

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie

Charité Campus Mitte

Direktor: Prof. Dr. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Erweiterung des pathophysiologischen und klinischen Spektrums der
Myasthenia gravis

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Dr. med. Sarah Hoffmann, M.Sc.

geboren in Berlin

Eingereicht: Juli 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Skripuletz, Hannover

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Michael Schroeter, Köln

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen	3
2	Einleitung	4
2.1	Epidemiologie und klinische Präsentation	4
2.2	Pathophysiologie	5
2.3	Therapie	7
3	Zielsetzung der Rehabilitationsarbeit	8
4	Eigene Arbeiten	10
4.1	Komplementablagerungen an der neuromuskulären Endplatte bei seronegativer Myasthenia gravis	10
4.2	Gestörte B-Zell-Subpopulationen und vermehrte Plasmazellen bei Myasthenia gravis-Patienten	16
4.3	Fatigue bei Myasthenia gravis: Risikofaktoren und Auswirkungen auf die Lebensqualität	23
4.4	Quantitative Motor Assessment der muskulären Schwäche bei Myasthenia gravis: Eine Pilotstudie	33
4.5	Die Krankheitslast der Myasthenia gravis: Die Perspektive der Patient*innen	42
5	Diskussion	57
5.1	Bei der seronegativen Myasthenia gravis sind regelhaft Komplement- und IgG1-Ablagerungen an der neuromuskulären Endplatte nachweisbar	57
5.2	Plasmazellen sind ein potentielles therapeutisches Target in der Behandlung der Myasthenia gravis	58
5.3	Fatigue gehört zum klinischen Spektrum der Myasthenia gravis	59
5.4	Quantitative Motor Assessment detektiert subklinische Generalisierung der myasthenen Symptomatik bei MG-Patient*innen mit rein okulären Symptomen	61
5.5	Die psychische und physische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei MG-Patient*innen ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erniedrigt	62
6	Zusammenfassung	64
7	Quellen	66
8	Danksagung	72
9	Erklärung	73

1 Abkürzungen

AChR	Acetylcholinrezeptor
Ak	Antikörper
BoD	Burden of Disease
EAMG	Experimentelle Autoimmune Myasthenia gravis
EOMG	Early onset MG
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HC	Healthy controls
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
LOMG	late onset MG
LRP4	Low density lipoprotein receptor-related protein 4
MAC	Membrane attack complex
MG	Myasthenia Gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of daily living
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-QoL	Myasthenia Gravis Quality of Life
MuSK	Muskelspezifische Kinase
OI	Orientation index
PI	Position index
QGFA	Quantitative Grip Force Assessment
QIMA	Quantitative Involuntary Movement Assessment
QMG	Quantitative Myasthenia gravis score
SF-36	Short Form 36
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SNMG	seronegative MG
TAMG	thymoma associated MG

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie und klinische Präsentation

Die Myasthenia Gravis (MG) gehört mit einer Inzidenz von 0,25-2,0 und einer Prävalenz von 10-20 pro 100.000 Einwohner zu den *orphan diseases* (1-3). Dadurch kann man davon ausgehen, dass es in Deutschland ca. 17.000 MG-Patient*innen gibt.

Die ersten Fallberichte zur Myasthenia gravis wurden Ende des 19. Jahrhunderts publiziert. Unter anderem veröffentlichte der an der Charité tätige Friedrich Jolly den Fallbericht eines 14-jährigen Jungen, der in der Schule dem Unterricht nicht mehr gut folgen konnte, da ihm die Augenlider zufielen. Im Verlauf konnte er sich zudem nicht mehr melden, da ihm die Arme schwer wurden, später traten auch Schluck- und Kaustörungen auf (4). In dem Fallbericht wurde bereits sehr eindeutig die klare Tages- und Belastungsabhängigkeit der Muskelschwäche mit Besserung nach Ruhe als klassisches Leitsymptom der Myasthenia gravis beschrieben.

Prinzipiell kann die Symptomatik die gesamte quergestreifte Muskulatur betreffen. Die Erkrankung zeichnet sich durch einen inter- und intraindividuell hochvariablen Krankheitsverlauf aus und reicht von rein okulären über generalisierte Verläufe mit Extremitäten- oder oropharyngeal betontem Verteilungsmuster bis hin zum Vollbild der myasthenen Krise, gekennzeichnet durch eine respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit zur intensivmedizinischen Betreuung und Beatmungspflichtigkeit. Entsprechend dem Schweregrad und Schwerpunktumfeld erfolgt die klinische Klassifikation heute international gemäß den Kriterien der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (5):

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis, gemäß MGFA

Klasse I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
Klasse II	Leichte generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich Augenmuskeln
Klasse III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich Augenmuskeln
Klasse IV	Schwere generalisierte Myasthenie
Klasse V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung (Myasthene Krise)
	Klasse II bis IV lassen sich in zwei Subgruppen unterteilen:
a	Betonung der Extremitäten und/ oder Gliedgürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
b	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/ oder Atemmuskulatur, geringe oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen

Aufgrund der hohen Variabilität des klinischen Erkrankungsbildes wird die MG auch als „snowflake disease“ bezeichnet. Die Komplexität der MG beinhaltet Heterogenitäten nicht nur bzgl. des Schwerpunktumfeldes und Schweregrades sondern auch bzgl. der Antikörperspezifitäten (AChR-Ak, MuSK-Ak, LRP4-Ak, seronegativ), der Assoziation mit

Thymuspathologien (Thymushyperplasie, Thymom, Thymusatrophie), dem Erkrankungsalter (juvenile MG, early onset MG, late onset MG) sowie der Geschlechterverteilung (Frauen bei early-onset MG bis zu 3-fach häufiger betroffen). Die Ätiologie und die Auslöser der verschiedenen MG-Subtypen sind nur teilweise verstanden. Neuere Studien und auch die praktische Erfahrung zeigen zudem, dass das klinische Krankheitsbild der MG weit über die schmerzlose belastungsabhängige Muskelschwäche hinausgeht. An zusätzlichen Symptomen sind ein Fatigue-Syndrom, Schmerzsyndrome sowie psychische Erkrankungen beschrieben, die zu einer hohen Krankheitslast führen, häufig aber unzureichend therapiert werden (6-8).

