive Befunde, klinisch und apparativ

### 4.3.1. Klinische Befunde

Zum Untersuchungszeitpunkt waren 3 Patienten symptomfrei, 20 Patienten (66%) hatten klinisch oder anamnestisch eine deutliche bulbäre Symptomatik, 14 Patienten (46%) hatten eine Kopfbeugerschwäche. Die Stimme war bei drei Patienten alteriert, fünf Patienten wiesen einen verminderten Hustenstoß auf. Der mittlere Besinger Score betrug 5 (+/-3,8; 0-16 Punkte).

Eine offensichtliche Schwäche des Diaphragmas welche klinisch durch eine paradoxe Bauchatmung deutlich wird, wiesen nur die zwei während der Intensivbehandlung beobachteten Patienten auf. Manifeste Paresen der proximalen Arm- und Schultergürtelmuskulatur hatten sieben Patienten. Eine verminderte Inspirationsfähigkeit fand sich bei vier Patienten. Häufiger waren (meist geringgradige) Paresen der proximalen Beinmuskulatur (insbesondere der Hüftbeuger, n=9). Alle Patienten waren gehfähig. Zwei benutzten eine Gehhilfe. Der mediane Barthel-Index betrug 100, nur eine Patientin benötigte im Selbsthilfebereich Unterstützung. Der BMI betrug 25,8 (+/-5,1).



Tabelle 4.3.2: Medikation der untersuchten Patienten. Die Zahlen in Klammern in der linken Spalte beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die die jeweilige Substanz einnahmen. Die Werte beziehen sich auf  $n=30$  Patienten.

	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
Azathioprin-Tagesdosis (mg) (n=15)	25,00	62,50	73,91	200,00	,00
Mestinon-Tagesdosis (mg) (n=25)	195,00	191,79	153,64	540,00	,00
Prednisolon-Äquivalent TD (mg) (n=5)	,00	5,69	15,22	50,00	,00

Retardiertes Pyridostigmin zur Nacht hatten 7 Patienten erhalten.

#### 4.3.2. Acetylcholinrezeptorantikörper

Bei 28/30 Patienten konnten zum Zeitpunkt der Untersuchung Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren in erhöhten Konzentrationen, im Mittel 47 ( $\pm$ 38) ng/ml Serum nachgewiesen werden.

#### 4.3.3. Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Die Vitalkapazität (VK) lag bei 7/28 Patienten unter 80% des Erwartungswertes. Bei 3 Patienten ergaben sich darüber hinaus Hinweise für eine bronchiale Obstruktion ( $FEV_1 < 80\%$  des Erwartungswertes). Der P<sub>Imax</sub> war bei 10/27 Patienten (37%) und der P<sub>E<sub>max</sub></sub> bei 5/27 Patienten (19%) pathologisch. Eine Hyperkapnie ( $pCO_2 > 45$ mmHg) fand sich bei zwei Patienten. Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung lagen bei allen Patienten im Normbereich.

#### 4.3.4. Untersuchung des Nervus phrenicus, repetitive Stimulation mit 3Hz

Bei 12 Patienten wurde der N. phrenicus beidseits untersucht. Nach Nachweis der supra-maximalen Stimulation und Messung der Latenz zum Zwerchfell erfolgte eine repetitive Stimulation mit einer Reizfrequenz von 3Hz.

Insgesamt wurden 23 N. phrenici gemessen. Bei 11 von 12 Patienten war beidseits ein Muskelaktionspotential abzuleiten, bei einem Patienten nur einseitig. Die Latenz des MAP war bei allen Untersuchten normal ( $< 8,5$ ms). Die mittlere Latenz des rechten N.phrenicus betrug 7,8 ms ( $\pm$ 0,6), die des linken N. phrenicus betrug 7,9 ms ( $\pm$  0,5). Die mittlere Amplitude des MAP betrug rechts 0,48 ( $\pm$  0,6) mV, links 0,47 ( $\pm$ 0,6) mV. Sie unterschied sich damit nicht signifikant von derjenigen der Kontrollgruppe.

Die repetitive Stimulation zeigt bei 18 von 23 Messungen trotz guter Vorbereitung und Facilitation durch Inspiration sehr wechselnd ausgeprägte Amplituden, die wir auf die Verspannung der Patienten zurückführten. Bereits bei Einzelstimulation divergiert das



Zwerchfell-MAP in Abhängigkeit von der Inspirationslage deutlich in der Amplitude, ein Effekt der sich auch in diesen Messungen widerspiegelte. Gut reproduzierbare MAP konnten nur bei fünf Messungen abgeleitet werden. Bei einem Patienten, der später intubiert werden mußte, zeigte sich ein deutliches Dekrement von ersten zum fünften MAP um 20% in der Amplitude und um 23% in der Fläche.

#### **4.3.5. Ambulante kardiorespiratorische Polygraphie und Polysomnographie**

Erstere konnte bei 28/30 Patienten ohne technische Probleme durchgeführt werden. Der mittlere  $AHI_{\text{somno}}$  betrug 3,8 ( $\pm 3,8$ ), der mittlere  $EI_{\text{somno}}$  lag bei 2,5 ( $\pm 3,69$ ), die durchschnittliche Sauerstoffsättigung 94 ( $\pm 2,8$ ) %. Bei 4 Patienten fanden sich pathologische Werte für den  $AHI_{\text{somno}}$ , bei ebenfalls 4 Patienten für den  $EI_{\text{somno}}$ . Mindestens leichte ( $AHI_{\text{somno}}/EI_{\text{somno}} > 5$ ) schlafbezogene Atemstörungen hatten insgesamt sechs Patienten. Zwei dieser Patienten zeigten deutliche ( $AHI_{\text{somno}}$  und  $EI_{\text{somno}} > 10$ ) nächtliche Atemstörungen. Vier Patienten, die signifikante Auffälligkeiten oder suspekte, technisch bedingt nur eingeschränkt verwertbare Befunde im Apnoe-Screening zeigten, wurden im Schlaflabor nachuntersucht. Bei 2 fand sich eine leichte, überwiegend obstruktive, bei einer Patientin eine gemischte Schlafapnoe. Dabei war ein Befund nach Gabe retardierten Pyridostigmins zur Nacht unauffällig geworden.

