

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

DISSERTATION

Analyse von Muskelkraft und Krankheitsaktivität bei
Myasthenia gravis-Patienten mittels Quantitative Motor
Assessment

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Siedler

aus Ribnitz-Damgarten

Datum der Promotion: 07.12.2018

Meinen Eltern

Vorwort

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in: Hoffmann S, Siedler J, Brandt AU, Piper SK, Kohler S, Sass C, Paul F, Reilmann R, Meisel A. Quantitative motor assessment of muscular weakness in myasthenia gravis: a pilot study. BMC Neurol 2015;15:265.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	7
2. Abstracts	9
2.1. Deutsche Version.....	9
2.2. Englische Version	10
3. Einleitung	12
3.1. Myasthenia gravis als Autoimmunerkrankung	12
3.2. Medizinhistorischer Überblick.....	12
3.3. Epidemiologie.....	13
3.4. Klinische Manifestation	14
3.5. Ätiopathogenese	15
3.5.1. Überblick zum Pathomechanismus der Myasthenie	15
3.5.2. Anti-AChR-AK positive Myasthenia Gravis.....	16
3.5.3. Anti-MuSK-Antikörper positive Myasthenie	16
3.5.4. Anti-LRP4-Antikörper positive Myasthenie	16
3.5.5. Rolle des Thymus.....	16
3.5.6. Seronegative Myasthenie.....	17
3.6. Diagnostik.....	17
3.6.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	17
3.6.2. Klinische Klassifikation	18
3.6.3. Der Quantitative Myasthenie-Score	19
3.6.4. Pharmakologische Tests	21
3.6.5. Elektrophysiologische Untersuchungen.....	21
3.6.6. Antikörperdiagnostik.....	22

3.7. Therapie	23
3.7.1. Pharmakotherapie	23
3.7.2. Plasmapherese und Immunglobuline	23
3.7.3. Thymektomie	24
3.8. Zielsetzung der Arbeit.....	24
4. Material und Methoden.....	26
4.1. Studiendesign	26
4.2. Patientenkollektiv	26
4.3. Probandenauswahl	26
4.4. Statistik und Auswertung	27
4.5. Ablauf der Untersuchung.....	28
4.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	28
4.5.2. Q-Motor-Messung	28
4.5.2.1. Isometrische Gewichtskraftmessung.....	30
4.5.2.2. Schnelle Tippmessung.....	32
4.5.2.3. Isometrische Zungenkraftmessung.....	33
5. Ergebnisse	35
5.1. Demografische und klinische Charakteristika der eingeschlossenen Probanden.....	35
5.2. Analyse der isometrischen Gewichtskraft mittels Q-Motor.....	37
5.2.1. Erhöhter Positions- und Orientierungsindex bei MG-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden	37
5.2.2. Signifikante Korrelation von Positions- und Orientierungsindex mit dem QMG-Score.....	38
5.2.3. Erhöhte Positions- und Orientierungsindices auch bei Patienten mit okulärer Myasthenie	39
5.2.4. Krankheitsdauer hat keinen Einfluss auf die Q-Motor-Parameter	42

5.3. Analyse der Q-Motor-Tippmessung	43
5.3.1. Geringere Tippfrequenz und –kraft der dominanten Hand bei MG-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden.....	43
5.3.2. Nur Patienten mit generalisierter Myasthenie tippen langsamer und schwächer als Kontrollprobanden.....	44
5.3.3. Signifikante Korrelation mit dem QMG-Score	46
5.3.4. Krankheitsdauer hat keinen Einfluss auf die Q-Motor-Parameter	49
5.4. Kein Unterschied in der Zungenkraft zwischen MG-Patienten und Kontrollen ...	49
6. Diskussion.....	52
6.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	52
6.2. Diskussion der isometrischen Greifkraftanalyse	53
6.3. Diskussion der schnellen Tippmessung.....	57
6.4. Diskussion der Zungenkraftanalyse	59
6.5. Methodische Limitationen	61
6.6. Schlussfolgerungen und Ausblick	64
Literaturverzeichnis.....	65
Eidesstattliche Versicherung	77
Lebenslauf.....	78
Publikationsliste	79
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	80
Danksagung.....	81

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AK	Antikörper
anti-AChR-AK	anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper
anti-MuSK-AK	Antikörper gegen Muskelspezifische Tyrosinkinase
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GF	Greifkraft
GMG	generalisierte Myasthenia gravis
HC	gesunde Kontrollprobanden (healthy controls)
IPI	interpeak interval
IOI	interonset interval
ITI	intertap interval
IVIGs	intravenös applizierte Immunglobuline
LES	Lambert-Eaton-Syndrom
MG	Myasthenia gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MTI	mid tap interval
MuSK	muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase
n	Anzahl
N	Newton
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
OI	Orientierungsindex
OMG	okuläre Myasthenia gravis
PI	Positionsindex
QGFA	Grip Force Assessment
QIMA	Involuntary Movement Assessment
Q-Motor	Quantitative Motor Assessment

QMG-Score	Quantitativer Myasthenia Gravis Score
SD	Standardabweichung
SFEMG	single fibre electromyografie (Einzelfaserelektomyografie)
Tab.	Tabelle
TCT	Kontaktzeit zum Sensor (tongue contact time)
TD	Dauer eines Tipps (tap duration)
TF	Tippkraft (tap force)
TPF	Protrusionskraft der Zunge (tongue protrusion force)
TPF-CV	Variabilität der TPF (coefficient of variation)
z. B.	zum Beispiel

2. Abstracts

2.1. Deutsche Version

Hintergrund: Die Ausprägung der Muskelschwäche bei der Myasthenia gravis (MG) wird üblicherweise mit dem Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG-Score) semiquantitativ gemessen. Die gebräuchlichste klinische Klassifikation ist die der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Sie fasst Patienten mit gleichen klinischen Charakteristika in Subgruppen zusammen. Es bedarf jedoch objektiverer und sensitiverer Untersuchungsmethoden zur Quantifizierung (sub-)klinischer myasthener Muskelschwäche. Ziel dieser Studie war die Überprüfung einer neuen Methode zur quantitativen apparativen Messung der Muskelkraft, Quantitative Motor Assessment (Q-Motor). Fragestellungen waren dabei, ob Q-Motor Krankheitsaktivität detektiert, inwiefern die Resultate mit dem QMG-Score korrelieren und ob sich auch in klinisch nicht betroffenen Muskeln Defizite als Zeichen für eine Generalisierung finden lassen.

Methoden: Ergebnisse von Patienten mit gesicherter MG-Diagnose wurden mit denen, bezogen auf Alter und Geschlecht, vergleichbarer gesunder Kontrollprobanden (HC) verglichen. Bei Patienten wurden der QMG-Score und die MGFA-Subgruppe erhoben. Beim Heben eines mit einem elektromagnetischen 3D-Sensor ausgestatteten Instruments (250 und 500 g) wurden Greifkraft (GF) und dreidimensionale Änderungen der Position und Orientierung, ausgedrückt als Positions- (PI) und Orientierungsindex (OI), erfasst. Nachfolgend wurden in einer sensorgestützten schnellen Tippmessung die Länge verschiedener Zeitintervalle, die aufgewendete Kraft (TF) und die Tippfrequenz aufgezeichnet. Zuletzt sollte mit der Zunge gegen den Sensor gedrückt und eine vorgegebene Zielkraft (0,25 und 0,5 Newton) erreicht und gehalten werden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 40 Patienten und 24 HC eingeschlossen. Die mittlere Krankheitsdauer lag bei 5,5 Jahren, der QMG-Score betrug im Durchschnitt 7,4 Punkte. In der Greifkraftanalyse lagen der OI und PI in beiden Händen und Gewichtseinstellungen signifikant höher bei MG Patienten als bei HC. Auch Patienten mit rein okulärer Symptomatik (OMG) zeigten signifikant höhere Werte als HC. PI und OI der nicht-dominanten Hand korrelierten mit der Krankheitsschwere.

Beim schnellen Tippen waren nahezu alle Zeitintervalle der dominanten Hand im Vergleich von MG-Patienten, insbesondere mit generalisierter Muskelschwäche, zu HC verlängert. Die Tippfrequenz und –kraft lagen signifikant niedriger als bei den HC. Die Resultate korrelierten mit der Krankheitsschwere. Patienten mit OMG unterschieden sich nicht von HC. Sämtliche Q-Motor-Parameter zeigten keine Beziehung mit der Krankheitsdauer. Die Zungenkraftanalyse konnte keine Unterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten aufdecken.

Schlussfolgerungen: Q-Motor, insbesondere die Greifkraftanalyse beider Hände und die schnelle Tippmessung der dominanten Hand, ist eine schnell und einfach durchführbare, nicht-invasive und objektive Methode, die zur Einschätzung muskulärer Schwäche bei MG-Patienten dienen kann. Die Greifkraftanalyse ist möglicherweise in der Lage, subklinische Zeichen der Generalisierung zu erfassen. Q-Motor-Parameter könnten als sensitive Endpunkte in klinischen Studien und als objektives Instrument in der individuellen Therapie dienen.

2.2. Englische Version

Background: Severity of muscular weakness in Myasthenia gravis (MG) is commonly assessed using Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG-Score). The clinical classification of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) is most frequently used to group patients with similar distribution of muscle weakness. More objective and sensitive measures are needed to quantify (sub-)clinical affection of muscles. The aim of this study was to validate a new method of instrument-based quantitative measurement of muscle power, quantitative motor assessment (Q-Motor). It was hypothesized that Q-Motor can quantify muscle weakness and that pathological findings correlate with QMG-Score. Furthermore, we assessed whether Q-Motor detects subclinical signs of generalization.

Methods: Data of patients with confirmed diagnosis of MG was compared to age- and gender-matched healthy controls (HC). Subjects were asked to lift a device (250 and 500 g) equipped with electromagnetic sensors that measured grip force (GF) and three-dimensional changes in room, expressed by position index (PI) and orientation index (OI). In a speeded tapping task, tapping force, different time intervals and frequency were calculated. At last, subjects had to generate and maintain isometric Tongue Protrusion Force (TPF) at two target force levels (0.25 and 0.5 N).

Results: Overall, 40 MG patients and 24 HC were included. Mean disease duration was 5,5 years, mean QMG-Score 7,4 points. In grip force analysis, PI and OI were significantly higher in MG patients for both weights in the dominant and non-dominant hand. Patients with pure ocular myasthenia gravis (OMG) also showed significantly higher values for PI and OI than HC. Disease severity correlated with PI and OI in the non-dominant hand. In speeded tapping, nearly all parameters including frequency and force of tapping differed significantly from HC in the dominant hand, especially if patients suffered from general weakness. Some of the time intervals as well as the frequency of tapping correlated with disease burden. Patients with OMG showed similar results to HC. None of all parameters correlated with disease duration. Tongue force analysis did not show any differences between MG patients and HC.

Conclusion: Q-Motor tests and particularly grip force analysis of both hands and speeded tapping in the dominant hand may be useful, easy to perform, non-invasive and objective tools for measuring motor impairment in MG. Grip force analysis might detect subclinical generalized motor signs. Q-Motor parameters might serve as sensitive endpoints for clinical trials in MG and as an objective tool in the individual therapy.

3. Einleitung

3.1. Myasthenia gravis als Autoimmunerkrankung

„Horror autotoxicus“, so lautete die Bezeichnung eines von Paul Ehrlich am Ende des 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts postulierten Prinzips. Danach richtet sich die Immunabwehr des Körpers gegen sich selbst [1]. Die Furcht vor der Selbstzerstörung besteht bis heute und seit Ehrlich sind in der Medizin zahlreiche Autoimmunerkrankungen beschrieben worden. Die Ätiologie und Pathogenese der meisten autoimmun vermittelten Krankheiten sind noch weitgehend ungeklärt, wobei die Forschung sowohl genetische als auch virale und Umweltfaktoren als Ursachen aufzeigt.

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Immunglobulin-G-vermittelte Erkrankung der neuromuskulären Endplatte, die sich in einer asymmetrischen, schmerzlosen und belastungsabhängigen Schwäche der quergestreiften Muskulatur äußert. Die Komplexität der Erkrankung ergibt sich aus verschiedenen Subgruppen und Autoantikörpern, heterogenen Verlaufsformen und ungeklärter Autoimmungenese.

3.2. Medizinhistorischer Überblick

Mitte des 17. Jahrhunderts wurde in der britischen Kolonialpost aus Nordamerika erstmals geschildert, wie ein Mann an kompletter bilateraler Ptosis und Gangunfähigkeit aufgrund einer generalisierten Muskelschwäche litt [2]. 1672 dokumentierte der Engländer Thomas Willis in seinem Werk mit dem Titel „De anima brutorum“ im Kapitel „Paralysis spuria non habitualis“ einen Symptomkomplex mit Dysarthrie, Diplopie und rascher Ermüdbarkeit bei körperlicher Betätigung sowie anschließender Erholung bei Ruhe. Etwa 200 Jahre später beschrieb Sir Samuel Wilks den Casus eines Mädchens mit langsamer Aussprache und allgemeiner körperlicher Schwäche, den er selbst dem Komplex der Bulbärparalysen zuordnete. 1878 berichtete Wilhelm-Heinrich Erb in seiner Arbeit „Zur Casuistik der bulbären Lähmungen“ über drei Patienten mit Dysphagie und Schwäche der Nackenmuskulatur. Er versuchte, eine Abgrenzung zur Bulbärparalyse zu finden und nahm ein neues Syndrom an [3]. Samuel Wulfowicz Goldflam publizierte im Jahre 1893 die bis dato umfangreichste Abhandlung unter Berücksichtigung der bis dahin erschienenen Literatur. Er grenzte dieses Syndrom von Duchenne's Definition einer Bulbärparalyse ab [4].

Etwa zur gleichen Zeit führte Friedrich Jolly nachweisende elektrophysiologische Untersuchungen durch und prägte 1895 mit seinem gleichnamigen Artikel den Begriff „Myasthenia gravis pseudoparalytica“. Er definierte die Belastungsabhängigkeit der Beschwerden als Kernmerkmal und schlug Physostigmin als Therapie vor, setzte dieses jedoch nicht ein [5, 6]. 1934 behandelte dann Mary Walkers erstmals erfolgreich Myasthenie-Patienten mit Physostigmin [7].

Zudem wurde seit der Jahrhundertwende ein enger Zusammenhang zwischen der Krankheitsentstehung und Pathologien des Thymus hergestellt [3, 4]. Im Jahre 1911 führte Sauerbruch eine Thymektomie bei einer an M. Basedow und Myasthenie erkrankten Patientin durch, was zur Besserung der myasthenen Symptome führte. In den 1940er Jahren entwickelten Sir G. L. Keynes und Alfred Blalock die Technik der Thymektomie weiter und etablierten sie als ein Standardverfahren zur Therapie der MG [8].

1960 vermutete John Alexander Simpson eine autoimmune Pathogenese, ohne dass Antikörper nachgewiesen werden konnten [9]. Mehr als ein Jahrzehnt später gelang Patrick und Lindström dann der Beweis des Zusammenhangs mit einer Störung der Signalübertragung an den nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur [10]. Antikörper gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) wurden erstmals 2001 beschrieben [11]. Inzwischen sind weitere Antikörper gegen den spannungsabhängigen Kalium-Kanal Kv1.4, den Ryanodin-Rezeptor, Agrin, Titin, Kollagen Q, Cortactin und gegen das Transmembranprotein Lrp4 bekannt.

3.3. Epidemiologie

Die Deutsche Myasthenie Gesellschaft geht von etwa einem Erkrankten pro 10.000 Personen in Deutschland aus [12]. Es handelt sich somit um eine seltene Krankheit, die je nach geographischer Verteilung auf Grund der erfolgreichen Therapie und gestiegenen Lebenserwartung mit einer Prävalenz von bis zu 20 pro 100.000 Einwohnern auftritt [13]. Die jährliche Inzidenz liegt zwischen 1,7 und 10,4 pro einer Million Menschen [14] mit steigender Tendenz [15].

Die Erkrankung hat zwei Manifestationsgipfel: Der erste Gipfel liegt zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade mit einer Präferenz des weiblichen Geschlechts, der zweite zwischen der sechsten und achten Lebensdekade mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts [16, 17, 18]. In Europa und Nordamerika erkranken nur 10 bis 15 % aller MG-Patienten vor dem 16. Lebensjahr [19]. In asiatischen Ländern hingegen bricht die Krankheit bei bis zu 50 % der Patienten vor dem 15. Lebensjahr aus [20].

3.4. Klinische Manifestation

Das Kardinalsymptom der MG ist eine schmerzlose Schwäche wechselnder Muskelgruppen beziehungsweise Muskeln. Die Schwäche ist häufig asymmetrisch ausgeprägt und nimmt unter körperlicher Belastung zu. In Ruhe erfolgt typischerweise eine Erholung der Muskulatur. Neben der örtlichen existiert auch eine zeitliche Fluktuation im Verlauf von Stunden, Tagen und/oder Wochen. Spontane Remissionen können ebenso auftreten wie plötzliche Exazerbationen. Infekte, seelische Belastungen, bestimmte Medikamente und hormonelle Schwankungen können eine Verstärkung der Symptomatik bewirken [16].

Die Beschwerden können sich vollständig oder zum größten Teil auf bestimmte Muskelgruppen beschränken. Im klinischen Alltag werden daher okuläre Verlaufsformen von bulbären, generalisierten oder Extremitäten-Muskulatur betonten Verlaufstypen unterschieden. Übergänge, zum Beispiel von der okulären zur generalisierten Form, sind möglich und häufig [4].

Initial beklagen mehr als die Hälfte der Patienten okuläre Symptome wie Doppelbilder, Ptose oder „Verschwommensehen“, wobei kombinierte Lähmungen mehrerer Augenmuskeln vorliegen können [16]. Der sogenannte „Schlafzimmerblick“ tritt klassischerweise mit der korrigierenden Retroflexion des Kopfes auf. Die Ptosis wird von Patienten außerdem oft durch die willkürliche Kontraktion des ipsilateralen M. frontalis teilkompensiert, weshalb es zu Kopfschmerzen kommen kann [4].

Bei rund 80 % der Patienten mit okulärer Myasthenie tritt in den ersten 2 Jahren nach Symptomaufreten eine Generalisierung ein [21]. Mehr als ein Drittel aller Myasthenie-Patienten zeigen im Krankheitsverlauf bulbäre Symptome wie Dysarthrie, Dysphagie und Dyspnoe [16, 22]. Insbesondere schwere Verlaufsformen werden hierdurch charakterisiert. Die in diesem Rahmen auftretenden Aspirationspneumonien sind eine häufige Ursache einer myasthenen Krise [13, 16, 23, 24], die etwa ein Fünftel der MG-Patienten in ihrem Leben erleiden [25]. Betroffen sind dabei insbesondere ältere Patienten. Die Mortalität konnte durch Fortschritte der Therapie auf unter 5 Prozent reduziert werden [26].