2.2 Pathophysiologie

Die Myasthenia gravis gilt als Prototyp einer antikörpervermittelten Autoimmunerkrankung, in deren Rahmen es durch Bildung von Autoantikörpern gegen postsynaptische Strukturen der neuromuskulären Endplatte zum o.g. Leitsymptom kommt. Der Großteil (ca. 80%) der MG-Patient*innen weist Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor (AChR-Ak) auf. Weitere bislang identifizierte Antikörper richten sich gegen die Muskelspezifische Kinase (MuSK-Ak, ca. 3%) und das Lipoprotein-related Protein 4 (LRP4-Ak, ca. 2%) (9). Etwa 10-15% der MG-Patient*innen mit gesicherter Myasthenia gravis sind „seronegativ“, weisen also mit den aktuell in der Routinediagnostik verfügbaren Verfahren keine Antikörper auf. Die Pathogenität der Autoantikörper bei der MG ist unter anderem dadurch belegt, dass ein Transfer von humanem Serum in Mäuse die Erkrankung sowohl klinisch als auch elektrophysiologisch reproduzieren kann (10). Ferner führt eine Reduktion des Antikörpertiters z.B. mittels Plasmapherese oder Immunadsorption zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik (11).

Die Effektormechanismen der „klassischen“ AchR-Ak-positiven MG sind gut verstanden. Zum einen kommt es zum kompetitiven Antagonismus von AchR-Ak und dem Botenstoff Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte. Zum anderen sind die AchR-Ak in der Lage, AchR quer zu vernetzen („crosslinking“), was ein Signal zur Endozytose der AchR darstellt, so dass diese nicht mehr als Bindungsstelle an der postsynaptischen Membran zur Verfügung stehen. Der dritte Effektormechanismus ist der Komplement-vermittelte postsynaptische Membranschaden. AChR-Antikörper sind vom IgG1-Subtyp und damit in der Lage, den klassischen Aktivierungsweg des Komplementsystems auszulösen (12, 13). Durch die konsekutive Bildung des Membranangriffskomplexes (membrane attack complex, MAC) kommt es zu einer Abnahme an Acetylcholinrezeptoren und einer Rarefizierung der subneuronalen Einfaltungen an der postsynaptischen Membran (siehe Abbildung 1) (14-16). In Summe führen die Mechanismen zu einer relativen und absoluten Reduktion von AchR an der neuromuskulären Endplatte und damit dem Leitsymptom der belastungsabhängigen Muskelschwäche.

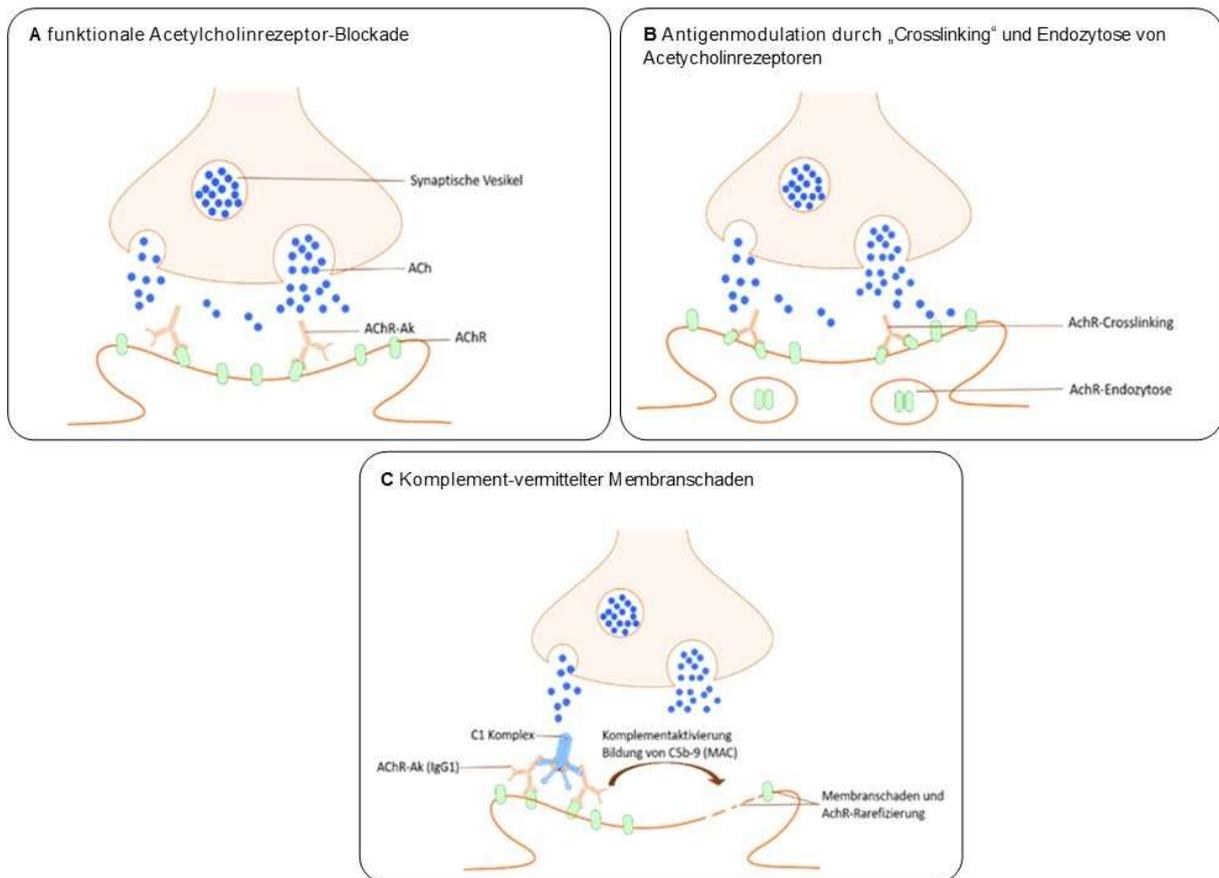


Abbildung 1: Effektormechanismen der AchR-Ak-vermittelten MG (eigene Abbildung)

ACh=Acetylcholin, AchR=Acetylcholinrezeptor; Ak=Antikörper; MAC=membrane attack complex