#### **4.4. Psychometrische und sonstige Skalen**

##### **4.4.1. Mini Mental StatusTest (MMST)**

Die Werte aller untersuchten Patienten lagen oberhalb der kritischen Grenze von 26,5 für die leichte Demenz (14), das Minimum bei 27. Damit konnte eine signifikante kognitive Beeinträchtigung ausgeschlossen werden.

##### **4.4.2. Behinderungsgrad (Barthel-Index)**

Der Mittelwert von 96,7 zeigt die gute Fähigkeit auch der älteren Patienten, sich im Alltag meist vollständig selbst zu versorgen. Der Median lag bei 100 (22 Fälle), je drei Patienten erhielten 95 und 90 Punkte, eine Patientin 80 (zweitschlechtester Wert, Einschränkungen durch aktuelle myasthene Krise bedingt). In 6 Fällen jedoch standen nicht-myasthene Einschränkungen (Kontinenzprobleme) im Vordergrund. Die stärksten Einschränkungen hatten eine hauptsächlich orthopädische Ursache (65 Punkte). Durch Myasthenie bedingte Einschränkungen betrafen nur 2 Patienten (insbesondere Treppensteigen).

#### 4.4.3. Einschlafneigung (ESS)

*Tabelle 4.4.3.: Epworth Sleepiness Scale, Werte der Studiengruppe und zweier literarischer Vergleichsgruppen (Patientengruppe mit mildem OSAS [RDI=8,8 +/-2,3], n=22). Der Mittelwert der Studiengruppe entspricht exakt dem der gesunden Kontrollgruppe, die Werte der Studienpatienten streuen jedoch breiter.*

ESS	n	MW +/- s	Minimum	Maximum
Gesunde Gruppe	30	5,9 +/- 2,2	2	10
Studienpatienten	30	5,9 +/- 4,0	0	14
Mildes OSAS	22	9,5 +/- 3,3	4	16

Die literarischen Gruppen sind einer Arbeit von Murray W. Johns über die ESS entnommen und wurden zur Festlegung von Wertebereichen als Orientierung für die Benutzer dieser Skala verwendet (23). Die auf direkte Frage hin 9x erfolgte Bejahung von Tagesmüdigkeit war über die ESS nicht objektivierbar.

#### 4.4.3. Depressivität (HDS)

1 Patient litt unter einer mittel-, 6 unter einer minderschweren Depression. Der maximale Wert lag bei 16 Punkten, das arithmetische Mittel bei 4,8, der Median bei 3, damit deutlich unterhalb der festgelegten Grenze für die minderschwere Depression. Von einem insgesamt depressiven Krankengut kann also nicht gesprochen werden. Bei den 3 Fällen mit den höchsten Werten gab es jeweils einen Begleitfaktor, der die psychische Belastung der Patienten verstärkt haben könnte: 1. Der Betroffenen bewusste fatale Prognose bei fernmetastasiertem Thymuskarzinom, 2. bereits vor der Erkrankung an MG bestehende psychiatrische Auffälligkeit und 3. M. Cushing bei AZT-Unverträglichkeit und Steroiddauerbehandlung. Sicher durch SAS allein verursachte mittelschwere Depressionen waren nicht zu beobachten. Die Betrachtung des Korrelationskoeffizienten zeigte jedoch einen Zusammenhang zwischen Depressivität und NAS (s.u.).

#### 4.5. Zusammenhang zwischen Klinik, Lungenfunktion, Acetylcholinrezeptorantikörpern und nächtlicher Atemstörung

##### 4.5.1. Störung der Lungenfunktion

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der aktuellen durch die MG bedingten Gesamtbeeinträchtigung der Patienten, ausgedrückt als Besinger-Score (BESC) und dem P<sub>I</sub>max ( $p=0,02$ ), sowie der  $VK_{diff}$ , der Differenz der Vitalkapazität, im Stehen und Liegen gemessen ( $p=0,002$ ). Die  $VK$  selbst korreliert nicht mit dem BESC ( $p=0,387$ ). Zwischen der Konzentration der Acetylcholinrezeptorantikörper und dem  $VK_{diff}$  besteht ein signifikanter ( $p=0,015$ ), zum BESC besteht ebenfalls ein signifikanter ( $p=0,04$ ), mit dem P<sub>I</sub>max ein allenfalls schwacher ( $p=0,3$ ) Zusammenhang (siehe Abbildung 4.5.1.-4.5.5.). Die anamnestische Angabe einer Belastungsdyspnoe hat einen hohen prädiktiven Wert für den Nachweis einer Schwäche der Inspirationsmuskulatur ( $p=0,021$ ).

Abbildung 4.5.1.: Der Besinger-Myasthenie-Score korreliert signifikant mit der Schwäche der Inspirationsmuskulatur insgesamt dargestellt durch den P<sub>I</sub>max.