3.5. Ätiopathogenese

3.5.1. Überblick zum Pathomechanismus der Myasthenie

Anfang der 1960er Jahre wurde die Immunpathogenese der MG infolge klinisch-neurologischer Beobachtungen vermutet und Mitte der 1970er Jahre durch tierexperimentelle Versuche bestätigt. Der von Lindström und Mitarbeitern erarbeitete Immunpräzipitationsessay bedeutete den Durchbruch für die Diagnostik. Ursächlich für die Schwäche der Muskulatur ist eine gestörte Übertragung der Aktionspotentiale vom Nerv auf die Muskeln, was in der häufigsten Form auf polyklonalen Autoantikörpern gegen den nikotinischen Acetylcholinrezeptor-Ionenkanal (nAChR) beruht. Diese sind bei 80 - 90% der Patienten mit generalisierter Myasthenie nachweisbar. Im Jahr 2001 wurden durch die Gruppe um Werner Hoch außerdem Autoantikörper gegen eine muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (anti-MuSK-AK) bei Fällen generalisierter Myasthenie ohne Nachweis von anti-AChR-Antikörpern (anti-AChR-AK) identifiziert [11, 27, 28]. Weitere bekannte Antikörper sind solche gegen den spannungsabhängigen Kalium-Kanal Kv1.4, den Ryanodin-Rezeptor, Agrin, Titin, Kollagen Q, Cortactin und gegen das Transmembranprotein Lrp4. Der jeweilige Antikörperstatus führt zu einer Unterteilung der MG in Subgruppen mit heterogener klinischer Präsentation [29, 30].

3.5.2. Anti-AChR-AK positive Myasthenia Gravis

Bei Nachweis von anti-AChR-AK kommt es im Verlauf zu einer Reduktion der nAChR-Dichte sowie durch die ablaufenden Immunprozesse zu einer Endplattendestruktion, einer Verminderung der postsynaptischen Fältelung und somit der Oberfläche. Unterschreitet die Zahl der AChR ein kritisches Maß, so sinkt die Wahrscheinlichkeit, ein Endplattenpotential auszubilden [31, 32, 33].

3.5.3. Anti-MuSK-Antikörper positive Myasthenie

Bei rund 1-10 % der Patienten lassen sich anti-MuSK-AK finden [30]. Die MuSK ist Teil des Rezeptors für das Protein Agrin. Ihre Aktivierung durch Agrin führt über einen komplexen Signaltransduktionsweg zur Clusterbildung von AChR und anderen Proteinen. Wird die funktionelle Aktivität von MuSK im Tierexperiment ausgeschaltet, verlieren die Muskelzellen die Fähigkeit zur Differenzierung der postsynaptischen Membranen. Die Ausbildung der AChR-Cluster unterbleibt, die Tiere versterben noch in der Perinatalperiode an ihrer ausgeprägten Muskelschwäche [34]. Patienten leiden besonders an oropharyngealen Symptomen und fasziobulbären Muskelatrophien [35, 36]. Diese weist als einzige Subgruppe eine Korrelation zwischen klinischem Schweregrad und Höhe der Antikörper im Serum auf [37].

3.5.4. Anti-LRP4-Antikörper positive Myasthenie

Bei 1 - 3 % der Patienten lassen sich Antikörper gegen lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) nachweisen [38]. LRP4 spielt eine Rolle in der Aktivierung der MuSK, in der Formation der neuromuskulären Synapse und im Clustering des AChR. Sie werden mit einer Häufigkeit von 2 - 45 % bei Patienten ohne Nachweis von anti-AChR-AK oder anti-MuSK-AK gefunden. Das klinische Bild scheint dem der anti-AChR-AK-positiven MG ähnlich [39], jedoch milder zu sein [40].

3.5.5. Rolle des Thymus

Bei etwa 75 % der Myasthenie-Patienten besteht eine Pathologie des Thymus. Etwa 15 Prozent dieser Patienten weisen ein Thymom auf, was etwa 10 % aller MG-Betroffenen entspricht, bei den übrigen liegt eine Hyperplasie vor [41]. Der Nachweis von anti-Titin-AK ist insbesondere bei jüngeren MG-Patienten ein sensitiver Hinweis auf das Vorliegen eines Thymoms [42, 43]. Bei fast allen anti-AChR-AK positiven MG-Patienten liegt eine Pathologie der Thymusdrüse vor [44, 45]. Eine Assoziation von Thymomen und anti-MuSK-AK ist dagegen sehr selten [46].

Pathophysiologisch geht man davon aus, dass die Bildung von anti-AChR-AK durch immunologische Prozesse im Thymus initiiert wird. Von den im Thymus von anti-AChR-AK positiven Patienten vorgefundenen Epithelzellen werden Oberflächenstrukturen exprimiert, welche mit dem AChR identisch sind. Autoreaktive T-Zellen (AChR-spezifisch) verlassen den Thymus und gelangen in die Peripherie, wo sie B-Zellen stimulieren, die dann anti-AChR-AK produzieren [47].

3.5.6. Seronegative Myasthenie

Bei 10 - 15 % der Patienten lassen sich im Rahmen der Standardtests keine AK nachweisen. Bei einem Drittel der seronegativen Patienten mit generalisierter Myasthenie lassen sich erst mittels Zell-basierter Assays AK finden. Bei den übrigen MG Patienten geht man davon aus, dass entweder die Tests nicht ausreichend sensitiv sind oder bislang noch unbekannte Antikörper vorliegen. Es wird empfohlen, die Antikörpersuche nach 6 bis 12 Monaten zu wiederholen [40].

3.6. Diagnostik

3.6.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Diagnosestellung erfolgt mittels gezielter Anamnese und neurologischer Tests. Okuläre Symptome lassen sich durch den Simpson-Test verstärken. Mittels prolongiertem Blick nach oben mit anschließendem maximalen Lidschluss lassen sich latente paretische Störungen aufdecken und bestehende Symptome verstärken. Kompensatorisch wird der M. frontalis angespannt, welcher die herabhängenden Oberlider retrahiert. Tritt diese Retraktion einseitig auf, führt eine manuelle Anhebung des hängenden Lides zu einem Absinken des kontralateral zuvor retrahierten Oberlides. Dies wird als „enhanced ptosis“ bezeichnet und basiert auf dem Heringschen Gesetz der gleichmäßigen Innervation [48]. Der Rotglas-Test dient der Klärung von Doppelbildern. Dabei wird das Bild des rechten Auges rot markiert, indem rotes Glas vor das Auge gehalten wird. Vor das linke Auge wird eine Lichtquelle positioniert. Damit lassen sich Abstand und Stellung von Doppelbildern farblich differenzieren. Das Cogan-Zeichen beschreibt eine unmittelbar nach kurzem Abwärtsblick über 15 Sekunden und anschließendem Aufwärtsblick auftretende Lidzuckung [49, 50].

Bei dem Eisbeutel-Test führt eine Kühlung des Oberlids über einen Zeitraum von zwei Minuten zu einer Besserung der Ptose. Bei anderen Ursachen einer Ptose bleibt dieser Versuch negativ [51].

3.6.2. Klinische Klassifikation

Die gebräuchlichste klinische Klassifikation der MG ist die der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), welche auch als Orientierung für die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) dient. Sie stellt eine Modifikation der von Osserman 1958 entworfenen Klassifikation der MG dar und kategorisiert Patienten mit gleichen klinischen Charakteristika in Subgruppen (Tabelle 1). Die Zuordnung zu einer Subgruppe basiert jedoch auf der subjektiven Einschätzung der vorrangig betroffenen Muskelgruppe durch den Untersucher. Was ein Arzt als „mild“ einschätzen mag, kann ein anderer als „moderat“ bezeichnen. Es wird weiterhin diskutiert, dass oropharyngeale Muskelschwäche schwerer wiegt als eine Schwäche der Extremitätenmuskulatur, da diese möglicherweise für den Patienten gefährlicher ist. Erfahrene Kliniker fordern daher oft die Berücksichtigung dieses Punktes in der Klassifizierung. Die MGFA-Klassifizierung ist zudem nicht in der Lage, Muskelschwäche zu quantifizieren. Sie wird nicht als Outcome Parameter in klinischen Studien empfohlen [52].

Klasse	Manifestation der Myasthenia gravis
I	Reine okuläre Myasthenie
II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit/ohne Beatmung
<i>Subgruppen innerhalb der Klassen II bis IV:</i>	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer Muskeln und/oder der Atemmuskulatur, geringere bis gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der MG nach der MGFA, modifiziert nach [53].

3.6.3. Der Quantitative Myasthenie-Score

Der quantitative Myasthenie-Score (QMG-Score) erfasst mittels 10 Kriterien die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome (Abbildung 1). Er wird als Messinstrument in allen prospektiven interventionellen klinischen MG-Studien empfohlen [52]. Der QMG-Score ist objektiver als die MGFA-Klassifizierung und zeigt eine gute Interrater-Reliabilität [54]. Die Einschätzung der Krankheitsschwere mit Hilfe des QMG-Scores ist bei einer Abstufung von 0 - 3, wobei 3 der schwersten Ausprägung entspricht, jedoch nur begrenzt möglich. Der Gesamtscore eines Patienten kann sich verbessert haben, obwohl sich beispielsweise eine alltagsrelevante Muskelgruppe verschlechtert haben kann. Der Score sollte nicht eingesetzt werden, um die Krankheitsaktivität verschiedener Patienten miteinander zu vergleichen [55].

QMG- Score

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

Punkte Gesamt:

Abb. 1: QMG-Score-Protokoll, modifiziert nach [52].

3.6.4. Pharmakologische Tests

Beim Tensilon-Test wird der kurzwirksame Acetylcholinesterase-Inhibitor Edrophoniumchlorid (Tensilon®) intravenös appliziert. Dies führt zu einem erhöhten Angebot von ACh an der motorischen Endplatte für 3-10 Minuten und somit zu einer erhöhten Stimulation cholinergischer Rezeptoren, was in einem Nachlassen myasthener Symptome wie Ptose resultiert. Patienten mit Asthma oder Bradykardie sollten nur unter verstärktem Monitoring getestet werden, um das Risiko lebensbedrohlicher muskarinergischer Nebenwirkungen zu reduzieren [56]. Stellt sich keine Besserung der Muskelschwäche ein, so gilt der Test als negativ. Ein positiver Tensilon®-Test ist nicht spezifisch, da der Test auch bei anderen Erkrankungen, z.B. dem Lambert-Eaton-Syndrom, positiv ausfallen kann [57]. Außerdem kann er bei Patienten mit anti-MuSK-AK falsch negativ ausfallen [58]. Alternativ kann der Neostigmin-Test eingesetzt werden. Dieser Test ist insbesondere bei Patienten mit generalisierter MG hoch sensitiv [59]. Einfacher und risikoärmer ist die orale Verabreichung von Pyridostigmin. Der Test gilt als positiv, wenn sich nach einer Stunde nach Einnahme eine klinische Besserung zeigt [60]. Keiner dieser Tests ist spezifisch.

3.6.5. Elektrophysiologische Untersuchungen

Bei der Nerv-Serienreizung wird der klinisch betroffene motorische Nerv repetitiv supramaximal mit zwei bis drei Hertz stimuliert. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt standardmäßig eine Stimulation des N. accessorius oder N. facialis mit 3 Hertz vor und/oder nach Arbeit [61]. Ein Dekrement um mehr als 10 % der Amplitude wird als pathologisch eingeschätzt. Es wird empfohlen, proximale Muskeln zu testen, da hier die Sensitivität höher ist, wobei diese Muskeln anfälliger für Artefakte sind und die Untersuchung hier für den Patienten unangenehmer ist [62]. Es ist ein einfach durchführbares Verfahren mit mäßiger Sensitivität: bei okulärer Myasthenie etwa 60 %, bei Patienten mit generalisierter Myasthenie (GMG) circa 80 % [63].

Feiner ist die Einzelfaser-Elektromyografie (SFEMG), bei der die elektrische Aktivität einer einzelnen oder einiger weniger Muskelfaser(n) erfasst wird. Die Aktivierung der Muskeln erfolgt entweder durch Willkürinnervation oder durch elektrische Stimulation. Der Jitter, der physiologische Abstand zwischen Aktionspotentialen zweier Muskelfasern derselben motorischen Einheit, ist bei der Myasthenie und anderen neuromuskulären Erkrankungen verbreitert. Die Sensitivität dieses zeitaufwändigen Verfahrens liegt bei rund 90 %, wobei die Testung mehrerer Muskeln diese erhöht [64]. Auch bei der OMG konnte die SFEMG bei über 80 % der Patienten Pathologien im Musculus extensor digitorum communis nachweisen. Ein prognostischer Nutzen ergab sich daraus nicht [65]. Eine SFEMG der Extremitätenmuskulatur kann bei Patienten mit anti-MuSK-AK unauffällige Befunde erbringen, wohingegen die Untersuchung des Musculus orbicularis oculi sich nicht von Patienten mit anti-AChR-AK Nachweis zu unterscheiden scheint [66]. Die SFEMG-Untersuchung ist ebenfalls nicht hochspezifisch. Auch bei zum Beispiel früher Reinnervation können pathologische Resultate vorliegen und sie ist stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers [67]. Bei Patienten mit Störung der Blutgerinnung sollte sie nicht durchgeführt werden. Die Risiken dieser Untersuchungsmethode sind Schmerzen bei der Durchführung, Infektionen und Hämatome im Bereich der Einstichstellen.

Sowohl die Serienstimulation als auch das SFEMG dienen als rein diagnostisches Mittel und sind als Verlaufskontrolle ungeeignet [68].

3.6.6. Antikörperdiagnostik

Die immunologische Testung gilt neben der klinischen und pharmakologischen Untersuchung als eine der wichtigsten Maßnahmen in der Diagnosesicherung. AChR-bindende und -blockierende Antikörper werden unter Verwendung von humanen Zelllinien oder Amputatmuskeln mittels Immunpräzipitations-Assay, AChR-modulierende Antikörper durch Bioassay nachgewiesen [69]. Es gibt keine Korrelation zwischen klinischem Schweregrad und Höhe des Antikörpertiters [16]. Ein anti-AChR-AK-Titer gilt als hochspezifisch, nur vereinzelt sind falsch positive Ergebnisse bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen, z. B. rheumatoider Arthritis bei Patienten mit einem Thymom ohne MG, berichtet worden. In den Routinetests weisen 80 - 90 Prozent der Patienten mit GMG anti-AChR-AK auf, jedoch nur 30 - 50 Prozent der Patienten mit okulärer MG (OMG) [70].

Zellbasierte Assays können bei mehr als 60 % der als seronegativ eingestuften MG Patienten sogenannte low affinity anti-AChR-AK nachweisen [71]. Dies trifft auch bei etwa 50 % der bis dato seronegativen OMG zu [72]. Bei 1 - 10 Prozent aller GMG ohne anti-AChR-AK Nachweis lassen sich anti-MuSK-AK finden [30]. Weitere, seltenere Antikörper sind solche gegen den Ryanodin-Rezeptor, gegen LRP4 und gegen den spannungsgesteuerten Kaliumkanal Kv 1.4, deren Stellenwert für die Diagnostik noch nicht hinreichend geklärt ist.

3.7. Therapie

3.7.1. Pharmakotherapie

Die Basistherapie der MG besteht aus der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern wie Pyridostigmin und einer Immunsuppression mit Glucocorticoiden wie Prednisolon. Als einziges nicht-steroidales Basistherapeutikum ist in Deutschland Azathioprin und als Ersatztherapie Mycophenolat Mofetil zugelassen, dieses sollte jedoch nicht länger als zehn Jahre gegeben werden, um das Risiko der Entstehung maligner Tumorerkrankungen zu vermeiden [73]. In einer Studie konnte retrospektiv gezeigt werden, dass Patienten mit einer zunächst rein okulären Myasthenie unter Steroiden seltener eine Progression zu einer generalisierten Myasthenie entwickeln [74]. Bei Non-Respondern, unerwünschten Nebenwirkungen oder schweren Verläufen kann man auf Cyclosporin A, Methotrexat, Rituximab, Tacrolimus und Cyclophosphamid zurückgreifen [47]. Bei therapierefraktärer anti-AChR-AK positiver MG ist zudem Eculizumab seit August 2017 zugelassen.

3.7.2. Plasmapherese und Immunglobuline

Plasmapherese, Immunadsorption und Immunglobuline (IVIGs) werden in der Akuttherapie schwerer Verläufe, insbesondere bei der myasthenen Krise, angewandt. Der Plasmaaustausch dient der Reduktion der Gesamtmenge an Autoantikörpern [75].

Die Wirkung der intravenös applizierten Immunglobuline ist komplex und beinhaltet Mechanismen wie Hemmung von Zytokinen und Komplementfaktoren sowie Interaktion mit Makrophagen und B- und T-Zellen [76]. IVIGs verkürzen in der myasthenen Krise die Zeit der Beatmungspflichtigkeit und sind der Plasmapherese in etwa gleichwertig [77, 78]. Beide Therapien können auch präoperativ (einschließlich vor Thymektomie) zur klinischen Stabilisierung oder vor Beginn einer hoch dosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie eingesetzt werden [73].

3.7.3. Thymektomie

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass MG-Patienten grundsätzlich von einer Thymektomie profitieren. Die Remissionsrate nach einer Operation liegt je nach Studie und Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwischen 38 und 72 %. Patienten unter 45 Jahren und Patienten mit einer Hyperplasie des Thymus profitieren am meisten [79]. Zudem zeigen auch Patienten ohne Thymom einen Benefit nach Thymektomie. Wolfe et al. zeigten in einer randomisierten, multizentrischen Studie, dass die Thymektomie das Outcome von MG-Patienten über einen 3-Jahres-Zeitraum im Vergleich zur alleinigen Prednisolon-Therapie deutlich verbesserte. Sie führte zu einer signifikanten Reduktion des QMG-Scores. Die Rate an Exazerbationen oder die Höhe der Prednisolon-Dosis waren in einem 3-Jahres Intervall nach erfolgter Operation im Vergleich zu konservativ behandelten MG-Patienten geringer [80].

Dahingegen sprechen die meisten vorliegenden Fallsammlungen dafür, dass die anti-MuSK-positive Patienten nicht von der Operation profitieren. Daher wird die Thymektomie für diese MG-Subgruppe nicht empfohlen [31, 35, 81].