Die genaue Ursache der Bildung der pathogenen Antikörper ist weitgehend unklar. Eine hohe Assoziation zwischen Thymuspathologien und der MG ist jedoch bekannt. So ist in ca. 50-70% der Patient*innen mit einer early onset MG eine folliculäre Thymushyperplasie nachweisbar. Bei ca. 10-15% der Patient*innen (insbesondere bei der late onset MG) liegt ein Thymom vor (17). Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen Thymuspathologie und Myasthenie ist jedoch unklar. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer Thymushyperplasie eine lokale Antikörperproduktion in sogenannten Keimzentrumsfollikeln vorhanden ist. Die Keimzentrumsfollikeln dienen der Reifung von B-Zellen und Bildung hochaffiner Antikörper, unter anderem auch des anti-AChR-Antikörpers (18). Wahrscheinlich wird dann durch eine Bindung der AchR-Antikörper an im Thymus befindliche Myoidzellen, die wiederum den AchR exprimieren, eine lokale Autoimmunreaktion getriggert. Im Rahmen dieser Autoimmunreaktion erfolgt dann eine Autosensibilisierung gegen den AChR, welche in eine pathologische Reaktion mit Autoantikörperbildung mündet (19). Die Assoziation von Thymomen und der Entwicklung einer MG scheint hingegen weniger mit einer im Thymus lokalisierten Autoantikörperproduktion in Zusammenhang zu stehen, da bei Thymomen zumeist weder Keimzentrumsfollikel noch Myoidzellen nachgewiesen werden können (20). Hier scheinen

primär T-Zell-vermittelte Mechanismen eine Rolle zu spielen, wie eine Produktion und ein Export naiver, potentiell autoreaktiver T-Zellen in die Peripherie ohne vorherige Negativ-Selektion sowie eine reduzierte Anzahl an immunsupprimierenden regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) (21-23).

Als klassische antikörpervermittelte Erkrankung ist die MG zudem stark von B-Zellen und Plasmazellen abhängig. So können B-Zell- oder CD40L-Knockout-Mäuse nach einer Immunisierung keine AChR-spezifischen Autoantikörper bilden und sind damit resistent gegen die Induktion der Experimentellen Autoimmunen Myasthenia gravis (EAMG), dem Mausmodell zur MG (24, 25). Ferner gibt das klinische Ansprechen auf eine B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab indirekten Hinweis auf die wesentliche Rolle von B-Zellen bei der MG (26, 27).

2.3 Therapie

Ableitend von den pathophysiologischen Mechanismen der MG besteht die Therapie aus mehreren Säulen (Abbildung 2). Abhängig vom Schweregrad kommt bislang noch unabhängig vom Antikörper-Status primär bei allen MG-Patient*innen ein Therapieschema mit Acetylcholinesterasehemmern, Glukokortikosteroiden und Langzeit-Immunsuppressiva zum Einsatz. Das einzige zugelassene *first line* Langzeit-Immunsuppressivum zur Behandlung der MG ist Azathioprin. Mycophenolat Mofetil kann als off-label-use bei fehlender Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeit einer Azathioprin-Therapie eingesetzt werden. Beide Präparate vermitteln ihren Effekt primär über eine T-Zell-Suppression. Als Eskalationsstrategien stehen IgG-reduzierende Therapien wie Plasmapherese, Immunadsorption und Intravenöse Immunglobuline sowie zusätzlich eine intensivmedizinische Betreuung zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich zunehmend auch eine Antikörper-spezifische Therapie der MG entwickelt. So wird die Thymektomie als operative Therapie der MG basierend auf dem MGTX-Trial vorrangig bei AchR-Ak-positiven MG-Patient*innen durchgeführt (28). Andererseits scheint insbesondere die MuSK-positive MG auf eine B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab anzusprechen [15]. Das pathophysiologische Wissen um die zentrale Rolle des Komplementsystems bei der AchR-Ak-positiven MG führte zum REGAIN-Trial, bei dem der Effekt einer gezielten Komplementinhibition mit Eculizumab bei der *therapierefraktären*, generalisierten, AchR-Ak-positiven MG untersucht wurde (29). Ende 2017 wurde Eculizumab zur Behandlung von *therapierefraktären*, generalisierten Verläufen der rein AchR-Antikörper-positiven Myasthenie in Deutschland zugelassen.

MG-Patient*innen mit MuSK- und LRP4-Ak-Nachweis sowie seronegative MG-Patient*innen sind bei Interventionsstudien stark unterrepräsentiert, da zumeist ein AchR-Ak-Nachweis für einen Studieneinschluss notwendig ist (siehe MGTX- und REGAIN-Trial). Folglich hat zwar die Behandlung mit therapeutischen monoklonalen Antikörpern grundsätzlich Einzug in die

Therapie-Landschaft der MG gehalten, ist aber bisher *on-label* auf Patient*innen mit AchR-ab-positiver MG beschränkt.