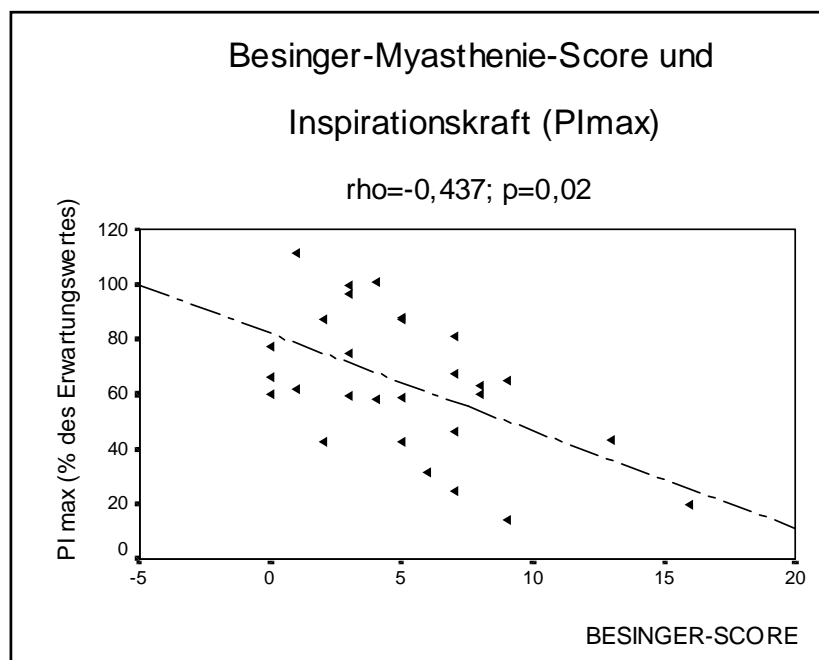
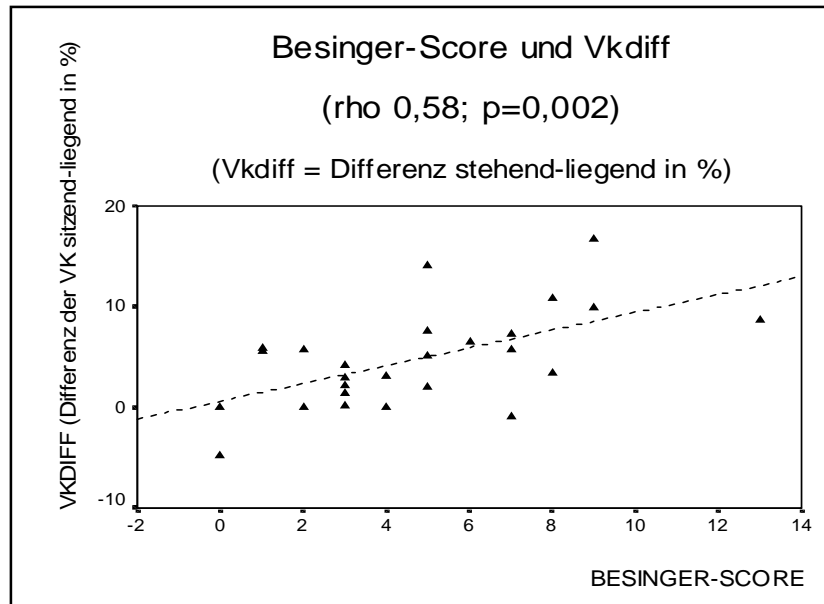


Abbildung 4.5.2.: Der Besinger-Myasthenie-Score korreliert hochsignifikant mit der Zwerchfellschwäche per se, dargestellt durch die  $VK_{diff}$ . (Korrelationskoeffizient und Überschreitungswahrscheinlichkeit siehe Abb.)



Man beachte die logarithmische Auftragung der Konzentration der Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (AchR – AK) auf der X-Achse in den Abbildungen 4.5.3. - 4.5.5.:

Abbildung 4.5.3: Es findet sich eine signifikante Korrelation der Antikörperkonzentration in ng/ml mit dem  $VK_{diff}$  (rho=0,441; p=0,015), in dieser Abb. als VCDIFF abgekürzt.

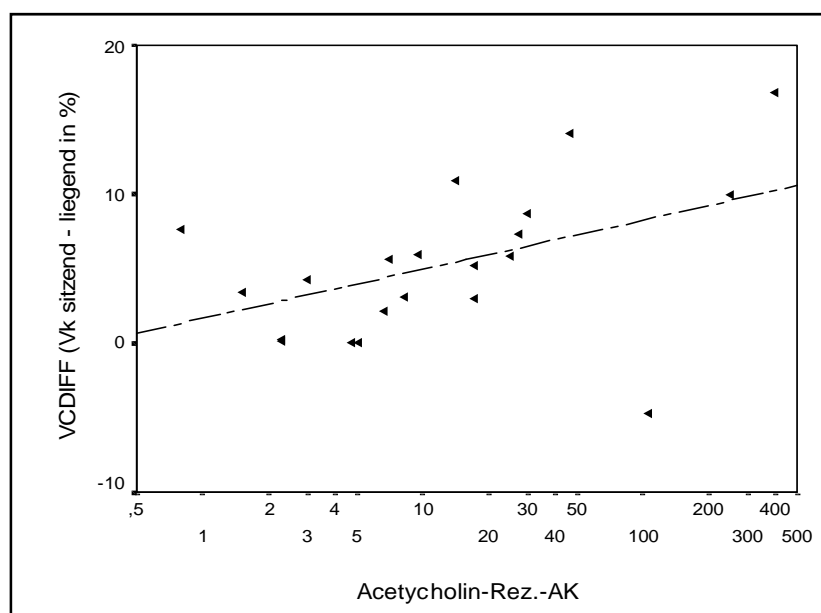


Abbildung 4.5.4.: Der Besinger Myasthenie Score korreliert signifikant mit der Konzentration der AchR - AK (in ng/ml;  $\rho=0,38$ ;  $p=0,04$ )