3.8. Zielsetzung der Arbeit

MG-Patienten präsentieren sich klinisch sehr heterogen. Klinische Scores und Klassifikationen sind untersucherabhängig, die ärztliche Einschätzung von Symptomen weicht mitunter stark von der Empfindung des Patienten ab. Verschiedene Verlaufsformen und die Schwere der Symptomausprägung führen zu unterschiedlichen Strategien der Behandlung. Auch für klinische Studien bedarf es objektiver und sensitiver Untersuchungsmethoden zur Evaluation eines möglichen Therapieerfolges. Bislang besteht neben der von vielen Patienten als unangenehm empfundenen Serienstimulation keine Möglichkeit einer apparativen nicht-invasiven Untersuchung, die sensitiv myasthene Muskelschwäche objektiviert.

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Hypothese ist, dass die Q-Motor-Untersuchungsmethode (Quantitative Motor Assessment) zur objektiven und sensitiven Quantifizierung der muskulären Schwäche bei Patienten mit MG geeignet ist.

Die Untersuchungsziele der vorliegenden Arbeit können als folgende Fragestellungen formuliert werden:

- Lässt sich mittels der Q-Motor-Untersuchung Krankheitsaktivität bei MG-Patienten detektieren?
- Lassen sich mittels der Q-Motor-Untersuchung Unterschiede zwischen Patienten verschiedener MGFA-Subgruppen finden?
- Korrelieren die Ergebnisse mit dem QMG-Score als Ausdruck der Krankheitsschwere?
- Korrelieren die Resultate mit der Krankheitsdauer?
- Lassen sich auch bei bisher klinisch rein okulären Verlaufsformen bereits Zeichen der Generalisierung detektieren?

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign

Zur Bearbeitung der oben genannten Fragestellungen wurde das Design einer Fall-Kontroll- und Querschnittsstudie gewählt.

Der Rekrutierungszeitraum belief sich auf März 2011 bis Oktober 2012.

4.2. Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit wurden Patienten erfasst, die wegen einer Myasthenia gravis im Zeitraum von März 2011 bis Mai 2012 in der Spezialsprechstunde für Myasthenie in der Klinik für Neurologie des Charité-Universitätsklinikums Berlin behandelt wurden.

Patienten wurden entsprechend folgender Kriterien eingeschlossen:

- Alter \geq 18 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt
- Gesicherte Diagnose einer Myasthenia gravis (serologisch und/oder elektrophysiologisch)
- Keine weiteren neurologischen Erkrankungen
- Keine weiteren Erkrankungen (z. B. Rheuma, starke Arthrose), die die Beweglichkeit beeinflussen
- Keine kognitiven Einschränkungen
- Keine Einschränkung der Sicht, die nicht durch Linsen korrigiert werden kann.

Vor dem Einschluss in die Studie mussten alle Patienten nach erfolgter ärztlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung unterzeichnen.

4.3. Probandenauswahl

Es wurden Kontrollprobanden eingeschlossen, die folgender Charakteristika entsprachen:

- Alter \geq 18 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt
- Keine neurologischen Erkrankungen
- Keine Medikamente oder Erkrankungen (z. B. Rheuma, starke Arthrose), die die Beweglichkeit beeinflussen
- Keine Einschränkung der Sicht, die nicht durch Linsen korrigiert werden kann
- Keine kognitiven Einschränkungen.

Um eine strukturgleiche Kontrollkohorte zu bilden, wurde zu jedem Patienten ein Proband gleichen Geschlechts rekrutiert, der maximal 3 Jahre älter oder jünger war.

Weiterhin wurde jeder Proband vor der Messung aufgeklärt und musste eine Einverständniserklärung unterschreiben.

4.4. Statistik und Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 23 (SPSS Inc., IBM, USA). Abbildungen, Grafiken und Tabellen wurden mithilfe von Word 2016 und Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA) erstellt.

Bei normalverteilten Variablen erfolgten Vergleiche zwischen MG-Patienten (-Subgruppen) und gesunden Kontrollprobanden mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Zur deskriptiven Darstellung numerischer Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD) aufgeführt, für dichotome Variablen wurden Prozentwerte angegeben. Lediglich bei der Krankheitsdauer wurden zur besseren Veranschaulichung der Median und Interquartil-Abstand (IQR) berechnet. Um Assoziationen zwischen Q-Motor-Parametern und der Krankheitsschwere, angegeben durch den QMG-Score, oder der Krankheitsdauer zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (bivariate Korrelation) berechnet.

Bei schiefen Variablen wurde für Gruppenvergleiche der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Bei der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse wurde hier auf den Median, die 25. und 75. Perzentile sowie auf den Interquartil-Abstand (IQR) zurückgegriffen. Korrelationen zwischen Q-Motor-Parametern und der Krankheitsschwere oder der Krankheitsdauer wurden dann mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (bivariate Korrelation) berechnet.

Bei allen Analysen wurde ein Level von $p < 0.05$ (zweiseitig) als signifikant akzeptiert. Patienten mit fehlenden Werten bei einer bestimmten Q-Motor-Untersuchung wurden fallweise ausgeschlossen.

4.5. Ablauf der Untersuchung

4.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Bei eingeschlossenen Probanden wurden soziodemografische Daten (Alter, Geschlecht) und klinische Parameter (Händigkeit, AK-Status, aktuelle Medikation, Krankheitsdauer) sowie aktuelle krankheitsspezifische Beschwerden ermittelt. Anschließend wurde bei jedem Patienten der Schweregrad der Erkrankung mittels QMG-Score erhoben. Des Weiteren wurde jeder Patient entsprechend seines Krankheitsverlaufs gemäß der MGFA Klassifikation zur okulären oder generalisierten bzw. extremitätenbetonten und bulbär betonten Verlaufsform zugeordnet.

4.5.2. Q-Motor-Messung

Nachfolgend fand die Messung mittels Q-Motor statt. Q-Motor ist eine etwa halbstündige apparative Methode zur quantitativen Kraftmessung, die mittels Polhemus-Sensor und Force-Transducer arbeitet. Die aufgewendete Kraft und deren Änderungen wurden über die Zeit registriert und an einen Computer zur Aufzeichnung übergeben.

Nacheinander wurden drei unterschiedliche Untersuchungsmodule durchgeführt:

1. Isometrische Greifkraftanalyse
2. Schnelles Tippen
3. Analyse der Zungenkraft.

Zur Qualitätssicherung wurde ein standardisiertes Messprotokoll verwendet (Abbildung 2).

Subject ID: _____
 Number: _____

Visit

TRACK-HD QUANTITATIVE MOTOR ASSESSMENT SUMMARY/OBSERVATION FORM

Session Start Time: _____ Session End Time: _____

Handedness: LEFT / RIGHT (please circle)

Task	Condition	Comments
Isometric grip force analysis	Right hand – light weight holding XXX-XXX-XXX-v#LIFT_LIGHT_RXXX.b00	
	Right hand – heavy weight holding XXX-XXX-XXX-v#LIFT_HEAVY_RXXX.b00	
	Left hand - light weight holding XXX-XXX-XXX-v#LIFT_LIGHT_LXXX.b00	
	Left hand – heavy weight holding XXX-XXX-XXX-v#LIFT_HEAVY_LXXX.b00	
Transducer based tapping	Right hand – speeded tapping trials XXX-XXX-XXX_v#TAP_RIGHTXXX.b00	
	Left hand - speeded tapping trials XXX-XXX-XXX_v#TAP_LEFTXXX.b00	
	Right hand – metronome paced trials XXX-XXX-XXX_v#TAP_RIGHT_ME_SXXX.b00	
	Left hand - metronome paced trials XXX-XXX-XXX_v#TAP_LEFT_ME_SXXX.b00	
Isometric tongue force analysis	Low force XXX-XXX-XXX_v#tongue_lowXXX.b00	
	High force XXX-XXX-XXX_v#tongue_highXXX.b00	
Force Plate	Static stabilometry - eyes open / eyes closed	
Gait	Normal walking	
	Fast walking	

- Only record **Comments** if something abnormal occurs. If session is successful, there is no need to record anything in the Comments column.

Abb. 2: Q-Motor-Protokoll.

4.5.2.1. Isometrische Gewichtskraftmessung

Die Q-Motor-Untersuchung begann mit der Greifkraftanalyse. Die Methode ist im Grundprinzip bereits in Publikationen der Arbeitsgruppe um Professor Reilmann beschrieben worden [82, 83].

Der Proband wurde aufgefordert, die Ausgangsposition einzunehmen. Die zu untersuchende Hand wurde dabei mit der Handinnenfläche nach unten neben dem Sensor platziert. Dann sollte der Sensor nach Erklingen eines Signaltons mit Daumen und Zeigefinger gegriffen und bis auf die standardisierte, mithilfe einer senkrecht stehenden Platte markierten Höhe (10 cm) angehoben und über 15 Sekunden gehalten werden. Ein zweiter Ton beendete die Aufnahme, das Greifinstrument und die Hand wurden wieder in die Ausgangsposition gebracht. Es fanden fünf Wiederholungen pro Einstellung in dieser Reihenfolge statt:

1. rechte Hand, leichtes Gewicht (250 g)
2. rechte Hand, schweres Gewicht (500 g)
3. linke Hand, leichtes Gewicht
4. linke Hand, schweres Gewicht.

Die Greifflächen des Instruments waren mit Sandpapier bezogen. Auf Seite des Daumens war der Kraftsensor montiert. Die Greifflächen waren austauschbar, sodass beide Hände untersucht werden konnten. Unterhalb der Greifflächen befand sich ein auswechselbares Gewicht (250 oder 500 g, Abb. 3). Zudem war das Greifinstrument mit einem elektromagnetischen Sensor ausgestattet.

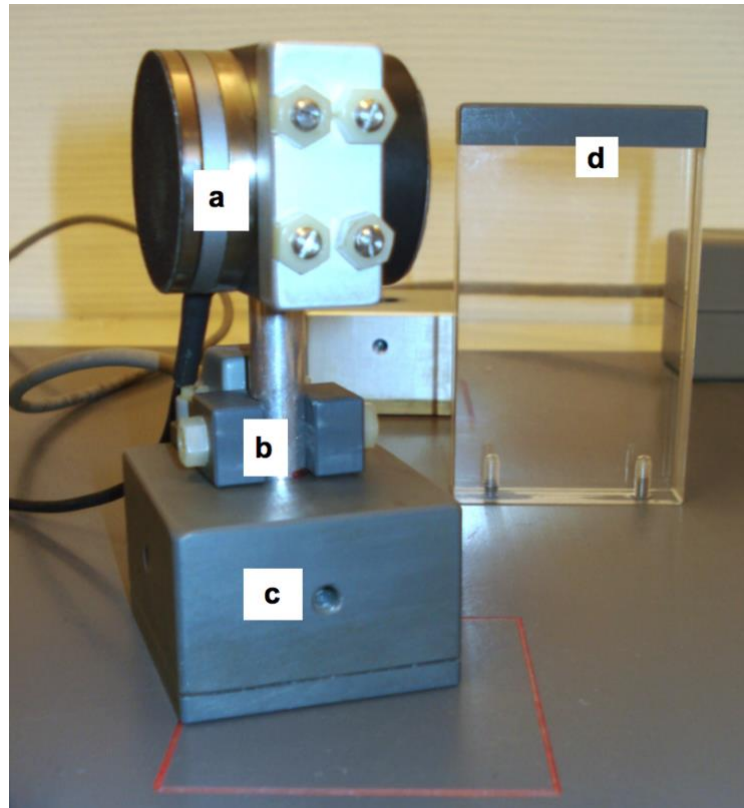


Abb. 3: Experimenteller Aufbau der Greifkraftanalyse. (a) Kraftsensor (b) elektromagnetischer 3D-Sensor zur Messung der Position im Raum (c) austauschbares Gewicht (250 oder 500g) (d) Höhenmarkierung.

Der elektromagnetische 3D-Sensor (Fasttrack, Polhemus, VT) detektierte die Position (x-, y-, z-Achse, Auflösung 0,75 mm) sowie Orientierung (Roll-, Nick-, Gier-Winkel, Auflösung 0.025 °) des Greifinstruments im Raum, der Kraftsensor auf Seite des Daumes die aufgewendete Kraft.

Auf der Zeitachse wurde zwischen verschiedenen Phasen unterschieden:

(1) preload phase (Zeit zwischen Kontaktaufnahme von Daumen und Sensor und Initiierung des Greifaktes)

(2) load phase (Zeit zwischen Zugreifen und Beginn des Anhebens)

(3) transport phase (Anheben bis zum Erreichen der maximalen Greifkraft)

(4) static holding phase (statische Haltephase bis zum Beenden der Aufnahme).

Die isometrische Greifkraft ergab sich aus den Mittelwerten der static holding phase der fünf Wiederholungen. Aus den Mittelwerten der absoluten Werte der jeweils ersten Ableitung der Positionachsen wurde der Positionsindex berechnet.

Die Mittelwerte der absoluten Werte der ersten Ableitung der Orientierungswinkel dienen zur Erstellung des Orientierungsindex.

4.5.2.2. Schnelle Tippmessung

Der Kraftsensor wurde nun in die Vorrichtung zur Tippmessung umgesteckt (Abb. 4). Die zu testende Hand war mit der Handinnenfläche nach unten vor dem Sensor zu platzieren, sodass der Zeigefinger über dem Sensor gehalten wurde. Der Proband wurde gebeten, so schnell wie möglich mit der Fingerkuppe des Zeigefingers auf den Sensor zu tippen. Die Aufnahme begann und endete nach 15 Sekunden wieder mit einem Signalton. Es fanden pro untersuchter Hand fünf Wiederholungen statt, wobei zuerst die rechte und dann die linke Hand getestet wurde.



Abb. 4: Kraftsensor in der Halterung für die Tippmessung.

Bei der Tippmessung wurden die maximal aufgewendete Kraft sowie Frequenz des Tippens gemessen. Außerdem wurden verschiedene Zeitintervalle abgegrenzt (Abb. 5), von denen jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) berechnet wurden, um Durchschnittsdauer und Variabilität eines Zeitintervalls zu beschreiben.

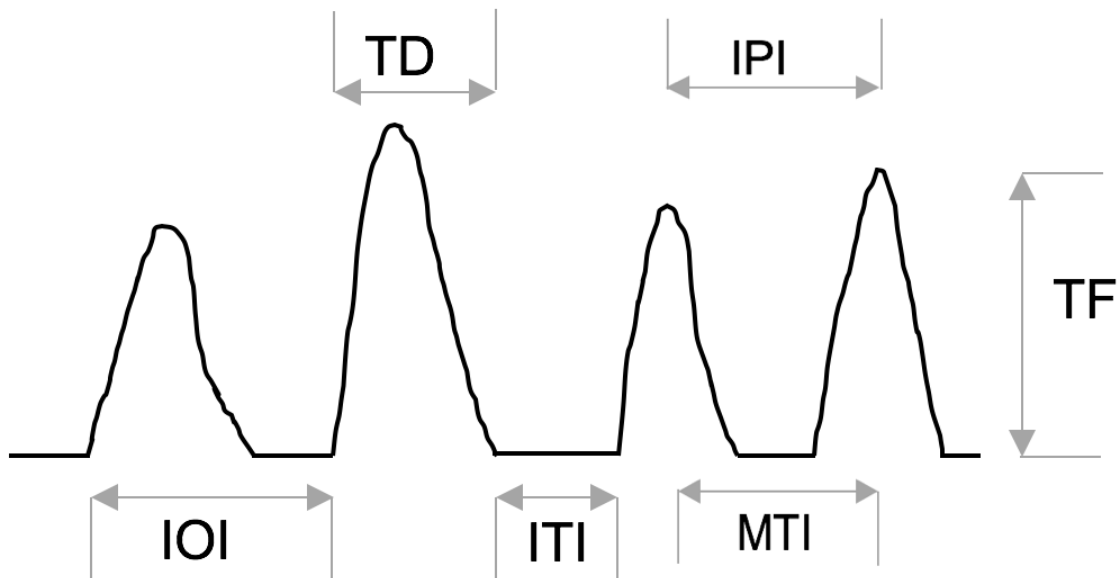


Abb. 5: Definition der Parameter bei der schnellen Tippmessung (IOI = interonset interval, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, TD = tap duration, MTI = mid tap interval, TF = tapping force).

4.5.2.3. Isometrische Zungenkraftmessung

Der Kraftsensor befand sich nun 2 cm von den Lippen des Probanden entfernt und wurde mit Parafilm abgedeckt. Ein Monitor wurde für den Probanden einsehbar 30 cm vor seinen Augen platziert, sodass er das Feedback der Zungenkraftmessung sehen konnte (Abb. 6).



Abb. 6: Versuchsaufbau bei der Zungenkraftmessung.

Der Proband wurde aufgefordert, sein Kinn komfortabel auf der Kinnablage zu platzieren. Die Zunge wurde nach Erklängen des Signaltons gegen den Sensor gedrückt. Dabei erschien auf dem Bildschirm eine rote Linie als Ausmaß der Kraftübertragung. Die Ausprägung der Kraft korrelierte mit der Höhe dieser Linie. Die rote Linie sollte annähernd an eine schwarze Ziellinie auf dem Bildschirm angeglichen werden (Abb. 7). Die schwarze Linie entsprach der Zielkraft von 0,25 bzw. 0,5 Newton (N). Ein zweiter Ton beendete die Aufnahme nach 20 Sekunden. Wurde die Zunge auf die Zähne gelegt oder wurde auf die Zunge gebissen, so musste der Versuch abgebrochen und wiederholt werden.

Diese Aufgabe wurde zunächst mit geringer Zielkraft (0,25 N) und dann mit hoher Kraft (0,5 N) durchgeführt und jeweils vier Mal wiederholt. Bei jeder Zielkraft wurden

- durchschnittlich aufgewendete Zungenkraft (tongue protrusion force, TPF, berechnet aus dem Mittelwert aller vier Wiederholungen),
- Variabilität der TPF, ausgedrückt als coefficient of variation (TPF-CV, definiert als: $SD(TPF)/TPF \times 100[\%]$, berechnet aus dem Mittelwert aller vier Wiederholungen) und
- Kontaktzeit zum Sensor (tongue contact time, TCT, Prozent von Ziel-Kontaktzeit [= 100 %], berechnet aus dem Mittelwert aller vier Wiederholungen)

zur Auswertung herangezogen.