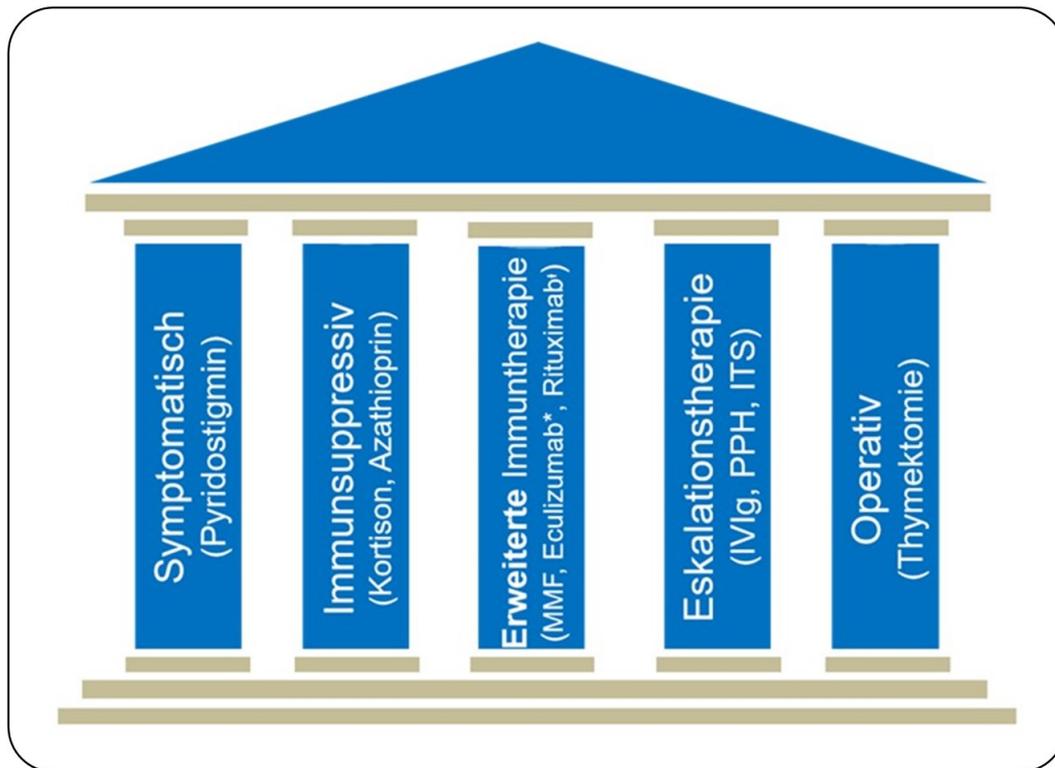


Abbildung 2: Säulen der MG-Therapie (eigene Abbildung)

ITS=Intensivstation; IVIg=Intravenöse Immunglobuline;

PPH=Plasmapherese;

MMF=Mycophenolatmofetil;

*bei refraktärer AchR-AK-positiver generalisierter MG, 'off label use,

3 Zielsetzung der Rehabilitationsarbeit

Im Rahmen meiner Forschungstätigkeit und der damit hier vorgelegten Rehabilitationschrift standen folgende Aspekte der MG im Fokus:

1. Charakterisierung (antikörperspezifischer) Pathomechanismen und davon ableitend Untersuchung der Möglichkeiten (antikörperspezifischer) Therapieoptionen
2. Klinische Charakterisierung von MG-Patient*innen auch abseits des Leitsymptoms der belastungsabhängigen Muskelschwäche
3. Untersuchung der Auswirkungen klinischer und soziodemographischer Charakteristika auf die Krankheitslast („Burden of Disease“)
4. Untersuchung von Q-Motor als mögliches objektives Messinstrument der muskulären Schwäche bei MG

4 Eigene Arbeiten

4.1 Komplementablagerungen an der neuromuskulären Endplatte bei seronegativer Myasthenia gravis

(30) **Hoffmann S**, Harms L, Schuelke M, Ruckert JC, Goebel HH, Stenzel W, et al.

Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis.

Acta Neuropathol. 2020;139(6):1119-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02147-5>

Also Rationale für die vorliegende Arbeit dienten folgende Tatsachen: Die pathogenetische Beteiligung des Komplementsystems bei der Myasthenia gravis hängt vom IgG-Subtyp ab. Der Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (AChR-Ak, nachweisbar bei ca. 80% aller MG-Patient*innen) gehört zum IgG1-Subtyp und kann daher den klassischen Komplementweg aktivieren. Hingegen gehören Autoantikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK-Ak, ca. 3%) zum IgG4-Subtyp, die das Komplementsystem nicht aktivieren können. Ungefähr 15-20% der MG-Patient*innen sind „seronegativ“, bleiben also mit den aktuell in der Routinediagnostik verfügbaren Nachweisverfahren ohne Nachweis von Serum-Autoantikörpern (SNMG). Die klinisch-serologische Diagnose allein birgt das Risiko einer Fehldiagnose, die SNMG-Patient*innen auch von modernen Therapien ausschließen kann. Eculizumab als therapeutischer monoklonaler Antikörper gegen C5 wurde 2017 zur Behandlung der therapierefraktären, generalisierten, AChR-Ak-positiven Myasthenie zugelassen.

Ziel dieser Studie war es daher zu prüfen, ob therapierefraktäre SNMG-Patient*innen genauso wie klassische AChR-Ak-positive MG-Patient*innen die charakteristischen und für die Myasthenie beweisenden Komplementablagerungen an der neuromuskulären Endplatte aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 11 Patient*innen mit therapierefraktärer SNMG prospektiv einer Interkostalmuskelbiopsie zugeführt, bei weiteren 2 Patient*innen wurden retrospektiv zuvor durchgeführte Biopsien des M. deltoideus untersucht. Bei allen SNMG-Patient*innen konnte C5b-9 (Membranangriffskomplex), der terminale lytische Komplex der Komplementkaskade, an der neuromuskulären Endplatte nachgewiesen werden. Die Kolokalisation von C5b-9 und IgG1 zeigte ferner eine direkte Beteiligung von G1-Immunglobulinen. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen der AChR-Ak-positiven Kontrollpatient*innen (n=3). Alle Negativkontrollen mit unspezifischen Muskelbeschwerden (n=3) waren negativ für C5b-9 und IgG1 an der neuromuskulären Endplatte.

Der histopathologische Nachweis einer Beteiligung des Komplementsystems bei der SNMG ist von diagnostischer und therapeutischer Relevanz. Einerseits bietet diese Methode eine

Erweiterung der Zusatzdiagnostik bei differentialdiagnostisch herausfordernden Fällen. Andererseits könnten individualisierte Therapien eine gezielte Komplementinhibition bei therapierefraktären SNMG-Verläufen umfassen.

4.2 Gestörte B-Zell-Subpopulationen und vermehrte Plasmazellen bei Myasthenia gravis-Patienten

(31) Kohler S, Keil TO, Swierzy M, **Hoffmann S**, Schaffert H, Ismail M, et al.

Disturbed B cell subpopulations and increased plasma cells in myasthenia gravis patients.

J Neuroimmunol. 2013;264(1-2):114-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.09.006>

Die MG gilt als klassische B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung (32). B-Zell- oder CD40L-Knockout-Mäuse, die nach einer Immunisierung keine AChR-spezifischen Autoantikörper bilden können, sind resistent gegenüber der Induktion einer Experimentellen Autoimmunen Myasthenia gravis (EAMG), dem Pendant der menschlichen MG im Mausmodell (24, 25). Zudem zeigen insbesondere MuSK-positive MG-Patient*innen ein Ansprechen auf eine B-Zell-Depletion mit Rituximab. In der Vergangenheit gab es jedoch wenige Studien zu B-Zell-Auffälligkeiten und diese kamen teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen (32-35).