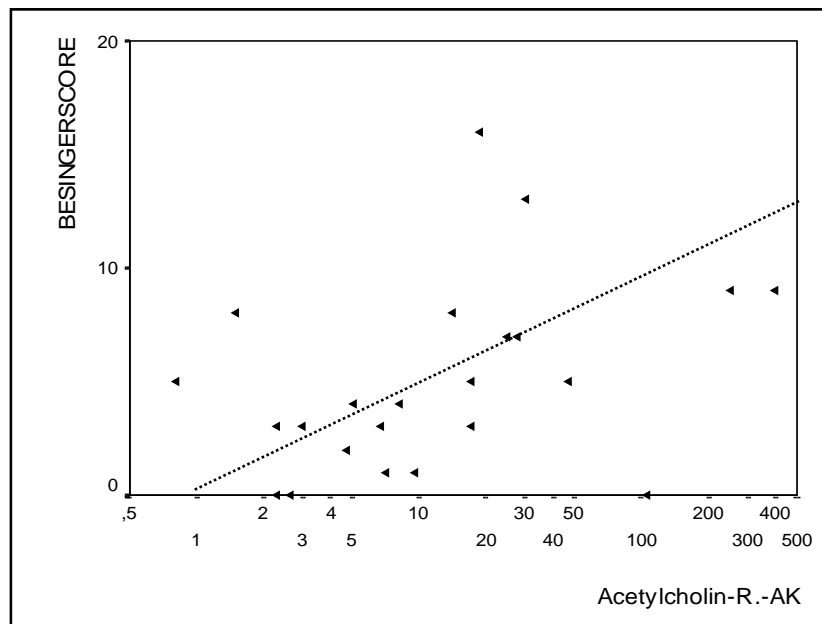
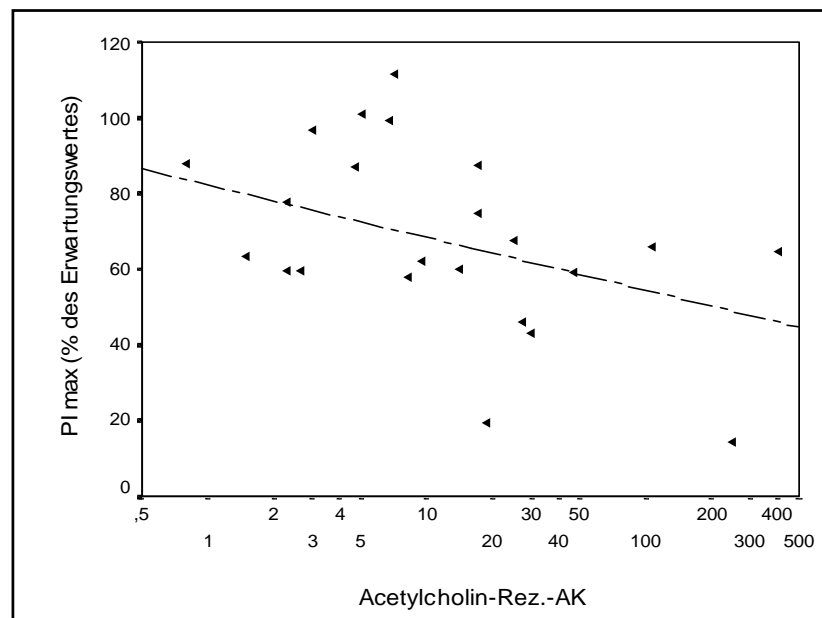


Abbildung 4.5.5.: Die Korrelation der AchR – AK - Konzentration (auch hier in ng/ml) mit dem  $PI_{max}$  ist nur schwach ( $p=0,3$ ).



#### **4.5.2. Störungen der nächtlichen Atmung**

Ein sicherer Zusammenhang zwischen Besinger-Score und nächtlicher Atemstörung (AHI, EI, minimale Sättigung) besteht nicht (höchster p-Wert: 0,24). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der ESS und SC-Werten (für den AHI:  $p=0,158$ ). Als Risikofaktor für eine nächtliche Atemstörung erwies sich das Vorhandensein einer bulbären Symptomatik: ein pathologischer  $EI_{\text{somno}}$  fand sich bei diesen Patienten signifikant häufiger ( $p=0,035$ ). Ein erhöhtes Risiko besteht auch im Alter  $>60$  Jahre ( $p=0,004$ ) sowie bei Begleiterkrankungen, die die Atmung belasten ( $p=0,02$ ).  $P_{\text{Imax}}$  ( $p=0,506$ ) und Vitalkapazität ( $p=0,13$ ) korrelieren nicht mit dem  $EI_{\text{somno}}$ , eine  $VK < 80\%$  hat jedoch einen gewissen prädiktiven Wert ( $p=0,03$ ) für das Auftreten nächtlicher Atemstörungen. Ebenfalls einen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer nächtlichen Atemstörung hat ein  $BE > 4$  ( $p=0,03$ ). Die Konzentration der Acetylcholinrezeptorantikörper korreliert nicht mit den Indices der nächtlichen Atmung. Nur in einem Fall gab es trotz des Einsatzes von retardiertem Pyridostigmin zur Nacht NAS, diese Patientin befand sich in einer myasthenen Krise. In einem Fall verschwand eine deutliche NAS nach Einsatz eines solchen Präparats völlig. Alle anderen Patienten mit NAS hatten bislang kein solches Präparat erhalten.

#### **4.6. Lebensqualität und Atemstörungen**

Ein Zusammenhang mit der Tagesmüdigkeit war weder für nächtliche Atemstörungen noch für die Atemmuskelfunktion in der LUFU nachweisbar, wobei anzumerken ist, dass sich die ESS-Werte der Myastheniepatienten nicht von einem Normkollektiv unterscheiden (26).

Patienten mit nächtlichen Atemstörungen und/oder Atemmuskelschwäche hatten vermehrt depressive Symptome, wie sie mit der HDS (Hamilton Depressions-Skala) erfragt werden ( $p=0,03$ ).