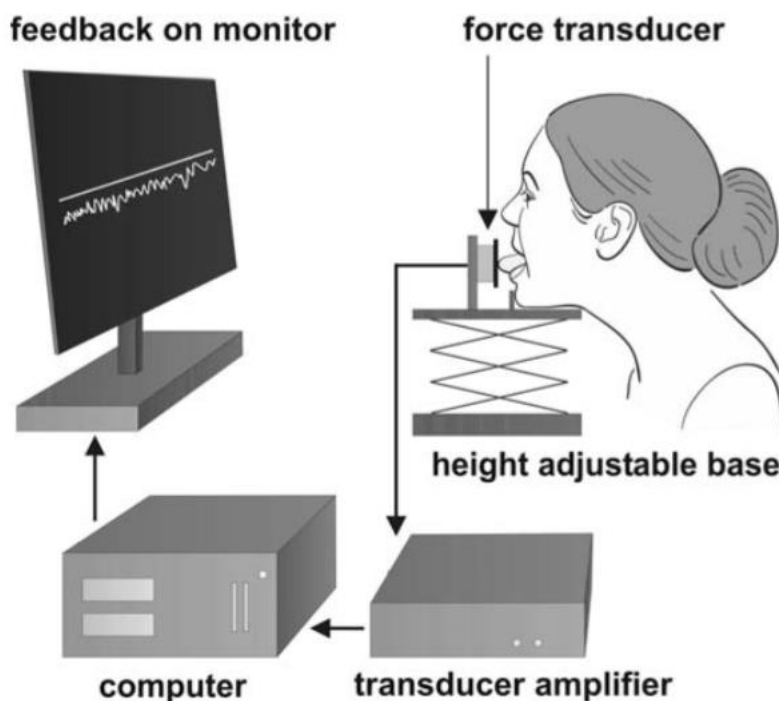


Abb. 7: Experimenteller Aufbau der Zungenkraftmessung. Aus: [84].

5. Ergebnisse

5.1. Demografische und klinische Charakteristika der eingeschlossenen Probanden

Das Patientenkollektiv belief sich auf 40 Erkrankte, die entsprechend ihrer MGFA-Klassifikation in Teilkohorten aufgeteilt wurden.

Die Basis-Charakteristika der Patientenpopulation werden in Tabelle 2 und 3 ersichtlich. Da lediglich ein Patient MGFA IIIb entsprach, wurde dieser zur statistischen Auswertung mit Patienten der MGFA-Gruppe IIb zusammengefasst.

Charakteristikum	MG total	MGFA I	MGFA IIa	MGFA IIb + IIIb	HC
n	40	7	18	15	24
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	55,7 (18,4)	58,3 (19,2)	52,1 (16,0)	58,7 (21,2)	51,1 (16,5)
Weibliches Geschlecht, n (%)	17 (43,6)	2 (28,6)	8 (44,4)	7 (46,7)	12 (50)
anti-AChR-AK, n (%)	34 (85)	5 (71,4)	16 (88,9)	13 (86,7)	n.a.
QMG-Score, Mittelwert (SD)	7,4 (6,3)	2,9 (3,0)	5,7 (5,4)	11,1 (6,5)	n.a.
Krankheitsdauer in Jahren, Median (IQR)	5,5 (2,25-14,5)	2,0 (2,0-3,0)	6,5 (3,75-30,25)	8,0 (2,0-13,0)	n.a.
<i>Medikation</i>					
AChE-Inhibitoren, n (%)	31 (77,5)	5 (83,3)	14 (77,8)	12 (80)	n.a.
Steroide, n (%)	22 (55)	3 (50)	9 (50)	10 (66,7)	n.a.
Immunsuppression, n (%)	25 (62,5)	1 (16,7)	12 (66,7)	12 (80)	n.a.

Tabelle 2: Übersicht der Basis-Charakteristika. SD = Standardabweichung, n = Anzahl, anti-AChR-AK = Acetylcholin-Rezeptor Antikörper, AChE = Acetylcholinesterase, n.a. = not applicable, IQR = Interquartil-Abstand.

Patient	Geschlecht	Alter	QMG	MGFA	anti-AchR-AK	Medikation
1	w	73	23	IIb	pos	Ster
2	m	74	1	IIb	pos	AChEI + Ster + IS
3	m	21	6	IIb	pos	Ster + IS
4	m	64	18	IIIb	neg	AChEI + Ster + IS
5	w	29	12	IIb	pos	AChEI + Ster + IS
6	m	22	1	IIb	pos	AChEI
7	m	49	1	I	pos	AChEI
8	w	63	12	IIb	pos	AChEI + IS
9	w	69	2	I	neg	keine
10	m	72	11	IIb	pos	AChEI + Ster
11	w	77	4	IIa	pos	AChEI
12	m	67	13	IIb	pos	AChEI + IS
13	w	53	8	I	pos	AChEI + Ster
14	w	30	14	IIa	pos	AChEI + Ster + IS
15	m	37	2	IIa	neg	AChEI + Ster
16	w	41	0	IIa	pos	AChEI + Ster + IS
17	w	49	5	IIa	pos	AChEI + Ster + IS
18	m	67	2	I	pos	IS
19	m	79	10	IIb	pos	AChEI + IS
20	w	44	2	IIa	pos	AChEI
21	m	72	3	IIa	pos	IS
22	w	71	14	IIb	pos	AChEI + Ster + IS
23	m	52	0	IIa	pos	AChEI + Ster + IS
24	m	61	6	IIa	pos	IS
25	m	74	4	IIa	pos	AChEI + IS
26	w	40	10	IIa	neg	ChE
27	m	68	6	I	pos	AChEI + Ster
28	m	67	3	IIb	pos	AChEI + Ster + IS
29	m	73	2	I	pos	IS
30	m	48	3	I	pos	Ster + IS
31	w	33	5	IIa	pos	AChEI
32	m	36	1	IIa	pos	AChEI
33	w	79	9	IIb	pos	Ster + IS
34	m	75	1	I	pos	AChEI + Ster
35	w	31	13	IIb	pos	AChEI + Ster + IS
36	m	21	0	I	neg	AChEI
37	w	68	20	IIb	neg	AChEI + IS
38	m	62	8	IIa	pos	AChEI + Ster + IS
39	m	76	17	IIa	pos	AChEI + Ster + IS
40	w	39	17	IIa	pos	AChEI + Ster + IS

Tabelle 3: Details aller eingeschlossenen Patienten. w = weiblich, m = männlich, Alter in Jahren, QMG = QMG-Score in Punkten, MGFA = MGFA-Subgruppe, pos = positiv, neg = negativ, AChEI = Acetylcholinesterase-Hemmer, Ster = Steroide, IS = Immunsuppression.

5.2. Analyse der isometrischen Gewichtskraft mittels Q-Motor

Die isometrische Gewichtskraftanalyse basierte auf den Ergebnissen aller eingeschlossenen Patienten sowie 23 Probanden. Ein Proband musste auf Grund von Messfehlern ausgeschlossen werden. Alle untersuchten Variablen waren normalverteilt.

5.2.1. Erhöhter Positions- und Orientierungsindex bei MG-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden

Der Positionsindex (PI) und auch der Orientierungsindex (OI) waren bei MG-Patienten signifikant höher als bei den Kontrollprobanden. Dies traf sowohl bei beiden Gewichtseinstellungen als auch für die dominante und nicht-dominante Hand zu. Dahingegen fanden sich keine Unterschiede bei der isometrischen Greifkraft (Tabelle 4).

Parameter	MG Mittelwert (SD)	HC Mittelwert (SD)	p-Wert
Isometrische Greifkraft 500 g_nicht-dominant	8,6 (2,9)	8,6 (2,9)	0,93
Positionsindex 500 g_nicht-dominant	2,7 (1,2)	1,6 (0,7)	<0,001
Orientierungsindex 500 g_nicht-dominant	8,6 (4,6)	4,8 (2,1)	0,001
Isometrische Greifkraft 500 g_dominant	8,5 (3,7)	9,3 (3,7)	0,34
Positionsindex 500 g_dominant	2,7 (1,1)	1,6 (0,6)	<0,001
Orientierungsindex 500 g_dominant	6,9 (2,3)	4,3 (1,6)	<0,001
Isometrische Greifkraft 250 g_nicht-dominant	6,0 (2,7)	6,7 (3,7)	0,26
Positionsindex 250 g_nicht-dominant	1,6 (0,6)	1,0 (0,4)	<0,001
Orientierungsindex 250 g_nicht-dominant	8,1 (3,3)	4,9 (2,3)	<0,001
Isometrische Greifkraft 250 g_dominant	5,8 (2,3)	6,4 (2,9)	0,29
Positionsindex 250 g_dominant	1,8 (0,7)	1,1 (0,4)	<0,001
Orientierungsindex 250 g_dominant	7,2 (4,1)	4,3 (2,1)	0,003

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Greifkraftanalyse. MG = Patienten, HC = Kontrollprobanden, g = Gramm, SD = Standardabweichung. Modifiziert nach [85].

5.2.2. Signifikante Korrelation von Positions- und Orientungsindex mit dem QMG-Score

Für alle Parameter, für die signifikante Unterschiede zwischen MG-Patienten und Kontrollprobanden berechnet worden waren, wurde die Korrelation mit dem QMG-Score untersucht. Sowohl PI als auch OI korrelierten signifikant mit dem QMG-Score in beiden Gewichtseinstellungen der nicht-dominanten Hand (Abb. 8). Bei Betrachtung der dominanten Hand fand sich lediglich bei einem Gewicht von 250 g eine signifikante Wechselbeziehung zwischen der Höhe des QMG-Scores und dem OI (Pearsons Korrelationskoeffizient $r = 0.42$, p -Wert = 0.009, hier nicht dargestellt).

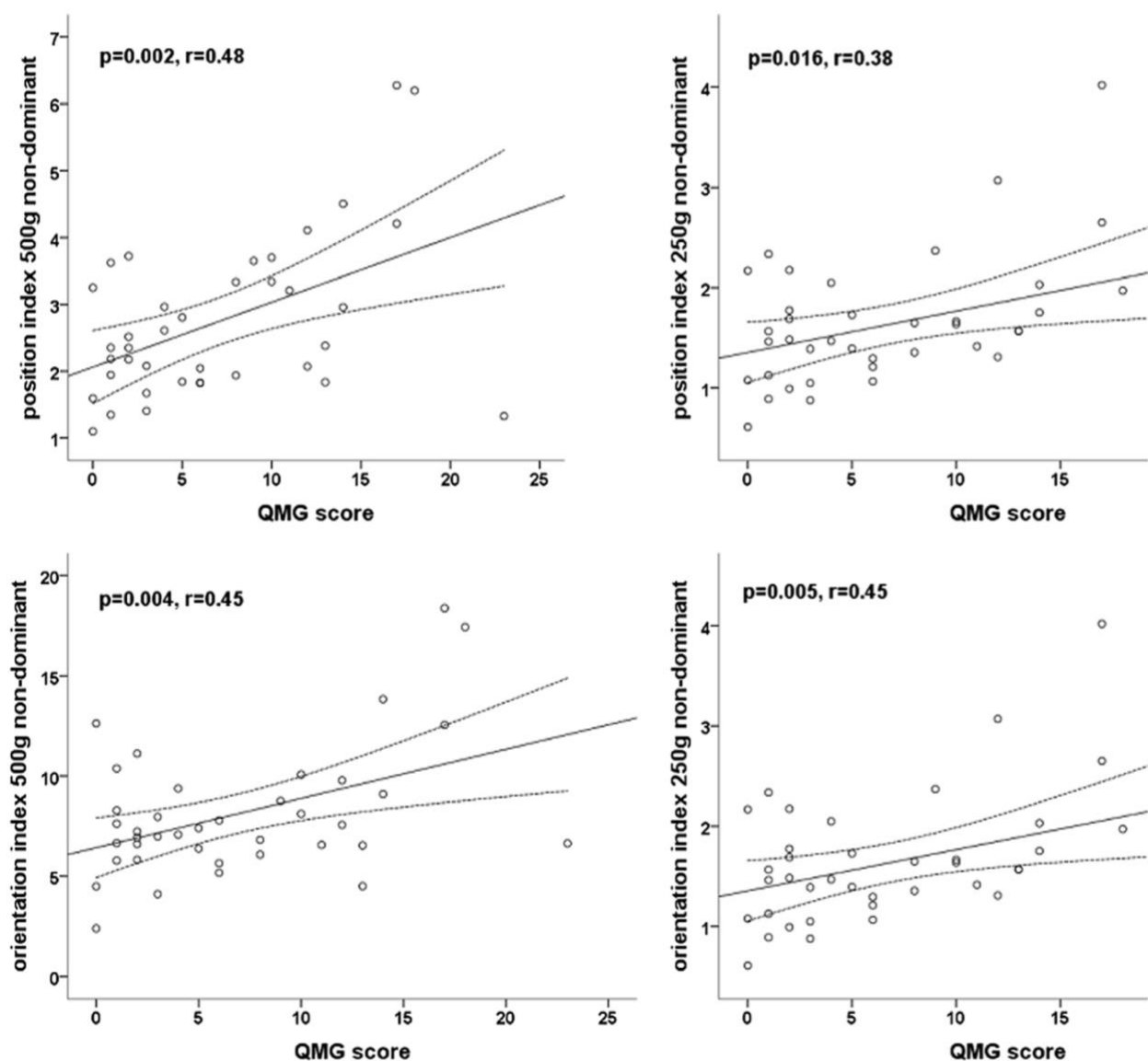


Abb. 8: Korrelation der unwillkürlichen Bewegungen (PI und OI) mit dem QMG-Score. p = p -Wert, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, g = Gramm, durchgezogene Linie = Mittelwerte, gestrichelte Linie = 95 %-Konfidenzintervall. Aus: [85].

5.2.3. Erhöhte Positions- und Orientierungsindices auch bei Patienten mit okulärer Myasthenie

Patienten mit rein okulären Symptomen (MGFA I) zeigten signifikant höhere Werte bei PI und OI sowohl der dominanten als auch nicht-dominanten Hand für beide Gewichte als HC (Tabelle 5). Die mittlere Krankheitsdauer lag zum Untersuchungszeitpunkt bei zwei Jahren. Sechs von sieben Patienten waren 2 Jahre oder länger an OMG erkrankt.

Parameter	HC versus OMG		
	OMG Mittelwert (SD)	HC Mittelwert (SD)	p-Wert
Positionsindex 500 g_nicht-dominant	2,5 (0,7)	1,6 (0,7)	0,004
Orientierungsindex 500 g_nicht-dominant	8,6 (2,3)	4,8 (2,1)	<0,001
Positionsindex 500 g_dominant	3,0 (1,7)	1,6 (0,6)	0,003
Orientierungsindex 500 g_dominant	7,7 (2,5)	4,3 (1,6)	<0,001
Positionsindex 250 g_nicht-dominant	1,6 (0,5)	1,0 (0,4)	0,001
Orientierungsindex 250 g_nicht-dominant	7,9 (2,7)	4,9 (2,3)	0,007
Positionsindex 250 g_dominant	2,1 (0,7)	1,1 (0,4)	0,001
Orientierungsindex 250 g_dominant	7,5 (2,2)	4,3 (2,1)	0,010

Tabelle 5: Subgruppenanalyse der Q-Motor Greifkraftuntersuchung, hier OMG versus HC. OMG = okuläre Myasthenie-Patienten, HC = Kontrollprobanden, g = Gramm, SD = Standardabweichung.

Es lagen keine signifikanten Unterschiede bei PI und OI bei Patienten der MGFA-Subgruppe IIa im Vergleich zu Patienten der MGFA-Subgruppe IIb + IIIb vor (Tabelle 6).

Parameter	MGFA a versus b		p-Wert
	MGFA IIa Mittelwert (SD)	MGFA IIb + IIIb Mittelwert (SD)	
Positionsindex 500 g_nicht-dominant	2,9 (1,4)	2,8 (1,3)	0,47
Orientierungsindex 500 g_nicht-dominant	9,1 (4,7)	8,7 (5,8)	0,26
Positionsindex 500 g_dominant	2,9 (1,1)	2,5 (0,8)	0,39
Orientierungsindex 500 g_dominant	7,0 (2,3)	6,8 (2,2)	0,94
Positionsindex 250 g_nicht-dominant	1,7 (0,8)	1,6 (0,6)	0,60
Orientierungsindex 250 g_nicht-dominant	8,3 (3,7)	8,1 (3,6)	0,36
Positionsindex 250 g_dominant	1,8 (0,7)	1,9 (0,8)	0,83
Orientierungsindex 250 g_dominant	6,4 (2,4)	8,7 (6,0)	0,50

Tabelle 6: Subgruppenanalyse der Q-Motor Greifkraftuntersuchung, hier MGFA a versus b. g = Gramm, SD = Standardabweichung.

Im Vergleich zwischen OMG-Patienten mit GMG-Patienten fanden sich keine Unterschiede bezüglich Greifkraft, PI und OI (Tabelle 7 und 8).

	OMG Mittelwert (SD)	GMG Mittelwert (SD)	p-Wert
Isometrische Greifkraft 500 g	9,6 (4,0)	8,5 (3,7)	0,608
Positionsindex 500 g	3,0 (1,7)	2,7 (1,1)	0,473
Orientierungsindex 500 g	7,7 (2,5)	6,9 (2,3)	0,271
Isometrische Greifkraft 250 g	7,6 (3,1)	5,8 (2,3)	0,075
Positionsindex 250 g	2,1 (0,7)	1,8 (0,7)	0,335
Orientierungsindex 250 g	7,5 (2,2)	7,2 (4,1)	0,817

Tabelle 7: Vergleich zwischen OMG und GMG, dominante Hand. g = Gramm, SD = Standardabweichung.

	OMG Mittelwert (SD)	GMG Mittelwert (SD)	p-Wert
Isometrische Greifkraft 500 g	10,1 (4,9)	8,4 (2,8)	0,218
Positionsindex 500 g	2,5 (0,7)	2,8 (1,3)	0,611
Orientierungsindex 500 g	8,6 (2,3)	8,9 (5,0)	0,880
Isometrische Greifkraft 250 g	6,5 (4,1)	6,2 (2,9)	0,818
Positionsindex 250 g	1,6 (0,5)	1,6 (0,7)	0,904
Orientierungsindex 250 g	7,9 (2,7)	8,4 (3,4)	0,735

Tabelle 8: Vergleich zwischen OMG und GMG, nicht-dominante Hand. g = Gramm, SD = Standardabweichung.

5.2.4. Krankheitsdauer hat keinen Einfluss auf die Q-Motor-Parameter

Es bestand keine Korrelation zwischen Q-Motor Parametern und der Krankheitsdauer (Tabelle 9).

Parameter		dominante Hand	nicht-dominante Hand
		MG total	MG total
Isometrische Greifkraft 500 g	Korrelation	-0,234	-0,186
	Signifikanz (2-seitig)	0,152	0,270
Positionsindex 500 g	Korrelation	0,110	0,234
	Signifikanz (2-seitig)	0,507	0,163
Orientierungsindex 500 g	Korrelation	0,058	0,124
	Signifikanz (2-seitig)	0,726	0,466
Isometrische Greifkraft 250 g	Korrelation	-0,180	-0,090
	Signifikanz (2-seitig)	0,285	0,584
Positionsindex 250 g	Korrelation	-0,039	0,188
	Signifikanz (2-seitig)	0,818	0,252
Orientierungsindex 250 g	Korrelation	0,043	0,122
	Signifikanz (2-seitig)	0,801	0,461

Tabelle 9: Korrelation zwischen Q-Motor Parametern und der Krankheitsdauer. MG = Myasthenia gravis Patienten, g = Gramm.