In dieser prospektiven Studie wurde daher die Rolle von B-Zellen im peripheren Blut und Thymusgewebe von 58 MG-Patient*innen mittels Durchflusszytometrie untersucht und mit gesunden Probanden (HC, nur Blutprobe) verglichen. Es wurden Subgruppenanalysen zu okulären vs. generalisierten Verläufen, kurzer vs. langer Krankheitsdauer und Therapie mit rein symptomatischem Ansatz (Pyridostigmin) vs. zusätzliche Immunsuppression gebildet. In der MG-Gesamtpopulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den CD19⁺-B-Zellen im Vergleich zu den HC. Es zeigten sich jedoch signifikant weniger B-Zellen bei immunsupprimierten Patient*innen sowie bei längerer Krankheitsdauer. MG-Patient*innen zeichneten sich ferner durch eine signifikante Erhöhung von potentiell Antikörperproduzierenden CD27^{high} CD20^{low} IgD⁻ CD19⁺ Plasmazellen/-blasten im Vergleich zu HC aus. Hiervon waren alle Patient*innen-Gruppen betroffen mit Ausnahme derer, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse gegen einen generellen Defekt der B-Zell-Differenzierung bei MG-Patient*innen. Veränderungen der B-Zell-Subpopulationen scheinen insbesondere durch die medikamentöse Therapie beeinflusst zu sein. Übereinstimmend mit anderen Autoimmunerkrankungen zeigt sich eine erhöhte Anzahl an Plasmazellen bei MG-Patient*innen, welche durch Kortikosteroide reduziert werden könnten.

4.3 Fatigue bei Myasthenia gravis: Risikofaktoren und Auswirkungen auf die Lebensqualität

(39) **Hoffmann S**, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A.

Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life.

Brain Behav. 2016;6(10):e00538. <https://doi.org/10.1002%2Fbrb3.538>

Das Kardinalsymptom der Myasthenia gravis ist die schmerzlose belastungsabhängige Muskelschwäche. Das klinische Bild ist jedoch deutlich komplexer. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen auch beklagen viele MG-Patient*innen eine Fatigue-Symptomatik. Vorangegangene Studien in kleineren Kohorten berichteten von Fatigue-Raten von bis zu 82% (40) und qualitative Daten deuteten darauf hin, dass die Fatigue-Symptomatik einen größeren negativen Einfluss auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens bei MG-Patient*innen hat als das Symptom der Muskelschwäche selbst (41).

Die folgende Arbeit war die bislang größte zur Untersuchung von Fatigue bei MG-Patient*innen, in der erstmals auch der Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität untersucht wurde.

Es handelt sich um eine Querschnittstudie bei Patient*innen mit gesicherter MG unabhängig von soziodemographischen und klinischen Daten (inkl. Schweregrad der Erkrankung). Die Prävalenz von Fatigue wurde anhand der Chalder Fatigue Scale (CFQ) ermittelt. Die Auswirkungen von Fatigue auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und die Lebensqualität (QoL) wurden mit der Myasthenia gravis-specific Activities of Daily Living Scale (MG-ADL) (42) bzw. dem Myasthenia gravis Quality of Life-15 Score (MG-QoL-15) (43) erhoben. Die Assoziation von Fatigue mit soziodemographischen Daten, MG-spezifischen klinischen Merkmalen und Komorbiditäten, einschließlich Stimmungs- und Angststörungen sowie Schlafstörungen, wurde mit Hilfe multivariabler logistischer Regressionsanalysen untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Fatigue-Symptomatik bei gut der Hälfte (56,1%) der MG-Patient*innen vorliegt, wobei 70,4% davon das zeitliche Kriterium einer chronischen Fatigue-Symptomatik (CF) mit einer Dauer von ≥ 6 Monaten erfüllten. Eine Fatigue-Symptomatik war mit vermehrten Einschränkungen in den Aktivitäten des Alltäglichen Lebens (MG-ADL) und einer reduzierten Lebensqualität (MG-QoL) assoziiert. In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren eine depressive Symptomatik (gemessen mit der Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D) und die MG-spezifische Krankheitsschwere (gemessen mit dem Quantitativen Myasthenie Score, QMG (44)) unabhängig mit dem Auftreten einer Fatigue-Symptomatik assoziiert.

Die Daten zeigen eine hohe Prävalenz von Fatigue bei MG-Patient*innen mit negativen Auswirkungen auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens und die Lebensqualität. Klinische Merkmale stehen im Zusammenhang mit Fatigue und könnten dazu beitragen, MG-Patient*innen zu identifizieren, bei denen ein Risiko für Fatigue besteht.

4.4 Quantitative Motor Assessment der muskulären Schwäche bei Myasthenia gravis: Eine Pilotstudie

(45) **Hoffmann S**, Siedler J, Brandt AU, Piper SK, Kohler S, Sass C, et al.

Quantitative motor assessment of muscular weakness in myasthenia gravis: a pilot study.

BMC Neurol. 2015;15:265. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0517-8>

Die Bewertung des Schweregrads des myasthenen Syndroms ist für die klinische Überwachung von MG-Patient*innen, die Evaluation des Behandlungserfolgs und als Outcome-Parameter in klinischen Studien von entscheidender Bedeutung. Zur Objektivierung der Schwere des myasthenen Syndroms wird regelhaft der Quantitative Myasthenia gravis Score (QMG) herangezogen(44). Objektivere und reliablere Messsysteme könnten die Verwendung klinischer Skalen ergänzen und eine subklinische Affektion von Muskelgruppen detektieren.