## 5. Diskussion

Die Untersuchung von 30 „normal“ behandelten Patienten mit Myasthenie zeigt, dass bei einem Drittel der Patienten eine Schwäche der Inspirationsmuskulatur besteht. Nächtliche Atemstörungen waren ebenfalls bei 8/30 Patienten nachweisbar. Da sich diese Störungen nicht deckungsgleich verhalten, litten 13 von 30 behandelten Myasthenie-Patienten an Störungen der Atmung.

Es besteht eine Korrelation der Schwäche und (klinischen) Erschöpfbarkeit der Inspirationsmuskulatur mit dem Besinger-Score und der Konzentration der Acetylcholinrezeptorantikörper. Das Auftreten nächtlicher Atemstörungen korreliert nicht mit diesen Faktoren. Hier besteht ein Zusammenhang mit bulbären Symptomen, dem Alter der Patienten und Begleiterkrankungen. Ein inverser Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten nächtlicher Atemstörungen und der Gabe eines retardierten Pyridostigmin-Präparates zur Nacht. Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von Atemstörungen und kardiopulmonalen Begleiterkrankungen.

Trotz der teils erheblichen myasthenen Symptomatik war – bei kritischer Überprüfung der Medikation – ein Teil der Patienten nicht entsprechend den zur Verfügung stehenden medikamentösen Möglichkeiten behandelt.

Das Alter der Patienten, die Verteilung der Myasthenieformen (unter Ausschluss rein okulärer Störungen) und die Thymektomiequote entsprechen dem bei dieser Erkrankung Üblichen, so dass angenommen wird, dass die Untersuchungsergebnisse repräsentativ sind (12, 50, 26).

Die Myasthenia gravis betrifft in vielen Fällen sowohl die In- als auch die Expirationsmuskulatur (45), was sich auch hier bestätigen ließ. Erschwerend kommen in vielen Fällen erhebliche Schluckstörungen mit Aspirationsneigung hinzu. Zur Beatmungspflicht kommt es dementsprechend auch meist im Rahmen von Pneumonien (48, 25).

Etwa 10% - 20% der Myastheniepatienten werden im Laufe der Erkrankung beatmungspflichtig. In der neurologischen Universitätsklinik Erlangen konnten auf der Intensivstation innerhalb von vier Jahren zehn Patienten mit respiratorischem Versagen beobachtet werden (47). Ringuist und Ringuist (41) beobachteten bei 9 mäßig bis schwer betroffenen Patienten eine ausgeprägtere Minderung des PEmax (auf 55%) als des PImax (auf 75%). Die Autoren beobachteten nach Gabe von Acetylcholinesteraseinhibitoren einen Anstieg des PEmax, der jedoch von einem Anstieg des bronchialen Widerstandes begleitet war. Die Autoren führten dies auf eine cholinerge Stimulation der glatten bronchialen Muskulatur zurück, die durch die Gabe eines Sympathomimetikums (Isoproterenol) zu antagonisieren war.

In einer anderen Studie (De Troyer et al. (11)) war dies jedoch nicht der Fall. Auch andere Autoren (31) fanden eine deutliche Besserung der Inspirationskraft (PImax) und des

Zwerchfells (Sniff-Pdi) nach Gabe von Acetylcholinesteraseinhibitoren. Eine noch deutlichere Besserung der Kraft der Atemmuskulatur lässt sich unter Plasmapherese nachweisen (17).

Die gängigen Therapieverfahren der Myasthenie scheinen also einen ausgeprägten Effekt auch auf die Funktion der Atemmuskulatur zu haben. Bei der Analyse der Behandlung der hier untersuchten Patienten fällt jedoch auf, dass in vielen Fällen trotz ausgeprägter Symptomatik keine Immunsuppression durchgeführt wurde und auch kein retardiertes Mestinon rezeptiert wurde.

Einige Untersuchungen (39, 51, 28) zeigten, dass Patienten mit Myasthenie gehäuft nächtliche Atemstörungen haben. Beschrieben werden überwiegend obstruktive Apnoen (39; 44; 51) und Sauerstoffsättigungen.

Labanowski, Schmidt-Nowara et al. (28) vermuten, dass die Ursache nächtlicher Atmungsstörungen überwiegend eine Parese der Schlundmuskulatur, durch die die oberen Atemwege während des Schlafes nicht mehr offengehalten werden können und deshalb kollabieren, verantwortlich ist. Daneben sind auch Paresen der Kehlkopfmuskulatur beschrieben. Diese lassen sich durch ein „sägezahnartiges“ Muster in den Fluß-Volumen-Kurven der Spirometrie nachweisen (43, 38). In dieselbe Richtung weist auch der Zusammenhang von bulbärer Symptomatik und nächtlichen Atemstörung bei den Studienpatienten.

Die Angaben zur Häufigkeit nächtlicher Atemstörungen reichen bis zu 75% (1). Solche Zahlen sind wohl durch eine gewisse Vorselektion der Patienten beeinflusst. In einer mit dieser Arbeit vergleichbaren Untersuchung (37) werden bei lege artis behandelten Myastheniepatienten 21% nächtliche Atemstörungen beschrieben. In die gleiche Richtung weist diese Studie.

Ein Faktor mag eine Häufung schwerer betroffener Patienten in einzelnen Arbeiten, insbesondere auch mit Beteiligung der bulbären Muskulatur sein. Ein erhöhter Widerstand der oberen Atemwege wurde hier nachgewiesen (22, 38), auch die Reversibilität dieser Störung durch die Gabe von Acetylcholinesterasehemmern wurde gezeigt (51). Die Schwäche der Atemmuskulatur, insbesondere des Zwerchfells, korreliert bei der Myasthenie eindeutig mit der Aktivität des immunologischen Prozesses und der allgemeinen Krankheitsaktivität. Umso mehr verwundert es, dass nur wenige der untersuchten Patienten wirklich „ausbehandelt“ waren. Gerade Immunsuppressiva, aber auch retardiertes Pyridostigmin, werden bei der Myasthenie in der täglichen Praxis offensichtlich eher zurückhaltend eingesetzt. In der Zwischenzeit zeigten eine Reihe von Kontrollen nach optimierter Therapie auch eine deutliche Besserung der nächtlichen Atmung der Patienten, die in der Studie Apnoen hatten.