5.3. Analyse der Q-Motor-Tippmessung

5.3.1. Geringere Tippfrequenz und –kraft der dominanten Hand bei MG-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden

Alle Zeitintervalle der dominanten Hand bis auf Dauer eines Tipps waren bei den MG-Patienten signifikant länger als bei den Kontrollprobanden. Außerdem lag bei den Patienten die Frequenz beim Tippen signifikant geringer (Tabelle 10). Die aufgewendete Kraft war höher als bei den HC.

<i>Parameter</i>	MG	HC	p-Wert
	Median (IQR)	Median (IQR)	Mann-Whitney-U-Test
TF	1,77 (1,15 - 2,55)	1,31 (0,83 - 1,61)	0,012
IPI	0,21 (0,19 - 0,24)	0,19 (0,18 - 0,20)	0,008
TD	0,09 (0,07 - 0,12)	0,09 (0,07 - 0,10)	0,206
IOI	0,21 (0,19 - 0,24)	0,19 (0,18 - 0,20)	0,007
ITI	0,11 (0,10 - 0,14)	0,10 (0,10 - 0,11)	0,023
MTI	0,21 (0,19 - 0,24)	0,19 (0,18 - 0,20)	0,007
Frequenz	4,84 (4,25 - 5,39)	5,36 (5,10 - 5,66)	0,008

Tabelle 10: Analyse der Tippmessung der dominanten Hand. IQR = Interquartil-Abstand, TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, TD = tap duration, MTI = mid tap interval.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Testung der nicht-dominanten Hand (Tabelle 11).

<i>Parameter</i>	MG	HC	p-Wert
	Median (IQR)	Median (IQR)	Mann-Whitney-U-Test
TF	2,06 (1,42 - 2,46)	1,31 (1,00 - 2,28)	0,073
IPI	0,22 (0,20 - 0,26)	0,21 (0,19 - 0,23)	0,075
TD	0,10 (0,09 - 0,12)	0,10 (0,08 - 0,11)	0,430
IOI	0,22 (0,20 - 0,27)	0,21 (0,19 - 0,23)	0,090
ITI	0,13 (0,10 - 0,15)	0,11 (0,10 - 0,12)	0,164
MTI	0,22 (0,20 - 0,26)	0,21 (0,19 - 0,23)	0,081
Frequenz	4,60 (3,84 - 5,11)	4,87 (4,54 - 5,26)	0,123

Tabelle 11: Analyse der Tippmessung der nicht-dominanten Hand. IQR = Interquartil-Abstand, TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, TD = tap duration, MTI = mid tap interval.

5.3.2. Nur Patienten mit generalisierter Myasthenie tippen langsamer und schwächer als Kontrollprobanden

Patienten mit okulärer Myasthenie zeigten in den untersuchten Parametern ähnliche Werte wie die gesunden Kontrollprobanden (Tabelle 12).

Parameter	HC	OMG	p-Wert
	Median (IQR)	Median (IQR)	Mann-Whitney-U-Test
TF	1,31 (1,00 - 2,28)	1,46 (1,25 - 2,40)	0,216
IPI	0,21 (0,19 - 0,23)	0,20 (0,19 - 0,22)	0,258
TD	0,10 (0,08 - 0,11)	0,08 (0,07 - 0,09)	0,419
IOI	0,21 (0,19 - 0,23)	0,20 (0,19 - 0,23)	0,236
ITI	0,11 (0,10 - 0,12)	0,12 (0,10 - 0,14)	0,118
MTI	0,21 (0,19 - 0,23)	0,20 (0,19 - 0,23)	0,258
Frequenz	4,87 (4,54 - 5,26)	5,05 (4,42 - 5,86)	0,389

Tabelle 12: Vergleich der Tippmessung von OMG versus HC, dominante Hand. IQR = Interquartil-Abstand, TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, TD = tap duration, MTI = mid tap interval.

Patienten mit OMG zeigten ähnliche Werte wie GMG-Patienten (Tabelle 13).

Parameter	GMG	OMG	p-Wert
	Median (IQR)	Median (IQR)	Mann-Whitney-U-Test
TF	1,79 (1,15 – 2,61)	1,46 (1,25 - 2,40)	0,968
IPI	0,22 (0,19 – 0,25)	0,20 (0,19 - 0,22)	0,471
TD	0,10 (0,75 – 0,12)	0,08 (0,07 - 0,09)	0,173
IOI	0,22 (0,19 – 0,24)	0,20 (0,19 - 0,23)	0,471
ITI	0,11 (0,10 – 0,14)	0,12 (0,10 - 0,14)	0,873
MTI	0,22 (0,19 – 0,24)	0,20 (0,19 - 0,23)	0,471
Frequenz	4,81 (4,20 – 5,33)	5,05 (4,42 - 5,86)	0,357

Tabelle 13: Vergleich der Tippmessung von GMG versus OMG, dominante Hand. IQR = Interquartil-Abstand, TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, TD = tap duration, MTI = mid tap interval.

Dahingegen unterschieden sich GMG-Patienten in allen Parametern bis auf in der Dauer eines Tipps signifikant von HC (Tabelle 14).

Parameter	HC	GMG	p-Wert
	Median (IQR)	Median (IQR)	Mann-Whitney-U-Test
TF	1,31 (0,83 - 1,61)	1,79 (1,15 – 2,61)	0,013
IPI	0,19 (0,18 - 0,20)	0,22 (0,19 – 0,25)	0,007
TD	0,09 (0,07 - 0,10)	0,10 (0,75 – 0,12)	0,088
IOI	0,19 (0,18 - 0,20)	0,22 (0,19 – 0,24)	0,007
ITI	0,10 (0,10 - 0,11)	0,11 (0,10 – 0,14)	0,034
MTI	0,19 (0,18 - 0,20)	0,22 (0,19 – 0,24)	0,007
Frequenz	5,36 (5,10 - 5,66)	4,81 (4,20 – 5,33)	0,005

Tabelle 14: Vergleich der Tippmessung von GMG versus HC, dominante Hand. IQR = Interquartil-Abstand, TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, TD = tap duration, MTI = mid tap interval.

Dabei war es nicht entscheidend, ob eine Betonung der Extremitäten- und/oder Gliedergürtelmuskulatur oder eine bevorzugte Beteiligung oropharyngealer Muskeln und/oder der Atemmuskulatur vorlag (Tabelle 15).

Parameter	MGFA IIa Median (IQR)	MGFA II und IIIb Median (IQR)	p-Wert Mann-Whitney-U-Test
TF	1,81 (1,47 - 2,74)	1,49 (0,98 - 2,55)	0,244
IPI	0,22 (0,20 - 0,25)	0,20 (0,19 - 0,25)	0,533
TD	0,10 (0,09 - 0,13)	0,08 (0,07 - 0,10)	0,135
IOI	0,23 (0,20 - 0,25)	0,20 (0,19 - 0,24)	0,506
ITI	0,11 (0,10 - 0,14)	0,12 (0,10 - 0,15)	0,589
MTI	0,22 (0,20 - 0,25)	0,20 (0,19 - 0,25)	0,506
Frequenz	5,36 (5,10 - 5,66)	5,15 (4,14 - 5,28)	0,430

Tabelle 15: Vergleich der Tippmessung von MGFA a versus b, dominante Hand. IQR = Interquartil-Abstand, TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, TD = tap duration, MTI = mid tap interval.

5.3.3. Signifikante Korrelation mit dem QMG-Score

Für alle Parameter, die signifikante Unterschiede zwischen MG-Patienten und Kontrollprobanden aufzeigten, wurde die Korrelation mit dem QMG-Score untersucht. Je höher der QMG-Score war, desto länger waren die Zeitintervalle IOI, IPI und MTI (Abbildung 9). Dahingegen nahm die Frequenz beim Tippen mit steigendem Score signifikant ab. Die übrigen Zeitintervalle zeigten keinen Zusammenhang mit dem QMG (hier nicht dargestellt).

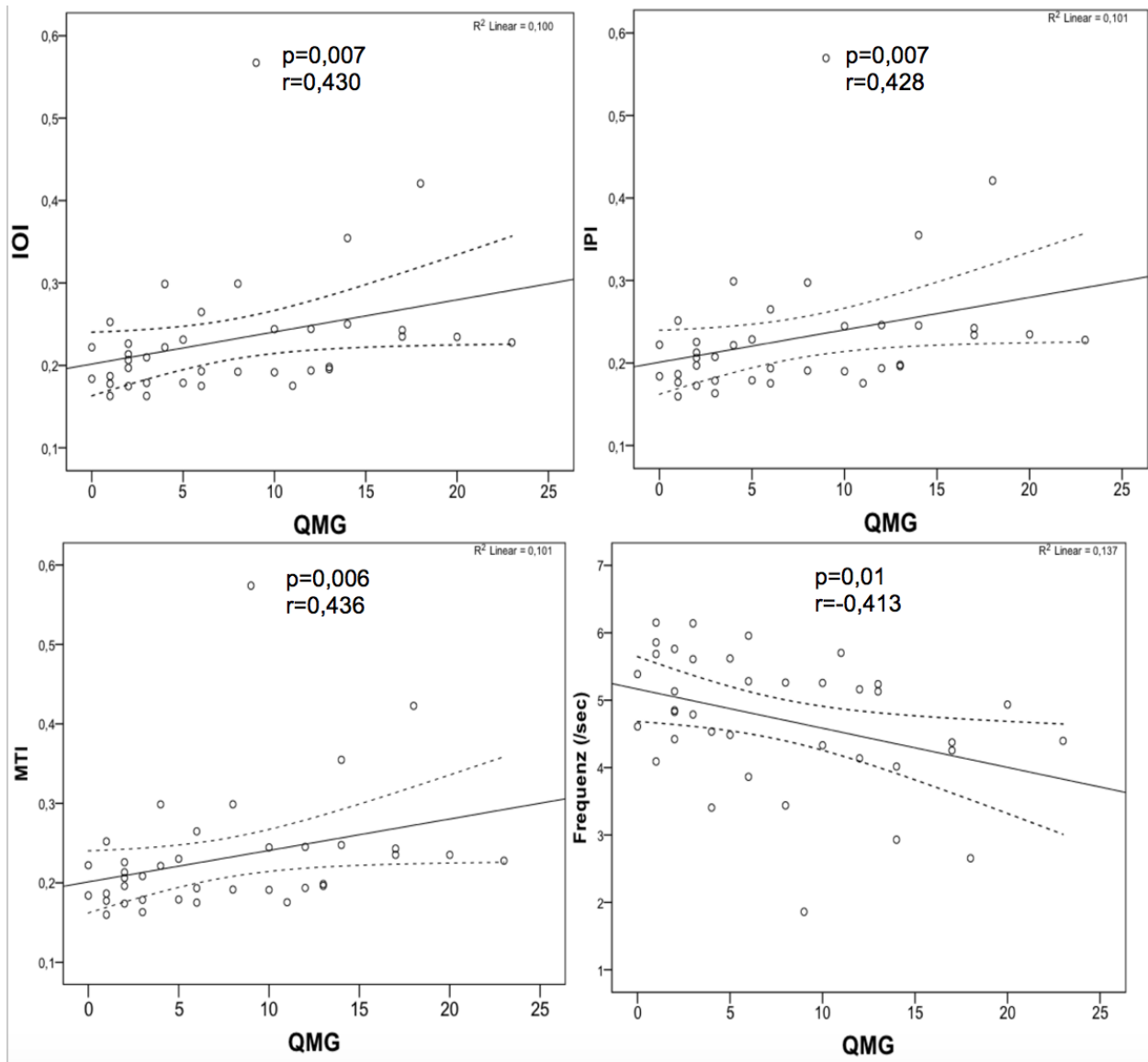


Abb. 9: Korrelation der Länge der Zeitintervalle IOI, IPI und MTI (in sec) sowie der Tippfrequenz mit dem QMG-Score. IPI = interpeak interval, IOI = interonset interval, MTI = mid tap interval, p = p-Wert, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman, durchgezogene Linie = Mittelwerte, gestrichelte Linie = 95 %-Konfidenzintervall.

Bei Patienten mit generalisierter Muskelschwäche korrelierten alle Parameter bis auf die beim Tippen aufgewendete Kraft mit dem QMG-Score (Tabelle 16).

Parameter		GMG
TF	Korrelationskoeffizient	-0,228
	Sig. (2-seitig)	0,209
IPI	Korrelationskoeffizient	0,509
	Sig. (2-seitig)	0,003
IOI	Korrelationskoeffizient	0,513
	Sig. (2-seitig)	0,003
ITI	Korrelationskoeffizient	0,423
	Sig. (2-seitig)	0,016
MTI	Korrelationskoeffizient	0,521
	Sig. (2-seitig)	0,002
Frequenz	Korrelationskoeffizient	-0,485
	Sig. (2-seitig)	0,005

Tabelle 16: Korrelation der Parameter der Tippmessung von GMG mit QMG-Score. Korrelationskoeffizient nach Spearman, Sig. = Signifikanz. TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, MTI = mid tap interval.

5.3.4. Krankheitsdauer hat keinen Einfluss auf die Q-Motor-Parameter

Bei der Gesamtheit aller Patienten fanden sich keine Korrelationen der Parameter der Tippmessung der dominanten Hand mit der Krankheitsdauer (Tabelle 17).

Parameter		Krankheitsdauer	
		MG gesamt	OMG
TF	Korrelationskoeffizient	-0,096	-0,395
	Sig. (2-seitig)	0,567	0,439
IPI	Korrelationskoeffizient	0,311	0,334
	Sig. (2-seitig)	0,057	0,518
TD	Korrelationskoeffizient	0,245	-0,334
	Sig. (2-seitig)	0,138	0,518
IOI	Korrelationskoeffizient	0,302	0,334
	Sig. (2-seitig)	0,065	0,518
ITI	Korrelationskoeffizient	0,178	0,395
	Sig. (2-seitig)	0,285	0,439
MTI	Korrelationskoeffizient	0,302	0,334
	Sig. (2-seitig)	0,066	0,518
Frequenz	Korrelationskoeffizient	-0,271	-0,334
	Sig. (2-seitig)	0,099	0,518

Tabelle 17: Keine Korrelation der Q-Motor-Parameter mit der Krankheitsdauer. Korrelationskoeffizient nach Spearman, Sig. = Signifikanz. TF = tap force, IPI = interpeak interval, ITI = intertap interval, IOI = interonset interval, MTI = mid tap interval.

5.4. Kein Unterschied in der Zungenkraft zwischen MG-Patienten und Kontrollen

Der letzte Untersuchungsteil bestand aus der Messung der isometrischen Zungenkraft. Bei der Analyse der Parameter TPF, TPF-CV und TCT sowohl bei einer Zielkraft von 0,25 Newton als auch 0,5 N fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen MG-Patienten und HC. Es lassen sich auch keine Trends definieren (Abbildung 10 bis 13).

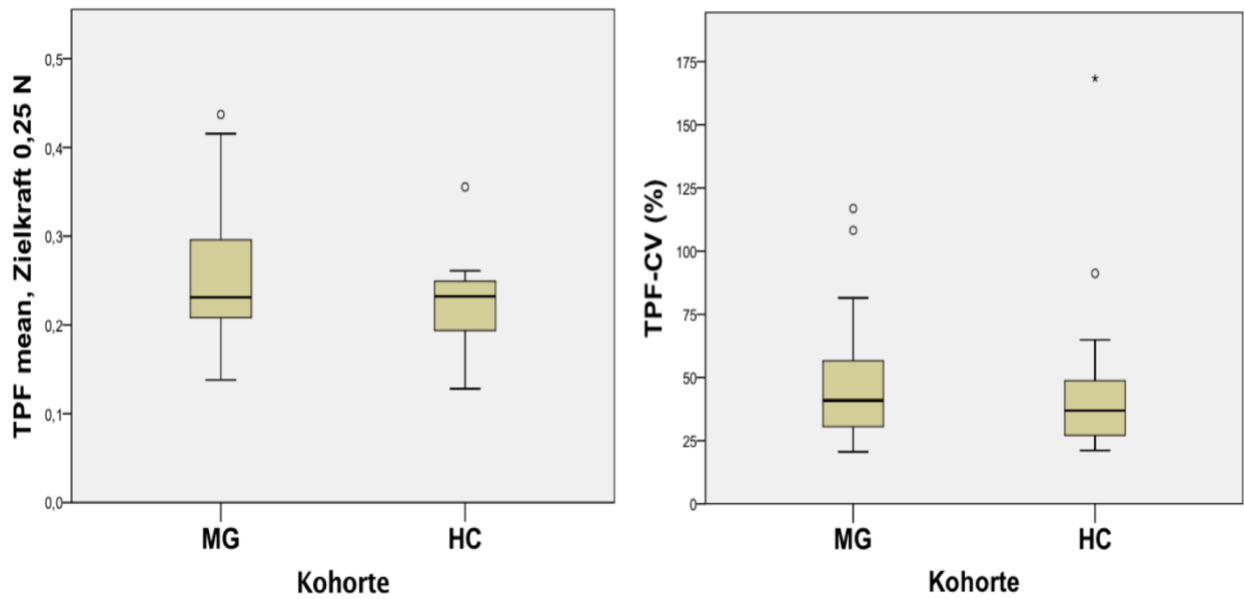


Abb. 10: Vergleich der TPF und TPF-CV bei MG-Patienten und HC bei Zielkraft 0,25 N. N = Newton, TPF = tongue protrusion force, TPF-CV = Variabilität der TPF (coefficient of variation).