Bei der folgenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der mittels dem Quantitative Motor Assessment (Q-Motor) die Greifkraft (Quantitative Grip Force Assessment, QGFA) sowie unwillkürliche Bewegungen (Quantitative Involuntary Movement Assessment, QIMA) von MG-Patient*innen im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten gesunden Proband*innen (healthy controls, HC) untersucht wurden. Alle Studienteilnehmer*innen wurden gebeten, Gewichte (250g und 500g) zu heben, die mit elektromagnetischen Sensoren ausgestattet waren, um QGFA und QIMA mittels dreidimensionaler Veränderungen von Position und Orientierung der Gewichte zu messen. Daraus wurden der Positionsindex (PI) und der Orientierungsindex (OI) als Maß für unwillkürliche Bewegungen aufgrund der Muskelschwäche berechnet. Diese Methode kam zuvor bei prämanifstem M. Huntington zum Einsatz und war in der Lage, unwillkürliche Bewegungen bei Proband*innen mit prämanifester Huntington-Krankheit zu erkennen, mit dem Schweregrad der Krankheit bei Patient*innen mit manifester Huntington-Krankheit zu korrelieren und es wurde festgestellt, dass diese mit dem Fortschreiten der Krankheit zunehmen (46-49). Zudem wurde die Methode erfolgreich in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Behandlung von Chorea bei Huntington-Krankheit eingesetzt und zeigte eine höhere Sensitivität als klinische Ratingskalen und keine Placebo-Effekte (50).

In der aktuellen Studie wurden insgesamt 40 MG-Patient*innen und 23 HC eingeschlossen. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Greifkraft (QGFA) zwischen MG-Patient*innen und HC, während PI und OI (als Maß für QIMA) bei MG-Patient*innen für beide Gewichte in der dominanten und nicht-dominanten Hand signifikant höher waren. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass Patient*innen mit klinisch rein okulärer Myasthenia gravis (OMG) ebenfalls signifikant höhere Werte für PI und OI in beiden Händen und für beide Gewichte aufwiesen.

Der Schweregrad der Erkrankung korreliert mit der QIMA-Leistung in der nicht-dominanten Hand.

Q-Motor-Tests und insbesondere QIMA könnten nützliche objektive Instrumente zur Messung motorischer Beeinträchtigungen bei MG sein und scheinen subklinische generalisierte motorische Zeichen bei Patient*innen mit OMG zu erkennen. Daher könnten Q-Motor-Parameter als sensitive Endpunkte für klinische Studien bei MG dienen.

4.5 Die Krankheitslast der Myasthenia gravis: Die Perspektive der Patient*innen

(51) Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, Stascheit F, Krause M, **Hoffmann S**, Meisel A.

Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective.

J Neurol. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10891-1>

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Myasthenie-Patient*innen neben den physischen Symptomen auch Einschränkungen des psychischen und sozialen Wohlbefindens erleben. Ziel dieser Arbeit war es, die Krankheitslast (Burden of Disease, BoD) von MG-Patient*innen darzustellen (einschließlich soziodemographischer, wirtschaftlicher, psychosozialer und klinischer Aspekte), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von MG-Patient*innen mit der allgemeinen Bevölkerung (genP) zu vergleichen und Risikofaktoren für eine geringere HRQoL bei MG zu identifizieren.

Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie, die mit MG-Patient*innen der Deutschen Myasthenie Gesellschaft durchgeführt wurde. Eine fragebogengestützte Erhebung umfasste soziodemographische und klinische Daten sowie standardisierte Fragebögen, z.B. den Short Form Gesundheitsfragebogen (SF-36). Die HRQoL wurde in einer Matched-Pairs-Analyse mit der Allgemeinbevölkerung untersucht, Teilnehmer*innen der Deutschen Gesundheitsbefragung „Befragung und Untersuchung für Erwachsene“ (DEGS1) dienten als Kontrollgruppe (52).

Insgesamt nahmen 1660 MG-Patient*innen teil und wurden mit 2556 Kontrollpersonen verglichen. MG-Patient*innen zeigten ein niedrigeres Niveau bei der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 Mittelwert 56,0, SD 30,3) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Mittelwert 81,8, SD 22,1, bereinigte Differenz: 25, 95% CI 22-29) und auch niedrigere Sub-Scores für die psychische Gesundheit (SF-36 Mittelwert 67,3, SD 19,8, vs. 74,1, SD 16,7, bereinigte Unterschied: 5, 95% CI 2-8). Weibliches Geschlecht, höheres Alter, niedriges Einkommen, Partnerschaftsstatus, geringere Aktivitäten des alltäglichen Lebens, depressive Symptome, Angsterkrankungen und Fatigue sowie die selbst wahrgenommene geringe soziale Unterstützung waren mit einer niedrigeren HRQoL bei MG-Patient*innen verbunden.

Die Studie unterstreicht, dass die psychische und physische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei MG-Patient*innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erniedrigt ist. Dies sollte bei der Evaluation und Versorgung von MG-Patient*innen berücksichtigt werden. Ferner sollten geschlechtsspezifischen Aspekten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, da Frauen eine höhere Krankheitslast haben im Vergleich zu Männern.

5 Diskussion

Die in dieser Habilitationsschrift inkludierten Arbeiten sollen zum Verständnis pathophysiologischer Mechanismen der Myasthenia gravis beitragen und das klinische Spektrum der Myasthenia gravis abseits des Leitsymptoms der belastungsabhängigen Muskelschwäche erweitern. Dies ist Grundvoraussetzung für die Entwicklung patientenindividueller Behandlungsstrategien im Bereich der MG.

5.1 Bei der seronegativen Myasthenia gravis sind regelhaft Komplement- und IgG1-Ablagerungen an der neuromuskulären Endplatte nachweisbar