Atemstörungen bei therapierten Myastheniepatienten sind häufig. Neben einer sorgfältigen klinischen Evaluation sollte eine Lungenfunktionsuntersuchung – wenn möglich mit Messung der maximalen willkürlichen Atemwegsdrücke – jede ärztliche Kontrolle ergänzen. Besonders gefährdet sind Patienten mit Beteiligung der bulbären Muskulatur.



Kardiopulmonale Begleiterkrankungen erhöhen die Atemarbeit. Diese stellen deshalb Risikofaktoren für eine Erschöpfung der Atemmuskulatur mit nächtlicher Hypoventilation und Apnoen dar.

Bei Beschwerden, wie (v.a. ausgeprägter) Tagesmüdigkeit, Schlafstörungen oder Belastungsdyspnoe kann mit Hilfe eines nächtlichen Apnoescreenings eine signifikante nächtliche Ventilationsstörung nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Behandlungsoptionen sind die Therapie relevanter Begleiterkrankungen, der vermehrte Einsatz retardierten Pyridostigmins und bei Therapieresistenz CPAP und BIPAP Beatmung.

## 6. Verzeichnis der verwendeten Literatur

1. Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, Shindo K, Ohashi K, Tsunoda S, Shintani S (1998), Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy, *J Neurol* 245(2), 77-80
2. Besinger KA, Toyka KV, Hömberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A, (1983), Long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes of disease activity, *Neurology*, 33, 1316-1321
3. Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ (1986), Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49(5), 563-573
4. Bredenbröcker D, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, von Wiechert P (1998), Somnocheck: Validierung eines neuen ambulanten Meßgerätes zur Erfassung schlafbezogener Atemstörungen, *Somnologie*, 2, 129-134
5. Bye PTP, Ellis ER, Issa FG, Donnelly PM, Sullivan CE (1990), Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease, *Thorax*, 45, 241-247
6. Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, Lu CZ (2004), The significance of titin antibodies in myasthenia gravis--correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. *J Neurol.*, 251(8), 1006-1011
7. Classen M, Diehl V, Kochsiek K: Die körperliche Untersuchung in Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg): *Innere Medizin*; 5. Auflage; Urban & Fischer; München, Jena 2004, 8-12
8. Criée C (1988), Analysis of inspiratory mouth pressures, *Prax Klin Pneumol*, 42, 820-826
9. Criée CP, Laier-Groeneveld G: *Die Atempumpe*; 1. Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1995, 82 Seiten
10. Davis JN (1967), Phrenic nerve conduction in man, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 30(5), 420-426

11. De Troyer A, Borenstein S (1980), Acute changes in respiratory mechanics after pyridostigmine injection in patients with myasthenia gravis, *Am Rev Respir Dis*, 121, 629-638
12. Drachmann DB (1978), Myasthenia gravis, *N Engl J Med*, 298, 232-240
13. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartoccioni E (2003), Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis, *Brain*, 126(Pt 10), 2304-2311
14. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR (1975), „Mini-Mental-State“ a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiat Res*, 12, 189-198
15. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, Gajdos P, Raphaël JC (2001), Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders, *Arch Phys Med Rehabil*, 82(1), 123-128
16. Genth E, Mierau R: Autoantikörper bei Muskelerkrankungen in Thomas L (Hrsg.), *Labor und Diagnose*, 5. Auflage, TH Books Frankfurt / Main, 1998, 865-867
17. Goti P, Spinelli A, Marconi G, Duranti R, Gigliotti F, Pizzi A, Scano G (1995), Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis, *Thorax* 1995, 50, 1080-1086
18. Gronseth GS, 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
19. Guilleminault C, Bassiri A: Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome in Kryger MH, Roth T, Dement WC (Hrsg): *Principles and practice of sleep medicine*, 4. Auflage, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, 1043-1052
20. Hamilton M (1967), Development of a rating scale for primary depressive illness, *Br J Soc Clin Psychol* 6(4), 278-296

21. Hein H, Abdallah C, Jugert C, Kuziek G, Magnussen H (1998), Validierung eines Screening-Gerätes zur Diagnostik und Therapiekontrolle schlafbezogener Atemstörungen. *Somnologie*, 2, 189-193
22. Job A, Raman R, Gnanamuthu C (1992), Laryngeal stridor in myasthenia gravis, *J Laryngol Otol*, 106(7), 633-634
23. Johns MW (1991), A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale, *Sleep*, 14(6), 540-545
24. Kimura K, Tachibana N, Kimura J, Shibasaki H (1999), Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis, *J Neurol Sci*, 164(1), 37-43
25. Kluin KJ, Bromberg MB, Feldman EL, Simmons Z, (1996), Dysphagia in elderly men with myasthenia gravis, *J Neurol Sci*, 138, 49-52
26. Köhler W, Sieb JP: *Myasthenia gravis*, 1. Auflage, Uni-Med-Verlag, Bremen, 2000, 137 Seiten
27. Kunze K: *Untersuchung und Diagnose in Kunze K (Hrsg): Lehrbuch der Neurologie*; 1. Auflage; Thieme Verlag Stuttgart, New York 1992; S20-81
28. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C (1996): Sleep and neuromuscular disease: Frequency of sleep disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population, *Neurology*, 47, 1173-1180
29. Mahoney FI, Barthel DW (1965), Functional evaluation: The Barthel Index, *Md State Med J*, 14, 61-65
30. Masur H, Althoff S, Heyen P, Hörmann G, Nedjar S, Oberwittler C, Papke K, Schneider U, Schulte-Oversohl U, Sträter DR, Vollmer J: *Skalen und Scores in der Neurologie – Quantifizierung neurologischer Defizite in Forschung und Praxis*; 1. Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 1995; 567 Seiten
31. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M (1992), Repetitive stimulation of phrenic nerves in myasthenia gravis, *Thorax*, 47, 640-644
32. Moser NJ, Phillips BA, Berry TD (1994), What is hypopnoea, anyway?, *Chest*, 105, 426-428