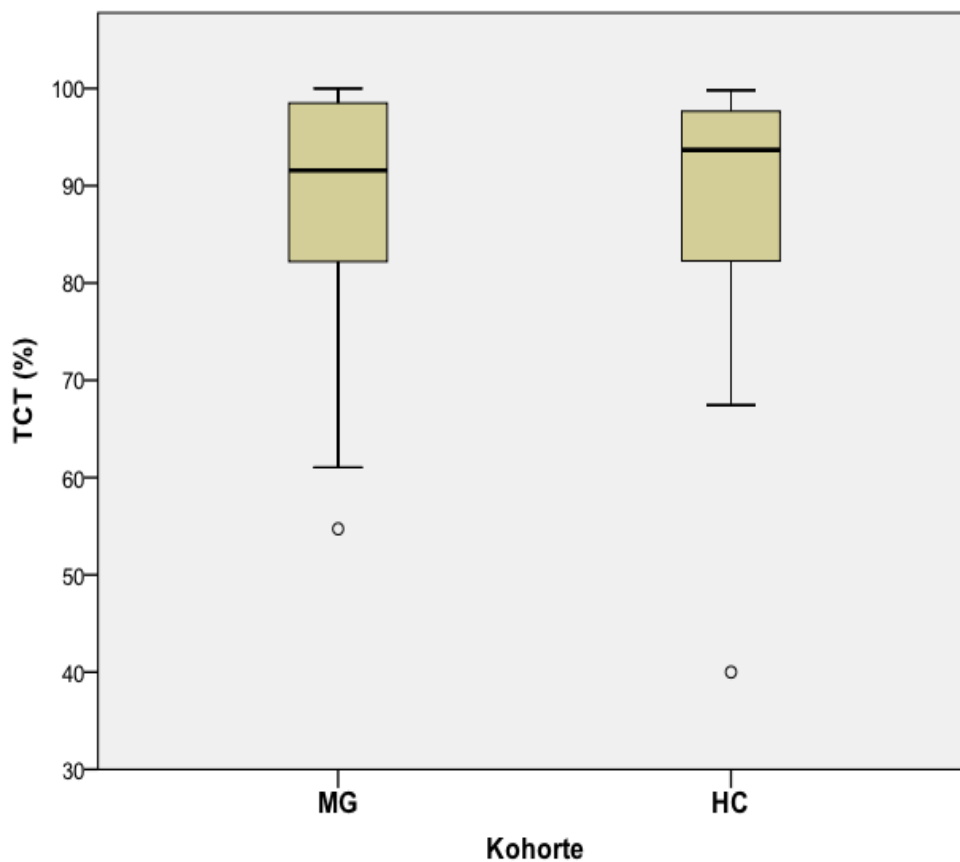


Abb. 11: Vergleich der TCT bei MG-Patienten und HC bei Zielkraft 0,25 N. N = Newton, TCT Kontaktzeit zum Sensor (tongue contact time).

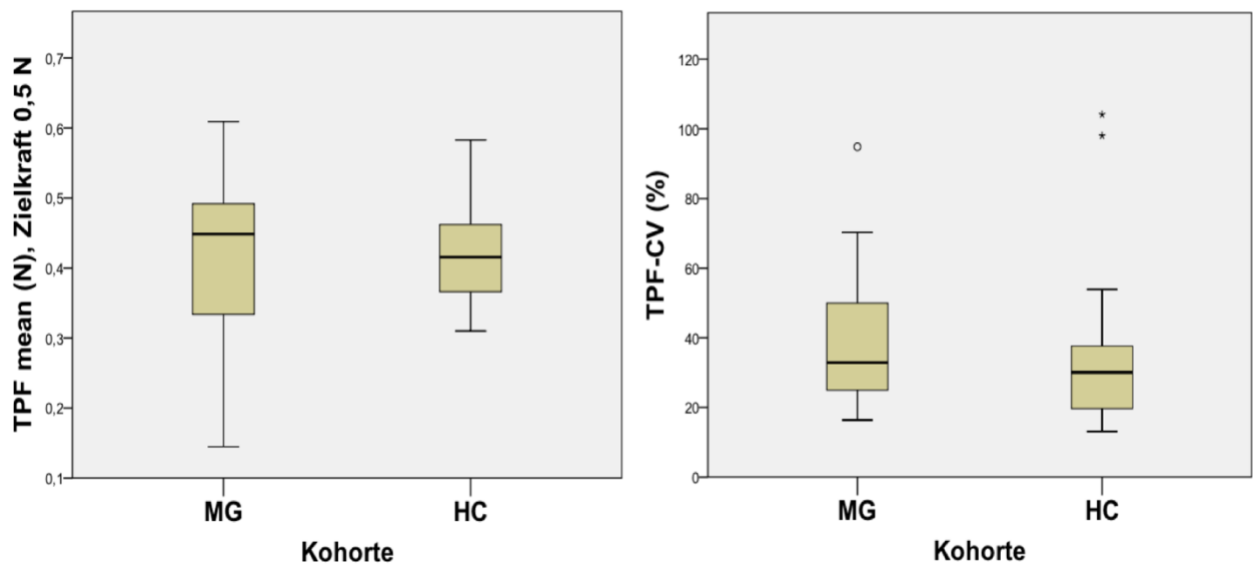


Abb. 12: Vergleich der TPF und TPF-CV bei MG-Patienten und HC bei Zielkraft 0,5 N. N = Newton, TPF = tongue protrusion force, TPF-CV = Variabilität der TPF (coefficient of variation).

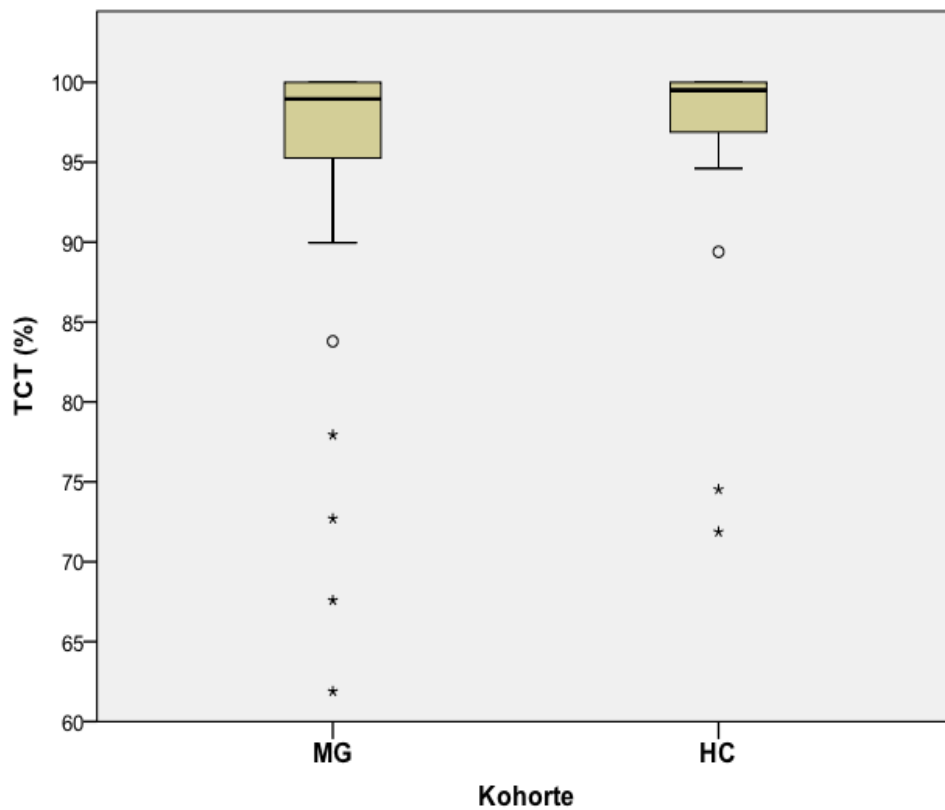


Abb. 13: Vergleich der TCT bei MG-Patienten und HC bei Zielkraft 0,5 N. N = Newton, TCT Kontaktzeit zum Sensor (tongue contact time).

6. Diskussion

6.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Q-Motor ein schnell durchführbares, nicht-invasives Messinstrument zur Quantifizierung myasthener Muskelschwäche ist. Die Q-Motor-Untersuchungsmodule Greifkraftanalyse und schnelles Tippen sind in der Lage, zwischen MG-Patienten und Gesunden zu unterscheiden.

Bei der Greifkraftanalyse lagen die Parameter Positions- und Orientierungsindex als Ausdruck für unwillkürliche Bewegungen sowohl in der dominanten als auch nicht-dominanten Hand und in beiden Gewichtseinstellungen signifikant höher als bei den HC, was auch für Patienten mit bis dahin ausschließlich okulären Symptomen zutraf. Mit steigendem QMG-Score nahmen die unwillkürlichen Bewegungen der nicht-dominanten Hand zu. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen MGFA-Subgruppen.

Die Analyse der Tippmessung erbrachte eine signifikant geringere Tippfrequenz und -kraft bei Testung der dominanten Hand im Vergleich zu HC. Je höher der QMG-Score, desto langsamer konnte der MG-Patient mit dem Zeigefinger der dominanten Hand tippen. Dabei war die Dauer eines Tipps bei Patienten und HC vergleichbar. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass MG-Patienten länger benötigen, um eine neue Bewegung ausführen zu können. Ein Teil der Zeitintervalle (IOI, IPI und MTI) korrelierte ebenfalls mit der Krankheitsaktivität. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass sich QMG nicht von HC unterschieden. Bei Patienten mit GMG unterschieden hingegen alle Parameter bis auf Dauer eines Tipps von HC, was ebenfalls mit dem QMG-Score korrelierte, unabhängig davon, welche Muskelgruppen primär betroffen waren.

Die Untersuchung der Zungenkraft erbrachte hingegen vergleichbare Werte bei Patienten und HC und erscheint bei MG-Patienten nicht geeignet, Krankheitsaktivität zu detektieren.

Bei der Gesamtheit aller Patienten fanden sich keine Korrelationen der Q-Motor-Parameter mit der Krankheitsdauer.

6.2. Diskussion der isometrischen Greifkraftanalyse

Im klinischen Alltag erfolgt die Einschätzung von Muskelkraft mittels Medical Research Council (MRC) Skala für Muskelkraft. Hierbei handelt es sich um ein 6-stufiges System, das zwischen „keine muskuläre Aktivität“ und „normale Kraft“ variiert. Bei der modifizierten MRC-Skala werden die Grade 3 bis 5 mit „+“ und „-“ nochmals unterteilt. Die MRC-Skala ist abhängig von der Motivation des Patienten und der subjektiven Einschätzung des Untersuchers. Die Sensitivität und Reproduzierbarkeit sind auch bei Erhebung durch einen erfahrenen Untersucher gering. Dies trifft insbesondere auf die Testung distaler Muskeln und bei nur milder Schwäche (MRC Grad 4-5) zu [86, 87]. In der vorliegenden Arbeit lag der mittlere QMG-Score aller Patienten bei nur 7,4 Punkten, was einer leichten bis mäßigen Krankheitsschwere entspricht. Trotzdem korrelierten die Parameter der Q-Motor-Greifkraftanalyse mit dem QMG-Score, woraus sich schließen lässt, dass Q-Motor besser als die MRC-Skala zur Detektion myasthener Schwäche geeignet sein kann. Sanders und Koautoren haben jedoch gezeigt, dass zwischen einer MG-spezifischen MRC-Skala, der weitere Muskelgruppen wie Lidschließer einschließt, und dem QMG-Score ebenfalls eine enge Korrelation besteht [88]. Q-Motor ist als apparative Methode jedoch objektiver als die MRC-Skala.

Eine apparativ gestützte Untersuchung kann mittels Hand-Dynamometrie erfolgen. Cejvanovic und Vissing ermittelten bei 38 MG-Patienten und 37 Gesunden zunächst bilateral die modifizierte MRC-Skala von 8 Muskelgruppen (Kopfbeuger und -strecker, Schulterabduktoren, Ellenbogenflexoren und -extensoren, Hüftbeuger, Knieflexoren und -extensoren) und wandten dann einen CITEC Hand-Dynamometer Typ CT3002 mit einer Messleistung bis 500 Newton in den gleichen Muskelgruppen an. Es erfolgten 3 Wiederholungen à 3 Sekunden mit einer Pause von 10 - 30 Sekunden. Die Kraftmessung mittels Dynamometer erbrachte eine um etwa ein Drittel signifikant reduzierte Kraft im Vergleich zu HC, wobei sich bei Patienten mit GMG die verschiedenen Muskelgruppen deutlich voneinander unterschieden. Die Schultermuskulatur zeigte die größten Defizite. Es wurde nicht zwischen den MGFA-Subgruppen unterschieden und kein Zusammenhang mit der Krankheitsdauer gefunden. Ergebnisse der Dynamometrie sind abhängig vom Untersucher und vom experimentellen Ablauf [89].

Die vorgestellte Studie und Q-Motor sind auf Grund des abweichenden experimentellen Aufbaus nur begrenzt miteinander vergleichbar. Ergebnisse der Hand-Dynamometrie wurden mit denen der modifizierten MRC-Skala verglichen, Q-Motor-Resultate hingegen mit dem QMG-Score. Es wurden unterschiedliche Muskelgruppen getestet, die Kraft der Hand- und Haltemuskulatur war nicht Bestandteil der Studie von Cejvanovic und Vissing. Die Größe der Studienpopulation ist hingegen vergleichbar. Beide Arbeiten ergaben jedoch keine Korrelation zwischen Ausprägung der Muskelschwäche und Krankheitsdauer. Daraus lässt sich ableiten, dass die Krankheitsdauer wahrscheinlich keine prädiktive Aussagekraft über den Verlauf einer Erkrankung hat.

Vinge et al. wandten den Hand-Dynamometer in ähnlicher Weise an wie Cejvanovic und Vissing. 10 MG-Patienten und 10 HC führten drei maximale isometrische Kontraktionen à 5 Sekunden mit einer Pause von 40 Sekunden aus. Dabei wurden die Abduktion im Schultergelenk der dominanten Seite sowie die Extension des Kniegelenks und des Fußes der nicht-dominanten Seite an 2 Tagen untersucht. Am ersten Untersuchungstag erfolgten die Messungen wiederholt zu 4 festgelegten Tageszeiten. Mit einem zeitlichen Abstand von 5 - 12 Tagen fand am zweiten Untersuchungstag nur eine morgendliche Messung statt. Es wurde nicht zwischen den MGFA-Subgruppen unterschieden. Lediglich die Dynamometrie der Knieextension erbrachte eine signifikant reduzierte Kraft im Vergleich zu Gesunden [90]. Parameter der Q-Motor-Greifkraftanalyse hingegen waren sensitiv in der Lage, zwischen MG-Patienten und HC zu unterscheiden. Daraus lässt sich schließen, dass sie besser zur Aufdeckung myasthener Schwäche geeignet ist als die vorgestellte Dynamometrie.

Die Greifkraftanalyse mittels Q-Motor wurde bereits bei Patienten mit Chorea Huntington getestet. Positions- und Orientierungsindex der dominanten Hand als Ausdruck unwillkürlicher Bewegungen im Raum waren in der Lage, zwischen Patienten mit manifester Chorea Huntington und Gesunden zu unterscheiden. Der Positionsindex des 250-g-Gewichts lag bei symptomfreien Genträgern höher als bei HC. Die nicht-dominante Hand ist nicht untersucht worden [82].

Zudem wurde Q-Motor bei Patienten mit Morbus Parkinson im Hinblick auf die Detektion von Levodopa-induzierten Dyskinesien untersucht. Hier zeigte sich die Greifkraftanalyse mit den Parametern PI und OI in der Lage, Dyskinesien zu erfassen und verschiedene Schweregrade der Dyskinesien zu differenzieren. Die Sensitivität lag bei 90 Prozent. Es wurde jedoch nur eine Gewichtseinstellung (300 g) untersucht, zudem wurde der Mittelwert aus PI bzw. OI beider Hände zur statistischen Auswertung herangezogen [91], was die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der MG-Patienten einschränkt.

Ähnlich zu den genannten Studien lagen auch bei MG-Patienten die Parameter Positions- und Orientierungsindex als Ausdruck für unwillkürliche Bewegungen im Raum sowohl in der dominanten als auch nicht-dominanten Hand und in beiden Gewichtseinstellungen signifikant höher als bei den HC. Da PI und OI bei MG-Patienten auch in der Haltephase der leichteren Gewichtseinstellung signifikant erhöht waren im Vergleich zu HC, was bei symptomatischen Chorea Huntington-Patienten nicht der Fall war, ist dieser Untersuchungsteil möglicherweise spezifischer für die MG. Dies muss jedoch in künftigen Studien mit größeren Studienpopulationen überprüft werden. Die isometrische Greifkraft als Ausdruck der Muskelkraft war bei MG-Patienten und HC, ähnlich wie in den Studien zu Chorea Huntington, vergleichbar. Es ergibt sich daher die Hypothese, dass PI und OI sensitiver in der Aufdeckung von Muskelschwäche und resultierender Defizite bei MG sind. Während die absolute Muskelkraft noch ausreichend sein kann, um das Gewicht zu halten, scheint es den Patienten schwerer zu fallen, das Gewicht stabil im Raum zu positionieren, ähnlich wie ein Gewichtheber anfängt zu zittern bevor er die Hanteln fallen lässt. Zudem hängt die vom Probanden aufgewendete Kraft zum Greifen des Instruments stärker von der Motivation und Mitarbeit des Probanden ab, während PI und OI weniger bewusst beeinflussbar und somit möglicherweise unabhängiger sind.

Der Orientierungsindex korrelierte bei Patienten mit manifester Chorea Huntington in beiden Gewichtseinstellungen, der Positionsindex nur bei Heben des 500-g-Gewichts mit der Krankheitsschwere [82]. Bei MG-Patienten hingegen fand sich in der dominanten Hand lediglich bei einem Gewicht von 250 g eine signifikante Wechselbeziehung zwischen der Höhe des QMG-Scores und dem OI. PI und OI korrelierten signifikant in beiden Gewichtseinstellungen der nicht-dominanten Hand mit der Krankheitsschwere. Bei MG-Patienten erscheint die nicht-dominante Hand daher besser zur Einschätzung der Schwere der Defizite geeignet zu sein als die dominante Hand, während bei Chorea Huntington-Patienten hierfür der Orientierungsindex der dominanten Hand auszureichen scheint.

Patienten mit GMG zeigten unabhängig von der vorrangig betroffenen Muskulatur ähnliche Werte bei PI und OI. Die Ursache dafür kann einerseits die klinische Einschätzung des Untersuchers am Tag der Datenerhebung sein. Die Zuordnung zu einer MGFA-Gruppe basiert auf der vorrangig, aber nicht exklusiv betroffenen Muskelgruppe. Das heißt auch andere, bei der Q-Motor-Greifkraftanalyse selektiv getestete Muskeln können betroffen sein. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist darin begründet, dass die Greifkraftanalyse in der Lage sein kann, eine subklinische Affektion der Extremitätenmuskulatur bei Patienten mit bevorzugter Beteiligung oropharyngealer Muskeln und/oder der Atemmuskulatur zu demaskieren.