Den höchsten diagnostischen Stellenwert hat die Autoantikörperdiagnostik. Der Großteil (ca. 80%) der MG-Patient*innen weist Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor (AChR-Ak) auf. Weitere bislang identifizierte Antikörper richten sich gegen die Muskelspezifische Kinase (MuSK-Ak, ca. 3%) und das Lipoprotein-related Protein 4 (LRP4-Ak, ca. 2%)(9). Etwa 15% der Myasthenie-Patient*innen mit gesicherter Myasthenia gravis sind „triple seronegativ“, weisen also mit den aktuell in der Routinediagnostik verfügbaren Verfahren keine Antikörper auf (SNMG). Dies birgt das Risiko einer diagnostischen Unsicherheit und ist vor dem Hintergrund einer zunehmenden Antikörper-spezifischen Behandlung auch von therapeutischer Relevanz, insbesondere bei therapierefraktären Verläufen. Die „klassischen“ AChR-Antikörper sind vom IgG1-Subtyp und damit in der Lage, die Komplementkaskade zu aktivieren (12, 53). Durch die konsekutive Bildung des Membranangriffskomplexes (membrane attack complex, MAC) kommt es zu einer Abnahme der Anzahl der Acetylcholinrezeptoren und einer Rarefizierung der subneuronalen Einfaltungen an der postsynaptischen Membran (15, 54, 55). Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass der Komplement-vermittelte Membranschaden der pathophysiologisch relevanteste Mechanismus bei der neuromuskulären Übertragungsstörung ist (56). Dieses pathophysiologische Wissen führte zum REGAIN-Trial und Ende 2017 zur Zulassung der gezielten Komplementinhibition mit dem C5-Inhibitor Eculizumab zur Behandlung der generalisierten therapierefraktären, AChR-Ak-positiven Myasthenia gravis (29). Bei der MuSK-positiven Myasthenia gravis sind hingegen vorrangig Antikörper vom IgG4-Subtyp involviert, die kein bzw. weniger Komplement binden und damit auch nicht einer gezielten Komplementinhibition zugeführt werden können (57, 58). Aufgrund des unbekanntenen Antikörper-Status war bei „triple seronegativen“ MG-Patient*innen bislang unklar, welcher IgG-Subtyp involviert ist und damit auch, welche pathophysiologische Rolle das Komplementsystem bei der SNMG spielt. Mit dem Nachweis von MAC-Ablagerungen an der neuromuskulären Endplatte konnten wir erstmals zeigen, dass das Komplementsystem auch bei der Pathogenese der SNMG involviert ist. Die Kolokalisation von C5b-9 und IgG1 an der neuromuskulären Endplatte zeigte eine direkte Beteiligung von G1-Immunglobulinen und war in allen analysierten Skelettmuskelproben doppelt positiv. Ferner konnte an allen

Endplatten C1q angefärbt werden, was die Beteiligung des klassischen Weges der Komplementaktivierung beweist.

Triple-seronegative MG-Patient*innen machen mit 15% die zweithäufigste Patient*innen-Gruppe aus. Die Antikörper-Diagnostik sollte die Diagnosestellung der Myasthenie erleichtern. Tatsächlich sind die Inzidenzraten nach Bekanntwerden des AChR-Ak signifikant angestiegen (1). Auch die Erweiterung um die MuSK- und LRP4-Ak hat die Diagnosesicherung der MG im klinischen Alltag erleichtert. Als „Nebenprodukt“ hat sich jedoch eine diagnostische und therapeutische Unsicherheit bei Patient*innen entwickelt, die ohne Antikörper-Nachweis bleiben. Dies führt teilweise zu Stigmatisierungen der Patient*innen, die um ihre Diagnose und Therapie kämpfen müssen. Beispielsweise dauert es bei seronegativen MG-Patient*innen mehr als doppelt so lange, bis sie ihre Diagnose erhalten (59).

Ferner sind seronegative MG-Patient*innen in der Forschung deutlich unterrepräsentiert: Nahezu alle Interventionsstudien mit innovativen Therapieansätzen erfordern einen Antikörper-Nachweis für den Studieneinschluss. Damit bleibt SNMG-Patient*innen der Zugang zu modernen Therapeutika wie der gezielten Komplementinhibition verwehrt. Unsere Daten bieten daher eine Erweiterung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der seronegativen MG: Einerseits kann der Komplement- und IgG-Nachweis im Falle einer differentialdiagnostischen Unsicherheit die Diagnose der SNMG sichern. Hierfür ist der äußere Interkostalmuskel insbesondere geeignet, da er ein flacher Muskel mit zahlreichen neuromuskulären Endplatten ist. Andererseits kann die gezielte Komplementinhibition bei therapierefraktärer SNMG mit histopathologisch nachgewiesenen Komplementablagerung an der neuromuskulären Endplatte zu neuen individualisierten Therapiestrategien gehören.

5.2 Plasmazellen sind ein potentielles therapeutisches Target in der Behandlung der Myasthenia gravis

Vorangegangene Studien zur Rolle und Verteilung peripherer B-Zellen bei MG kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen {Li, 2008 #118; Ragheb, 1992 #120; Yi, 2018 #117}. Und auch die therapeutische B-Zell-Depletion mit Rituximab wird bei therapierefraktären Fällen zwar eingesetzt, zeigt aber inkonsistente Ergebnisse: MuSK-positive MG-Patient*innen zeigen in Fallserien ein zuverlässiges und langfristiges Ansprechen während AchR-Ak-positive MG-Patient*innen häufig unzureichend ansprechen und/oder relapses unter dieser Therapie erfahren {Bastakoti, 2021 #175}. In unserer Studie {Kohler, 2013 #116} zeigte sich kein genereller Defekt der B-Zell-Differenzierung bei MG-Patient*innen im Vergleich zu HC. Die Subgruppen-Analysen legen nahe, dass der Therapieeffekt der klassischen Langzeit-Immunsuppressiva wie Azathioprin nicht rein T-Zell-vermittelt, sondern auch über eine Unterdrückung der Bildung von B-Zellen im Knochenmark verursacht ist.

Interessanterweise zeigte sich bei MG-Patient*innen eine signifikant erhöhte Anzahl von Plasmablasten/-zellen im Vergleich zu HC. Hiervon waren alle Patient*innen-Gruppen betroffen mit Ausnahme derer, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Im Gegensatz zu Langzeit-Immunsuppressiva scheinen Kortikosteroide also zu einer Reduktion von antikörperproduzierenden Plasmazellen zu führen, was anteilig deren deutlich rascheren Therapieeffekt (nach 2-4 Wochen) im Vergleich zu Langzeit-Immunsuppressiva (nach 6-12 Monaten) erklären könnte. Eine erhöhte Anzahl an Plasmazellen ist auch bei anderen Autoimmunerkrankungen beschrieben, insbesondere dem Systemischen Lupus erythematodes (SLE) (36). Beim SLE wurde in therapierefraktären Fällen der CD38-Plasmazellinhibitor Daratumumab bereits erfolgreich eingesetzt (37). Und auch wir haben im Fall eines therapierefraktären Patienten mit seronegativer MG und unzureichendem Ansprechen bzw. nicht tolerablen Nebenwirkungen auf Azathioprin, Kortikosteroide, MMF, Rituximab, Eculizumab (bei histopathologischem Nachweis von MAC an der neuromuskulären Endplatte) und wiederholten IVIg-Gaben sowie Plasmapherese-Therapien eine Daratumumab-Therapie begonnen und damit eine Symptomstabilisierung erreichen und die vorangegangene monatelange ITS-Pflichtigkeit beenden können (38). Eine gezielte Plasmazell-Inhibition könnte damit Antikörper-übergreifend eine neuartige Behandlungsoption bei generalisierter therapierefraktärer MG darstellen.