33. Müller-Plathe O: Säure-Basen-Gleichgewicht und Blutgase in Thomas L (Hrsg.), Labor und Diagnose, 5. Auflage, TH Books Frankfurt / Main, 1998, 327-338
34. Nemoto Y, Kuwabara S, Misawa S, Kawaguchi N, Hattori T, Takamori M Vincent A (2005), Patterns and severity of neuromuscular transmission failure in seronegative myasthenia gravis, *J Neurosurg Psychiatry* /6(5), 714-718
35. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, George CF, Adams J, Wiebe S (2006), Sleep apnea in patients with myasthenia gravis, *Neurology*, Jul 11, 67(1), 140-142
36. Ossermann KE, Genkins G (1971), Studies in Myasthenia gravis. Review of a 20 years experience in over 1200 patients, *Mt Sinai J Med*, 38, 497-507
37. Prudlo J, Koenig J, Ermert S, Juhász J (2007), Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis, *Eur J Neurol*, 14(3), 321-326
38. Putman MT, Wise RA (1996), Myasthenia gravis and upper airway obstruction, *Chest*, 109, 400-404
39. Quera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, Troche G, Fromageot C, Crowe McCann C, Stoos R, de Lattre J, Raphael JC, Gajdos P (1992), Breathing Disorders during Sleep in Myasthenia Gravis, *Ann Neurol*, 31, 86-92
40. Rechtschaffen, A. and Kales, A (1968), A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human adults, US Government Printing Office, Washington DC, 1968
41. Ringqvist I, Ringqvist T (1971), Changes in respiratory mechanics in myasthenia gravis with therapy. Counteracting effects of anticholinesterase, *Acta Med Scand*, 190, 509-518
42. Scheid W, Gibbels E, Stammer A, Wieck HH, Seidenfaden I, Friedmann G, Jochheim KA: Lehrbuch der Neurologie; 4. Neubearbeitete und erweiterte Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York, 1980, 1159 Seiten
43. Schmidt-Nowara WW, Marder EJ, Feil PA (1984), Respiratory failure in myasthenia gravis due to vocal cord paresis, *Arch Neurol*, 41(5), 567-568

44. Shintani S, Shiozawa Z, Kazumasa S, Matsui T, Tsunoda S (1989), Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis, *Clin Neurol*, 29, 547-553
45. Spinelli A, Marconi G, Gorini M, Pizzi A, Scano G (1992), Control of breathing in patients with myasthenia gravis, *Am Rev Respir Dis*, 145, 1359-1366
46. Stepanyk R, Weber G, Zeitlhofer J (1997), Sleep apnea and cognitive dysfunction in myasthenia gravis, *Acta Med Austriaca*, 24, 128-131
47. Täuber A: Praxis der Therapie der myasthenen Krise, Medizinische Inaugural-Dissertation, Erlangen, 2005, 65 S.
48. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP (1997), Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation, *Neurology*, 48, 1253-1260
49. Toyka KV: Klinische Neuroimmunologie. 1. Auflage, VCH, Weinheim, 1987, 148 S.
50. Toyka KV, Hohlfeld R: Myasthenia gravis und kongenitale Myasthenien in Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H (Hrsg): *Neurologie in Praxis und Klinik; Band II; 3. vollständig überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 1999; 629-652*
51. Van Lunteren E, Kaminsky HJ (1999), Disorders of Sleep and Breathing during Sleep in Neuromuscular Disease, *Sleep and Breathing*, Vol. 3 No. 1, 23-30
52. Wilkins KB, Bulkley GB (1999), Thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis, *Adv Surg*, 32, 105-133
53. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RHT, Spiro A (1984), Predicted normal values for maximum respiratory pressures in caucasian adults and children, *Thorax*, 39, 535-538
54. Winterholler M, Bockelbrink A, Claus D, Borasio GD, Schrank B, Pongratz D, Neundörfer B (1997), Empfehlungen der bayerischen Muskelzentren in der DGM zur Heimbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen Erwachsener, *Nervenarzt*; 68: 351-57

55. White DP: Central sleep apnea in Kryger MH, Roth T, Dement WC (Hrsg): Principles and practice of sleep medicine, 4. Auflage, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005, 969-982
56. Zifko U (1997), Die Elektrophysiologie der Atmung, Nervenarzt, 68, 945-955
57. Zifko U, Bolton CB, Nicolle MW (1998), Repetitive nerve stimulation in studies of respiratory involvement in myasthenia gravis, Ann N Y Acad Sci, 841, 716-719
58. Zifko U, Chen R (1996), The respiratory system, Baillieres Clin Neurol, 5, 477-495
59. Zifko U, Nicolle MW, Remtulla H, Bolton CF (1997), Repetitive phrenic nerve stimulation study in normal subjects, J Clin Neurophysiol, 14, 235-241
60. Zifko UA, Nicolle MW, Grisold W, Bolton CF (1999), Repetitive phrenic nerve stimulation in myasthenia gravis, Neurology, 53, 1083-087
61. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF (1998), Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy, J Neurol Sci, 159, 186-193