Die Variabilität der Greifkraft der dominanten Hand, ausgedrückt als Koeffizient der Variation, lag bei Patienten mit molekulargenetisch nachgewiesener aber klinisch noch inapparenter Chorea in der statischen Haltephase des 500-g-Gewichts signifikant höher als bei HC. Daraus lässt sich schließen, dass dieser Parameter zur Detektion subklinischer choreatischer Bewegungen geeignet ist [92]. Die Variabilität der Greifkraft ist in der vorliegenden Arbeit nicht berechnet worden, jedoch lagen PI und OI bei Patienten mit OMG signifikant höher als bei den HC und zeigten keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit GMG auf. Daher kann man möglicherweise davon ausgehen, dass diese Parameter der Q-Motor Greifkraftanalyse zur Aufdeckung subklinischer myasthener Muskelschwäche in klinisch nicht betroffenen Muskeln dienen können. Bei etwa 50 - 60 % der Patienten mit OMG kommt es im Laufe der Erkrankung zur Ausbildung generalisierter Muskelschwächen. Bislang existiert kein klinischer oder laborchemischer Wert, der es erlaubt, eine Aussage über das Risiko zur Generalisierung zu treffen. Es ist zwar bekannt, dass OMG-Patienten mit normalem SFEMG seltener generalisierte Beschwerden entwickeln, jedoch ist ein abnormales SFEMG kein prädiktiver Faktor über die Entwicklung zur GMG [93]. Das Vorliegen eines prädiktiven Parameters könnte jedoch eine Therapieeskalation wie den Einsatz von Glukokortikoiden, die vor der Generalisierung der MG zu schützen scheinen [94], begründen. Für die Variabilität der Greifkraft der nicht-dominanten Hand und den Orientierungsindex der dominanten Hand konnte in den Studien zu Chorea Huntington bereits ein prädiktiver Wert für den Krankheitsprogress gezeigt werden [82, 95, 96, 97].

Kürzlich wurde die Q-Motor-Greifkraftanalyse erfolgreich in einer randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studie zur Behandlung der Huntington'schen Erkrankung mit einem Rezeptorantagonisten eingesetzt und zeigte hier eine höhere Sensitivität als klinische Beurteilungsskalen. Hervorzuheben ist, dass in der Q-Motor-Untersuchung kein Placebo-Effekt zu zeigen war: Während sich Ergebnisse des Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) auch unter Behandlung mit Placebo verbesserten, wies der Q-Motor Orientierungsindex in der gleichen Studie keinen derartigen Effekt auf. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass der UHDRS als klinische Skala stärker vom Untersucher abhängig ist als die Q-Motor-Greifkraftanalyse [98]. Dies sollte in künftigen Studien auch in Bezug auf MG getestet werden.

6.3. Diskussion der schnellen Tippmessung

Auch die Untersuchung zum schnellen Tippen wurde bereits bei Patienten mit Chorea Huntington getestet und konnte Defizite sowohl bei Patienten mit manifester als auch mit prämanifester Chorea aufdecken. Alle Zeitintervalle sowie die beim Tippen aufgewandte Kraft und Tippfrequenz unterschieden sich signifikant von HC [99]. Die Analyse der Tippmessung bei MG-Patienten erbrachte ähnliche Ergebnisse, jedoch nur in der dominanten Hand. Sämtliche untersuchten Zeitintervalle bis auf die Dauer eines Tipps waren bei den MG-Patienten signifikant länger als bei den Kontrollprobanden. Insbesondere lag, wie auf Grund der muskulären Ermüdung zu erwarten war, die durchschnittliche Tippfrequenz bei Testung der dominanten Hand signifikant niedriger als bei den HC. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich mit denen von Sitek et al. Der Finger-Tipp-Test der neuropsychologischen Testbatterie von Halstead-Reitan wurde bei 38 MG-Patienten, davon 7 mit OMG, und 30 HC durchgeführt. In jeweils 5 Wiederholungen mit 30 Sekunden Pause wurde zunächst die dominante, dann die nicht-dominante Hand untersucht. Der Teilnehmer sollte so schnell wie möglich für 10 Sekunden auf eine Taste tippen. MG-Patienten tippten bilateral langsamer als HC. Es zeigte sich keine signifikante Ermüdung im Verlauf der 5 Wiederholungen. Die Ergebnisse des Finger-Tipp-Tests der dominanten Hand korrelierten signifikant mit den Resultaten des Myasthenia gravis disability scale, einem Fragebogen zur Einschätzung der Einschränkungen in Alltagsaktivitäten [100].

Q-Motor bestätigte größere Defizite mit zunehmender Krankheitsschwere, auch wenn hier der QMG-Score als Vergleich gewählt wurde, während die Defizite in der Länge der Q-Motor-Zeitintervalle bei Chorea Huntington-Patienten nicht mit klinischen Scores wie dem Unified Huntington's Disease Rating Scale-Total Motor Score, der Krankheitsschwere oder mit regionalen Hirnatrophien korrelierten [99]. Die Länge der Zeitintervalle scheint also spezifischer für MG-Patienten zur Einschätzung der Krankheitsschwere geeignet zu sein.

Korrespondierend zu der vorliegenden Arbeit zeigten sich in der Subgruppenanalyse von Sitek et al. nur im Vergleich zwischen Patienten mit GMG und HC signifikante Unterschiede, während keine Unterscheidung zwischen OMG-Patienten und HC gefunden wurden [100]. Die Q-Motor-Tippmessung war auch in der bereits erwähnten Studie mit Patienten mit Morbus Parkinson nicht in der Lage, zwischen Patienten mit Levodopa-induzierten Dyskinesien und solchen ohne Dyskinesien zu unterscheiden, wobei dominante und nicht-dominante Hand nicht isoliert voneinander analysiert worden waren [91]. Dahingegen war laut zitierter Studie zu Chorea Huntington eine Differenzierung zwischen HC und asymptomatischen Genträgern sowie zwischen Genträgern und Patienten mit manifester Chorea möglich [99]. Patienten mit GMG unterschieden sich signifikant in allen Parametern außer in der Dauer eines Tipps von HC, wohingegen keine Differenzierung zwischen Patienten mit OMG versus GMG oder zwischen OMG versus HC stattfand. Die Ursache dieses Widerspruchs bleibt ungeklärt. Eine mögliche Erklärung ist, ähnlich wie in der Arbeit von Sitek et al., die geringe Anzahl an untersuchten Patienten mit OMG, was dazu führt, dass die statistische Aussagekraft limitiert wird. Die Greifkraftanalyse erscheint jedoch besser geeignet, um Hinweise auf eine subklinische Affektion von Muskeln zu liefern, da die Parameter Orientierungs- und Positionsindex auch bei MG-Patienten mit bis dahin ausschließlich okulären Symptomen im Vergleich zu HC erhöht waren.

Unklar bleibt, warum lediglich die Q-Motor-Tippmessung der dominanten Hand Defizite aufdecken konnte. Asymmetrische Ergebnisse beim schnellen Tippen mit dem Zeigefinger beider Hände sind bereits seit vielen Jahren bekannt. Typischerweise können Rechtshänder mit dem rechten Zeigefinger schneller tippen als mit dem linken und zeigen dabei eine geringere Variabilität des Tippens [101, 102, 103]. Die Ursache wird im Allgemeinen in der unterschiedlichen Aktivierung der Hemisphären des Gehirns gesehen. Inhibitorische Prozesse scheinen hier die Dominanz einer Hand zu unterstützen [104]. Es kann daher vermutet werden, dass der Zeigefinger der nicht-dominanten Hand auch bei Gesunden per se größere Defizite aufzeigt, sodass eine Unterscheidung zwischen MG-Patienten und HC mittels Q-Motor nicht mehr möglich ist. Der Zeigefinger der dominanten Hand scheint hingegen besser trainiert als der der nicht-dominanten Hand.

6.4. Diskussion der Zungenkraftanalyse

Bereits im Jahr 2000 untersuchten Weijnen et al. die Ausprägung der Zungenkraft bei 60 MG-Patienten und 20 Kontrollprobanden. Patienten mit mindestens einem bulbären Symptom wurden unabhängig von der MGFA Klassifizierung zu einer Kohorte zusammengefasst und mit Patienten mit OMG verglichen. War ein Patient früher durch bulbäre Symptome aufgefallen, zum Zeitpunkt der Untersuchung diesbezüglich jedoch unauffällig, so galt er als Patient in Remission. Ähnlich wie bei der Q-Motor-Untersuchung wurden Patienten und Kontrollprobanden gebeten, mit der Zunge gegen einen Zungenkraftwandler zu drücken. Dabei wurde die maximale Zungenkraft in kranialer und dann in lateraler Richtung gemessen. Jede Aufgabe wurde zwei Mal durchgeführt. In kranialer Richtung zeigten sich grenzwertig signifikante Defizite bei Patienten mit bulbärer Schwäche im Vergleich zu HC. Dahingegen fand sich eine signifikant verringerte lateral gerichtete Zungenkraft bei Patienten mit bulbären Symptomen im Vergleich zu HC, zu OMG-Patienten und zu Patienten in Remission [105].

Die Zungenkraftmessung mittels Q-Motor mit einer Zielkraft von 0,5 N wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose erfolgreich untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Variabilität der Protrusionskraft der Zunge (TPF-CV) signifikant höher und die TPF signifikant niedriger lagen als bei HC. Insbesondere die TPF-CV korrelierte dabei sowohl mit der individuellen Krankheitsschwere, ausgedrückt als Expanded Disability Status Scale, als auch mit der Ausprägung mikrostruktureller Hirnschäden in der Capsula interna [106].

Außerdem kam dieses Q-Motor-Untersuchungsmodul in ähnlicher Weise auch bei der Chorea Huntington zum Einsatz. Hierbei zeigten sich TPF-CV und die Kontaktzeit zum Sensor (TCT) bei allen 3 Zielebenen (0,25 N, 0,5 N, 1 N) in der Lage, Patienten von HC sowie symptomatische Patienten von solchen mit prämanifester Chorea Huntington zu unterscheiden. Auch klinisch symptomfreie Genträger zeigten in mehreren Teilanalysen signifikante Veränderungen im Vergleich zu HC. Es gab eine enge Assoziation zwischen den beiden Parametern und dem UHDRS-Total Motor Score [84].

Im Gegensatz zu diesen 3 Studien waren die Ergebnisse von Patienten mit MG in allen analysierten Parametern, nämlich TPF, TPF-CV und TCT mit denen von HC vergleichbar. Obwohl man bei Patienten mit Dysarthrie und Dysphagie eine gestörte Zungenmotilität erwarten würde, zeigten Patienten der MGFA-Subgruppe IIb, sprich Patienten mit bevorzugter Beteiligung oropharyngealer Muskeln und/oder der Atemmuskulatur ebenfalls keine nennenswerten Auffälligkeiten im Vergleich zu HC. Das widerspricht früheren Studien, die wiederholt unter Beweis stellten, dass eine reduzierte Zungenkraft ein verlässlicher Indikator für eine bulbäre Krankheitsbeteiligung ist. Diese Studien bezogen sich jedoch auf andere Erkrankungen wie Amyotrophe Lateralsklerose oder Parkinson [107, 108, 109, 110, 111]. Außerdem widerspricht dies den Ergebnissen von Weijnen et al. Die Ursache hierfür bleibt unklar. Die Methoden zur Messung der Kraft unterschieden sich voneinander. Während damals die Zungenkraft in lateraler und kranialer Richtung untersucht wurden, beschäftigt sich Q-Motor ausschließlich mit der Protrusion der Zunge. Bei allen Bewegungen der Zunge sind wohl die intrinsischen als auch extrinsischen Zungenmuskeln involviert, jedoch sind insbesondere der Musculus genioglossus und die innere Zungenmuskulatur an der Protrusion beteiligt [112]. Da jedoch alle Bewegungen der Zunge aus einem Zusammenspiel der verschiedenen Muskelgruppen resultieren, ist es zwar möglich, aber doch eher unwahrscheinlich, dass die verschiedenen Resultate durch die Schwäche eines spezifischen Muskels begründet sind.

Weiterhin ist bekannt, dass orofaziale Aufgaben mit einer höheren Zielkraft (z. B. um 5 N) geeigneter sind, um eine Dynamik der aufgewendeten Kraft aufzuzeigen [113]. Auch bei Kindern mit orofazialer Dysfunktion war die absolute Protrusionskraft der Zunge im Vergleich zu Gesunden normal. Die Variabilität dieser Kraft lag bei einem Ziellevel von 0,5 N jedoch signifikant höher als bei HC, während dies bei einer Zielkraft von 0,25 N nicht der Fall war [114]. Es ist daher möglich, dass eine Erhöhung der Zielkraft zu signifikanten Unterschieden zwischen MG-Patienten und HC führen kann.

6.5. Methodische Limitationen

Die Aussagefähigkeit dieser Studie ist aus verschiedenen Gründen limitiert.

Patienten mit schwerer MG (MGFA IV und V) wurden ausgeschlossen, da die Durchführung der Q-Motor-Untersuchung hier auf Grund der ausgeprägten Muskelschwäche und ggf. intensivpflichtigen medizinischen Versorgung nicht vollständig möglich ist.

Q-Motor arbeitet mit mehreren Wiederholungen je Untersuchungsabschnitt. Zur statistischen Analyse wurden der Median und/oder Durchschnittswert (und seine Standardabweichung) aller Wiederholungen genutzt. Da das Hauptsymptom der Myasthenie jedoch eine belastungsabhängige Muskelschwäche ist, sollten zukünftige Studien die Anzahl an Wiederholungen z. B. auf 10 erhöhen und dabei den Durchschnittswert eines Parameters der letzten zwei bis drei Wiederholungen mit dem der ersten zwei bis drei Wiederholungen vergleichen, was zur Berechnung und Entwicklung einer zusätzlichen Kennzahl zur Einschätzung des Maßes an Ermüdung dienen könnte. Zudem könnte dies zur Erhöhung der Sensitivität der Detektion muskulärer Defizite bei MG-Patienten dienen.

Die Vergleichbarkeit und damit auch die Korrelation zwischen dem QMG-Score und Q-Motor-Messergebnissen ist eingeschränkt, da jedes Q-Motor-Untersuchungsmodul nur eine Körperregion erfassen kann, während der QMG-Score mit seinen 13 Items verschiedene Muskelgruppen erfassen kann. Künftige Q-Motor-Studien sollten daher z.B. die Greifkraftanalyse mit dem passenden QMG-Unterpunkt wie Testung der Kraft beim Faustschluss mit dem Vigorimeter vergleichen. Außerdem erfassen die Q-Motor-Greifkraftanalyse und die Q-Motor-Tippmessung distale Muskelgruppen, während der QMG-Score vorwiegend proximale Muskeln einschätzt.

Weiterhin war Anzahl an untersuchten Patienten und Kontrollprobanden, insbesondere die Anzahl an Patienten mit OMG gering. Jedoch konnte trotz der geringen Zahl an Patienten mit OMG eine statistische Signifikanz bei Betrachtung von PI und OI erreicht werden. Die Krankheitsdauer der OMG-Patienten war jedoch kürzer im Vergleich zu Patienten mit GMG. Es ist daher möglich, dass zum Untersuchungszeitpunkt bereits subklinische Zeichen der Generalisierung vorlagen. Sechs der OMG-Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt allerdings länger als zwei Jahre erkrankt. Das Risiko der Entwicklung einer GMG ist in den ersten drei Jahren am höchsten. 80 Prozent der OMG-Patienten zeigen sogar innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsausbruch generalisierte Symptome [21, 115]. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die kürzere Erkrankungsdauer vollständig die aufgezeigten Unterschiede zwischen OMG-Patienten und HC erklärt. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass PI und OI bei OMG-Patienten nicht mit der Krankheitsdauer korrelierten.

Außerdem erfolgte keine statistische Auswertung in Hinblick auf den Antikörperstatus. Wie unter Punkt 3.5. erwähnt ist bekannt, dass Patienten mit unterschiedlichem Antikörperstatus klinisch verschiedene Charakteristika aufweisen. Um valide Unterscheidungen bezüglich des Antikörperstatus treffen zu können, bedarf es jedoch einer größeren Anzahl an Patienten, um eine größere Diversität des Antikörperstatus erreichen zu können. In der vorliegenden Studie konnte kein Patient mit z.B. positivem anti-MuSK-AK-Nachweis eingeschlossen werden. Auswirkungen des Antikörperstatus können daher nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation ist, dass die Q-Motor-Untersuchung unabhängig von der Medikamenteneinnahme durchgeführt wurde. Es gab keine standardisierte Tageszeit der Untersuchung und auch keinen festgelegten zeitlichen Abstand zur letzten Medikamenteneinnahme. Der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme wurde nicht dokumentiert. Es wäre zu erwarten, dass Patienten, die direkt vor der Untersuchung kurz wirksame Cholinesterasehemmer eingenommen haben, besser abschneiden und weniger Ermüdungserscheinungen zeigen als Patienten, deren letzte Medikamenteneinnahme länger zurücklag. Vinge et al. zeigten jedoch, dass sich in der Kraftmessung mittels Hand-Dynamometer kein Effekt der Tageszeit auf die Untersuchungsergebnisse ergab. Die Kraft blieb auch im Verlauf der 2 Untersuchungstage konstant [90]. Trotzdem wäre es für künftige Studien empfehlenswert, die Q-Motor-Untersuchung zu einer standardisierten Tageszeit oder zu einem standardisierten Zeitpunkt nach der letzten Medikamenteneinnahme durchzuführen oder zumindest den zeitlichen Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Testdurchführung zu dokumentieren, um ihn zur statistischen Auswertung heranziehen zu können.

Zudem wurde der Einfluss der Medikamente nicht mitberücksichtigt, da die pharmakologische Behandlung der Patienten sehr heterogen war. Künftige Studien sollten mit deutlich größerer Fallzahl die Q-Motor-Ergebnisse von Patienten ohne Pharmakotherapie mit Patienten vergleichen, die beispielsweise nur mit Cholinesterasehemmern oder zusätzlich mit Kortikosteroiden behandelt werden.

Außerdem sind die genannten Ergebnisse nicht pathognomonisch für MG-Patienten. Teile der Q-Motor-Untersuchung wurden bereits bei Patienten mit anderen Krankheiten (z. B. Chorea Huntington, Morbus Parkinson, Multipler Sklerose) angewandt und konnten zum Teil ähnliche Resultate im Vergleich zu Gesunden erzielen. Q-Motor sollte daher nicht zur Differentialdiagnostik, sondern zur objektiven Quantifizierung muskulärer Defizite, zur objektiven Beurteilung des Schweregrades und des Fortschreitens der Erkrankung dienen. Die Diagnose der MG muss nach den in den Leitlinien festgelegten Kriterien gestellt werden.

6.6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass Q-Motor ein sensibles und valides sowie einfach, nicht-invasiv und schnell durchzuführendes Untersuchungsinstrument zur Quantifizierung der Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis ist. Insbesondere die Greifkraftanalyse und schnelle Tippmessung können Krankheitsaktivität aufzeigen und sind in der Lage, eine Einschätzung über die Krankheitsschwere zu liefern. Hervorzuheben ist, dass die Q-Motor-Greifkraftuntersuchung auch in klinisch nicht betroffenen Muskeln Defizite aufdecken konnte und somit möglicherweise dazu dienen kann, Patienten mit einem hohen Risiko zur Generalisierung zu identifizieren. Die Messung der isometrischen Zungenkraft zeigte sich nicht in der Lage, Krankheitsaktivität zu identifizieren.

Vor der Implementierung in den klinischen und in den Forschungsalltag ist es jedoch notwendig, Q-Motor in einer größeren Studienpopulation auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und im Hinblick auf weitere Fragestellungen zu testen. So ist es beispielsweise geplant, Q-Motor nicht nur in Bezug auf Ermüdung der Muskulatur, sondern auch in Korrelation zu Fatigue als subjektives Phänomen der mentalen Erschöpfung und häufiges Symptom bei MG-Patienten [116] zu testen. In longitudinalen Studien sollte die prädiktive Aussagekraft der Q-Motor-Messung bei Patienten mit OMG und Zeichen einer subklinischen Affektion in der Q-Motor-Untersuchung in Bezug auf eine klinisch relevante Generalisierung der Muskelschwäche geprüft werden. Außerdem sollte ein Vergleich zwischen Q-Motor-Ergebnissen verschiedener Krankheitsbilder wie MG oder MS erfolgen, um krankheitsspezifische Veränderungen erfassen zu können.

Literaturverzeichnis

- 1 Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: The struggle for recognition. *Nature Immunology* 2001;2:279-281.
- 2 Marsteller, HB. The first American case of myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1988;45(2):185-7.
- 3 Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2005;15(12):878–886.
- 4 Köhler W, Sieb JP (eds.). *Myasthenia gravis*. 4. Auflage Bremen, Deutschland: UNI-MED Verlag, 2013.
- 5 Holdorff B, Winau R (eds.). *Geschichte der Neurologie in Berlin*. Berlin, Deutschland: Walter de Gruyter, 2001.
- 6 Jolly, F. Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berl Klin Wochenschr* 1895;32:1-7.
- 7 Walkers M. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *The Lancet* 1934; 226:1200-01.
- 8 Overhuis M, Kaminski M, Hirner A, Schäfer N. Die Geschichte der Thymuschirurgie. *Chirurg* 2007;78:950-953.
- 9 Simpson JA. Myasthenia gravis, a new hypothesis. *SMJ* 1960; 5:419– 436.
- 10 Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, 1973; 180:871–872.
- 11 Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7(3):365-8.
- 12 Fachartikel: Was ist Myasthenia gravis? Bremen: Deutsche Myasthenie Gesellschaft e.V. (Assessed January 24, 2017, at [http://www.dmg-online.de/fachwissen/fachartikel-was-ist-myasthenia-gravis/.](http://www.dmg-online.de/fachwissen/fachartikel-was-ist-myasthenia-gravis/))

- 13 Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 143-8.
- 14 Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 1996;47(5):1233-38.
- 15 Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:407-12.
- 16 Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(2):141-149.
- 17 Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010,10:46.
- 18 Kaminski HJ. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. 2. Auflage New York, USA: Springer-Verlag GmbH, 2008.
- 19 Eymard B, Vernet-der Garabedian B, Berrih-Aknin S, Pannier C, Bach JF, Morel E. Anti-acetylcholine receptor antibodies in neonatal myasthenia gravis: heterogeneity and pathogenic significance. *J Autoimmun* 1991;4:185–195.
- 20 Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M, Lang B, Wang W, Vincent A. Clinical and serological study of myasthenia gravis in Hu Bei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(4):386–390.
- 21 Bever Jr CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14(5):516–9.
- 22 Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, Andreetta F, Simoncini O, Campanella A, Beghi E, Cornelio F. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:413-423.
- 23 Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48(5):1253-60.

- 24 Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377: 670-677.
- 25 Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, Alkawi A, Khatri I, Yahia AM, Souyah N, Qureshi AI. An Update on Myasthenic Crisis. *Curr Treat Options Neurol*, 2005;7(2):129-141.
- 26 Lacomis, D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3(3):189-94.
- 27 Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004;80(950):690-700.
- 28 Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation* 2006;116(11):2843–54.
- 29 Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-36.
- 30 Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016 May;12(5):259-68.
- 31 Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med*. 1978;298(20):1116-22.
- 32 Kao I, Drachman DB. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science* 1977;196(4289):527-9.
- 33 Maselli RA, Richman DP, Wollmann RL. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41(9):1497-504.
- 34 DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, Kinetz E, Compton DL, Rojas E, Park JS, Smith C, DiStefano PS, Glass DJ, Burden SJ, Yancopoulos GD. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996;85(4):501-12.

- 35 Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartoccioni E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126(Pt 10):2304-11.
- 36 Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978–80.
- 37 Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006;67(3):505-7.
- 38 Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, Xiong WC, Lisak RP, Tzartos SJ, Mei L. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:445-451.
- 39 Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, Antozzi C, Andreetta F, Evoli A, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G, Durmus H, Brenner T, Vaknin A, Berrih-Aknin S, Frenkian Cuvelier M, Stojkovic T, DeBaets M, Losen M, Martinez-Martinez P, Kleopa KA, Zamba-Papanicolaou E, Kyriakides T, Kostera-Pruszczyk A, Szczudlik P, Szyluk B, Lavrnic D, Basta I, Peric S, Tallaksen C, Maniaol A, Tzartos SJ. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;52:139–145.
- 40 Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2570-2581
- 41 Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330:1797-1810.
- 42 Voltz RD, Albrich WC, Nägele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, Gautel M, Thaler HT, Aarli J, Kirchner T, Hohlfeld R. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 1997;49:1454–7.
- 43 Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L, Bourquin C, Bach JF, Garchon HJ. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001;58(6):885-90.
- 44 Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Maggi L, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Mantegazza R. The thymus in myasthenia gravis: Site of "innate autoimmunity"? *Muscle Nerve* 2011;44(4):467-84.

- 45 Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12:875–884.
- 46 Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, Niks EH, Berrih-Aknin S, Scaravilli F, Canelhas A, Marx A, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005;57:444–448.
- 47 Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:847393.
- 48 Gorelick PB, Rosenberg M, Pagano RJ. Enhanced ptosis in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1981;38(8):531.
- 49 Cogan DG. Myasthenia gravis: a review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* 1965;74:217-221.
- 50 Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan lid twitch to identify myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2011 ;31(3):239-40.
- 51 Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia gravis. A simple, noninvasive and safe diagnostic method. *J Neurol* 2003;250(7):883-4.
- 52 Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1):16–23.
- 53 Diener H, Putzki N, Berlit P (eds.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4. überarbeitete Auflage Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2008.
- 54 Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, Houfani M, Gajdos P. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 2000;247(4):286–90.

- 55 Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769–72.
- 56 Okun MS, Charriez CM, Bhatti MT, Watson RT, Swift T. Tensilon and the diagnosis of myasthenia gravis: are we using the Tensilon test too much? *Neurologist* 2001;7(5):295-9.
- 57 O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111(Pt 3):577-96.
- 58 Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36–40.
- 59 Roh HS, Lee SY, Yoon JS. Comparison of clinical manifestations between patients with ocular myasthenia gravis and generalized myasthenia gravis. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25(1):1-7.
- 60 Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005,3:189–194.
- 61 Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Mai 2013. (assessed February 5, 2017, at http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_68_2012_diagnostik_und_therapie_der_myasthenia_gravis_und_des_lambert-eaton-syndroms.pdf).
- 62 Costa J, Evangelista T, Conceição I, de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis - relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol.* 2004 Dec;115(12):2776-82.
- 63 Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: Diagnostic sensitivity and correlation. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(9):1873-7.
- 64 Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive Nerve Stimulation of Facial and Hypothenar Muscles: Relative Sensitivity in Different Myasthenia Gravis Subgroups. *Eur Neurol* 2011;65:203-207.

- 65 Guan YZ, Cui LY, Liu MS, Niu JW. Single-fiber Electromyography in the Extensor Digitorum Communis for the Predictive Prognosis of Ocular Myasthenia Gravis: A Retrospective Study of 102 Cases. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128(20): 2783–2786.
- 66 Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Hilton-Jones D, Vincent A. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2006 Apr;33(4):568-70.
- 67 Finsterer J. Klinische Anwendungen der Einzelfaser-Elektromyographie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2002;3(3):12-20.
- 68 Prange H, Bitsch A (eds.). *Neurologische Intensivmedizin: Praxisleitfaden für neurologische Intensivstationen und Stroke Units*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2004:185.
- 69 Lindstrom J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1977;7(1):36-43.
- 70 Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29(4):484-505.
- 71 Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, Jacob S, Viegas S, Shiraishi H, Benveniste O, Morgan BP, Hilton-Jones D, Newsom-Davis J, Beeson D, Willcox N. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:84-92.
- 73 Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2005;18(5):519-25.
- 74 Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol* 2009;256:1314-1320.
- 75 Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003; 23:191-198.
- 76 Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-486.

77 Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S, Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin – a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689–1693.

78 Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002277.

79 Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18(3):381-9.

80 Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJ, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-522.

81 Ponseti JM, Caritg N, Gamez J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. A comparison of long-term post-thymectomy outcome of anti-AChR-positive, anti-AChR-negative and anti-MuSK-positive patients with non-thymomatous myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(1):1-8.

82 Gordon AM, Quinn L, Reilmann R, Marder K. Coordination of prehensile forces during precision grip in Huntington's disease. *Exp Neurol*. 2000;163(1):136–48.

83 Reilmann R, Bohlen S, Kirsten F, Ringelstein EB, Lange HW. Assessment of involuntary choreatic movements in Huntington's disease—toward objective and quantitative measures. *Mov Disord* 2011;26(12):2267–73.

84 Reilmann R, Bohlen S, Klopstock T, Bender A, Weindl A, Saemann P, Auer DP, Ringelstein EB, Lange HW. Tongue Force Analysis Assesses Motor Phenotype in Premanifest and Symptomatic Huntington's Disease. *Mov Disord* 2010;25(13):2195–2202.

- 85 Hoffmann S, Siedler J, Brandt AU, Piper SK, Kohler S, Sass C, Paul F, Reilmann R, Meisel A. Quantitative motor assessment of muscular weakness in myasthenia gravis: a pilot study. *BMC Neurol* 2015;15:265.
- 86 Rose KJ, Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA, North KN. Reliability of quantifying foot and ankle muscle strength in very young children. *Muscle Nerve* 2008;37:626–31.
- 87 Florence JM, Pandya S, King WM, Robison JD, Baty J, Miller JP, Schierbecker J, Signore LC. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. *Phys Ther* 1992; 72: 115–122.
- 88 Sanders DB, Tucker-Lipscomb B, Massey JM. A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Sep;998:440-4.
- 89 Cejvanovic S, Vissing J. Muscle strength in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jun;129(6):367-73.
- 90 Vinge L, Jakobsen J, Pedersen AR, Andersen H. Diurnal and day-to-day variation of isometric muscle strength in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016 Jan;53(1):67-72.
- 91 Schaeffer E, Maetzler W, Liepelt-Scarfone I, Sass C, Reilmann R, Berg D. Quantitative motor assessment of dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2015;122(9):1271-8.
- 92 Reilmann R, Bohlen S, Klopstock T, Bender A, Weindl A, Saemann P, Auer DP, Ringelstein EB, Lange HW. Grasping premanifest Huntington's disease—shaping new endpoints for new trials. *Mov Disord* 2010;25:2858-2862.
- 93 Weinberg DH, Rizzo 3rd JF, Hayes MT, Kneeland MD, Kelly Jr JJ. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1999;22(9):1222–7.
- 94 Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis - if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand* 2014;130(4):211–21.

95 Reilmann R, Kirsten F, Quinn L, Henningsen H, Marder K, Gordon AM. Objective assessment of progression in Huntington's disease: a 3-year follow-up study. *Neurology* 2001;57(5):920–4.

96 Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, Durr A, Leavitt B, Owen G, Jones R, Johnson H, Craufurd D, Hicks SL, Kennard C, Landwehrmeyer B, Stout JC, Borowsky B, Scahill RI, Frost C, Langbehn DR; TRACK-HD investigators. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* 2012;11(1):42–53.

97 Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, Borowsky B, Landwehrmeyer B, Frost C, Johnson H, Craufurd D, Reilmann R, Stout JC, Langbehn DR; TRACK-HD Investigators. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 2013;12(7):637–49.

98 Reilmann R, Rouzade-Dominguez ML, Saft C, Süßmuth SD, Priller J, Rosser A, Rickards H, Schöls L, Pezous N, Gasparini F, Johns D, Landwehrmeyer GB, Gomez-Mancilla B. A randomized, placebo-controlled trial of AFQ056 for the treatment of chorea in Huntington's disease. *Mov Disord* 2015;30(3):427–31.

99 Bechtel N, Scahill RI, Rosas HD, Acharya T, van den Bogaard SJ, Jauffret C, Say MJ, Sturrock A, Johnson H, Onorato CE, Salat DH, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, Landwehrmeyer GB, Langbehn DR, Stout JC, Tabrizi SJ, Reilmann R. Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology* 2010;75(24):2150-60.

100 Sitek E, Bilinska M, Wieczorek D, Wilczewska L, Slawek J. Finger Tapping Test as a useful measure in the evaluation of motor performance in patients with myasthenia gravis. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska* 2008;LXIII(2):14-18.

101 Peters, M. Why the preferred hand taps more quickly than the non-preferred hand: Three experiments on handedness. *Canadian Journal of Psychology* 1980;34:62–71.

102 Peters M, Durdin BM. Handedness measured by finger tapping: a continuous variable. *Can J Psychol* 1978;32(4):257-61.

- 103 Christman SD, Weaver R. Linear versus non-linear measures of temporal variability in finger tapping and their relation to performance on open- versus closed-loop motor tasks: comparing standard deviations to Lyapunov exponents. *Laterality* 2008;13(3):255-81.
- 104 Tzourio-Mazoyer N, Petit L, Zago L, Crivello F, Vinuesa N, Joliot M, Jobard G, Mellet E, Mazoyer B. Between-hand difference in ipsilateral deactivation is associated with hand lateralization: fMRI mapping of 284 volunteers balanced for handedness. *Front Hum Neurosci.* 2015;6(9):5.
- 105 Weijnen FG, Kuks JB, van der Bilt A, van der Glas HW, Wassenberg MW, Bosman F. Tongue force in patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2000;102(5):303-8.
- 106 Holtbernd F, Deppe M, Bachmann R, Mohammadi S, Ringelstein EB, Reilmann R. Deficits in tongue motor control are linked to microstructural brain damage in multiple sclerosis: a pilot study. *BMC Neurol* 2015;15:190.
- 107 Dworkin JP. Tongue force in normals and in dysarthric patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Speech Hear Res* 1980;23:828-37.
- 108 Depaul R, Brooks BR. Multiple orofacial indices in amyotrophic lateral sclerosis. *J Speech Hear Res* 1993;36:1158-67.
- 109 Solomon N, Lorell D, Robin D, Rodnitzky R, Luschei E. Tongue strength and endurance in mild to moderate Parkinson's disease. *J Med Speech Lang Pathol* 1995;3:15-26.
- 110 Hartelius L, Lillvik M. Lip and tongue function differently affected in individuals with multiple sclerosis. *Folia Phoniatr Logop* 2003;55(1):1-9.
- 111 Murdoch BE, Spencer TJ, Theodoros DG, Thompson EC. Lip and tongue function in multiple sclerosis: a physiological analysis. *Mot Control* 1998;2:148–160
- 112 Pittman LJ, Bailey EF. Genioglossus and intrinsic electromyographic activities in impeded and unimpeded protrusion tasks. *J Neurophysiol* 2009;101:276–282.

113 Kumar A, Tanaka Y, Grigoriadis A, Grigoriadis J, Trulsson M, Svensson P. Training-induced dynamics of accuracy and precision in human motor control. *Sci Rep.* 2017; 7: 6784.

114 Rohrbach S, Buettner F, Pollex D, Mathmann P, Weinhold L, Schubert R, Reilmann R. Quantitative examination of isometric tongue protrusion forces in children with Orofacial dysfunctions (OFD) or myofunctional disorders. *J Oral Rehabil.* 2017.

115 Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2001;11(2):208–16.

116 Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis – associated factors and its impact on quality of life. *Brain Behav.* 2016;6(10):e00538.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Siedler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse von Muskelkraft und Krankheitsaktivität bei Myasthenia gravis-Patienten mittels Quantitative Motor Assessment“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Hoffmann S, Siedler J, Brandt AU, Piper SK, Kohler S, Sass C, Paul F, Reilmann R, Meisel A. Quantitative motor assessment of muscular weakness in myasthenia gravis: a pilot study. *BMC Neurol* 2015;15:265.

Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis – associated factors and its impact on quality of life. *Brain Behav* 2016;6(10):e00538.

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Jana Siedler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hoffmann S, Siedler J, Brandt AU, Piper SK, Kohler S, Sass C, Paul F, Reilmann R, Meisel A. Quantitative motor assessment of muscular weakness in myasthenia gravis: a pilot study. BMC Neurol 2015;15:265.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung von Studienteilnehmern, überwiegender Anteil an der Datenerhebung, anteilige grafische und tabellarische Aufarbeitung der Daten, Mitarbeit bei der Interpretation der Daten, Mitarbeit bei der Überarbeitung des Manuskripts vor Veröffentlichung.

Publikation 2: Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis – associated factors and its impact on quality of life. Brain Behav 2016;6(10):e00538.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Interpretation der Daten, Mitarbeit bei der Überarbeitung des Manuskripts vor Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Sarah Hoffmann. Als Betreuerin dieser Dissertation stand sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite. Ich danke ihr für ihre Ausdauer und ihren Einsatz auch jenseits aller regulärer Arbeitszeiten sowie für die nette und konstruktive Zusammenarbeit.

Ein herzliches Dankeschön geht zudem an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Meisel für die Überlassung des Themas sowie die freundliche und allzeit hilfreiche Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Frau Dr. rer. nat. Sophie Piper möchte ich für die statistische Beratung danken.

Nicht zu vergessen sind Frau Verena Mauckisch und Frau Mechthild Schönfeld, die mir bei der Datenerhebung zur Seite standen und immer ein gutes Wort für mich hatten.

Bedanken möchte ich mich natürlich auch bei allen Studienteilnehmern, ohne die die vorliegende Arbeit gar nicht erst möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern für ihre immerwährende Liebe und bedingungslosen Rückhalt auf meinem gesamten bisherigen Weg danken. Sie waren immer für mich da, haben mich aufgefangen und mir in schwierigen Situationen den Rücken gestärkt.