## 7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

''	Sekunden
+/-	Standardabweichung
®	registriertes Warenzeichen
Abb.	Abbildung
AchR	Acetylcholin-Rezeptor
AHI, AHI <sub>somno</sub>	Apnoe-Hypopnoe-Index, mit Somnocheck <sup>®</sup> bestimmt
AK	Antikörper, Autoantikörper
BE	Base-Excess
BESC	Myasthenie-Score nach K. Besinger
BIPAP	Biphasic positive airway pressure (Beatmungsart)
BMI	Body-mass-index
C4A1, C3A2	Elektrodenpositionen eines EEGs
COPD	Chronic obstructive lung disease = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure
d.h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalogramm
EI, EI <sub>somno</sub>	Entsättigungs-Index, mit Somnocheck <sup>®</sup> bestimmt
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth-Sleepiness-Scale
Fa.	Firma
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HDS	Hamilton Depression Scale
Hz	Hertz (physikalische Einheit)
IgG	Immunglobulin G
Inc.	Incorporation (Firmenbezeichnung in den USA)
l	Liter
LUFU	Lungenfunktion (-stestung)
m	männlich
M.	Musculus
m/s	Meter pro Sekunde
MAP	Muskelaktionspotential



MG	Myasthenia gravis pseudoparalytica
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMST	Mini-Mental Status Test
ms	Millisekunden
MW	(arithmetischer) Mittelwert
mV	Millivolt
n	Anzahl
N.	Nervus
NAS	nächtliche Atemstörung (-en)
ng	Nanogramm
NYHA	New York Heart Association
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
p	statistische Überschreitungswahrscheinlichkeit
p <sub>0,1</sub>	Atemwegsdruck 100 ms nach Beginn der Inspirationsphase
Pat.	Patient (-in, -en)
PC	Personal computer
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
Pdi	transdiaphragmaler Druck
PE <sub>max</sub>	Maximaler willkürlicher Überdruck bei Ausatmung
PI <sub>max</sub>	Maximaler willkürlicher Unterdruck bei Einatmung
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PSG	Polysomnographie
R	Rezeptor
RDI	Respiatory disturbance index
Rez.	Rezeptor
rho	Spearman's rho
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SAS	Schlafapnoesyndrom
SC	Somnocheck <sup>®</sup>
Tab.	Tabelle
Tbc	Tuberkulose
TD	Tagesdosis
u.a.	unter anderem
VCDIFF	siehe VK <sub>diff</sub>
VK	Vitalkapazität
VK <sub>diff</sub>	Differenz der Vitalkapazität im Sitzen und im Liegen
w	weiblich

## **8. Danksagung**

All denen, die diese Arbeit unterstützt haben möchte ich danken:

Frau Yasmin Meier, Frau Birgit Wenz und Frau Anita Behrens für die vielen Kleinigkeiten und den Zuspruch.

Dem Betreuer der Studie, Herrn PD Dr. Winterholler, der sie erst möglich machte.

Herrn A. Petrausch, der sämtliche EDV-Probleme zu lösen wusste.

Und meiner Frau, die mir Speisen und Getränke brachte, wenn es wieder einmal spät war.

**9. Lebenslauf**

Name: Martin Christoph Dittner

Geburtsdatum und -ort: 18.1.1970 in Erlangen

Eltern: Bärbel Dittner, geb. Wacker  
Alfons Johann Dittner

Geschwister: Klaus Bernhard Dittner

Familie: Ehefrau Reham Sayyah Dakhlallah Alamat aus Madaba, Jordanien  
Kind Valentina Ghazal Dittner, geb. am 7.11.2005

Schulbildung: 1976-1980 Grundschule Dechsendorf  
1980-1989 Besuch des humanistischen Gymnasiums in Erlangen  
Abschluß mit Abitur am 24.6.1989

Berufsausbildung: 1989 Beginn des Medizinstudiums an der  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen  
1989-1992 Rettungssanitäterausbildung im Bay. Roten Kreuz,  
Kreisverband Erlangen-Höchstadt, Freistellung vom  
Zivildienst für den Katastrophenschutz  
23.5.1992 Abschlussprüfung zum Rettungssanitäter des BRK  
1992-1995 2000 Praxisstunden im Rettungsdienst nach Prüfung  
geleistet  
15.3.1995 Anerkennung zum Rettungsassistenten (Berufsbild)  
25.9.1995 Ärztliche Vorprüfung  
1997-2000 Famulaturen in den Fächern Anästhesiologie,  
Psychiatrie und Allgemeinmedizin, davon eine in  
Jordanien  
14.4.1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
27.8.2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10. '02-09. '03 Praktisches Jahr (Wahlfach Neurologie)  
21.10.2003 Studienende nach 14 Jahren mit dem dritten Abschnitt  
der ärztlichen Prüfung (Gesamtnote 2,16)

1.8.-30.9. 04 AiP-Zeit im Kreiskrankenhaus Parsberg

1.10.2004 Approbation als Arzt erteilt

Berufserfahrung:

Im Rettungsdienst: Ca. 10.000 Dienststunden ehrenamtlich und  
(1989 - 2004) Vollzeit in der vorlesungsfreien Zeit

Im pfleger. Bereich: ca. 4 ½ Jahre Teilzeit (auch im OP, an der  
(1.8.98-31.12.02) Chirurg. Universitätsklinik Erlangen)

Ärztliche Tätigkeit:

1.8.04-31.1.06 AiP und Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus  
Parsberg (Innere Medizin)

bei Chefarzt Dr. R. Munzinger

Seit 1.4.2006 Assistenzarzt an den Kliniken des Landkreises  
Cham im Krankenhaus Cham

(Abteilg. f. Innere Medizin)

bei Chefarzt Dr. H. Zahnweh

9.1.2009 „Fachkundenachweises Rettungsdienst“ der  
Bayerischen Landesärztekammer erworben,  
seither notärztliche Tätigkeit