5.3 Fatigue gehört zum klinischen Spektrum der Myasthenia gravis

Das Kardinalsymptom der Myasthenia gravis ist die schmerzlose belastungsabhängige Muskelschwäche. Die praktische Erfahrung zeigt jedoch, dass das klinische Bild der MG deutlich komplexer ist und zahlreiche Patient*innen über ein über die muskuläre Schwäche hinausgehendes Erschöpfungssyndrom klagen. Um dies systematisch zu erfassen, haben wir eine Studie zur Erfassung von Fatigue bei Myasthenia gravis durchgeführt und konnten mit 56,1% eine hohe Prävalenz von Fatigue bei MG-Patient*innen nachweisen. Die Fatigue-Rate in unserer MG-Kohorte lag höher als in einer norwegischen Studie (44%), die denselben Fragebogen verwendet hatte (60). Die höhere Fatigue-Rate in unserer Studie könnte zum Teil durch den höheren Schweregrad der Erkrankung in unserer Kohorte erklärt werden. Elsaïs et al. schlossen nur Patient*innen mit MGFA Grad ≤II ein (okuläre und leichte generalisierte Verlaufsformen), während in unserer Studie nur Patienten mit myasthener Krise ausgeschlossen wurden. Damit übereinstimmend war in unserer Studie ein höherer QMG-Score mit einer höheren Fatigue-Rate verbunden. Es ist wichtig festzuhalten, dass der QMG-Score ein Instrument zur Messung der Muskelermüdung („Fatigability“) und nicht von Fatigue ist. In der klinischen Praxis kann es herausfordernd sein, Fatigability und Fatigue voneinander zu unterscheiden. Fatigue ist ein multidimensionales Konzept, das sowohl physische als auch

psychologische Aspekte umfasst, was es schwierig macht, Fatigue bei neurologischen Erkrankungen im Allgemeinen und bei der MG im Speziellen einzuschätzen. Dass Fatigue bei der MG jedoch auch unabhängig von der muskulären Schwäche bestehen kann, zeigt der Fakt, dass ein Drittel der MG-Patient*innen unserer Kohorte, die sich in pharmakologischer Remission befanden, ein relevantes Fatigue-Syndrom angaben. Dies stützt die These, dass andere Faktoren als allein die myasthene Muskelschwäche an der Pathogenese von Fatigue bei MG beteiligt sind (60). Auch wenn die Mechanismen bislang nicht verstanden sind, unterstreicht die hohe Prävalenz von Fatigue (gemäß rezentem Review 42-82%) und deren übereinstimmend nachgewiesenen negativen Auswirkungen auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens und Lebensqualität die Notwendigkeit weiterer Forschung in diesem Bereich (61).

Bislang sind an Risikofaktoren für Fatigue bei MG nicht nur in unserer Studie der Schweregrad der muskulären Schwäche, weibliches Geschlecht sowie eine depressive Symptomatik identifiziert (61). Die Assoziation von depressiver Symptomatik und Fatigue wird hauptsächlich auf die Überschneidung der Symptomatik (z. B. körperliche Erschöpfung) zurückgeführt (62). Die Rate depressiver Syndrome lag in unserer MG-Kohorte bei 19,6 % und war damit vergleichbar mit derjenigen in der deutschen Allgemeinbevölkerung (63). Es wurde lange postuliert, dass Depressionen bei MG-Patienten häufig sind (64), neuere Studien zeigen jedoch widersprüchliche Ergebnisse (65, 66). Dies könnten teilweise darauf zurückzuführen sein, dass in den Studien unterschiedliche Erhebungsinstrumente verwendet wurden. In unserer Studie haben wir den Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet, der entwickelt wurde, um die Häufigkeit von Angststörungen und Depressionen bei Patienten in nichtpsychiatrischen Krankenhaus-Abteilungen zu ermitteln. Durch den Ausschluss körperlicher Symptome beim HADS, könnte dieser besonders geeignet sein, um den Overlap von myasthenen, depressiven und Fatigue-Symptomen zu vermeiden.

Therapieansätze zur Behandlung von Fatigue beinhalten physisches Training und psychologische Unterstützung sowie myastheniespezifische Therapieansätze. Zu den allgemeinen Empfehlungen gehören leichter Ausdauersport im Rahmen der körperlichen Belastbarkeit, ein geregelter Tagesablauf sowie eine ausgewogene Ernährung und Schlafhygiene (67). Unkontrollierte Fallserien berichteten von einer Besserung des Fatigue-Syndroms unter Eskalationstherapie wie IVIg und Plasmapherese (68). Mittlerweile evaluieren auch große Interventionsstudien das Ausmaß von und den Effekt neuartiger Therapieansätze auf Fatigue. Im REGAIN-Trial, der zur Zulassung von Eculizumab in der Behandlung der therapierefraktären, generalisierten, AchR-Ak-positiven MG geführt hat (s.o.), führte eine Eculizumab-Behandlung zu einer signifikanten Besserung des Fatigue-Syndroms im Vergleich zu Placebo (69). Somit könnte die Behandlung mit neuartigen therapeutischen monoklonalen Antikörpern eine zusätzliche Therapiestrategie zur Behandlung von Fatigue bei MG sein.

5.4 Quantitative Motor Assessment detektiert subklinische Generalisierung der myasthenen Symptomatik bei MG-Patient*innen mit rein okulären Symptomen

Die Einschätzung der muskulären Schwäche ist für die klinische Überwachung von MG-Patient*innen, die Bewertung des Behandlungserfolgs sowie als Outcome-Parameter in klinischen Interventionsstudien von entscheidender Bedeutung. Bislang gibt es hierfür jedoch kein sicheres objektives Erhebungsinstrument. Die Empfehlungen der Task Force des Medical Scientific Advisory Board der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) für Standards in der klinischen Myasthenie-Forschung umfassen die Verwendung der MGFA-Klassifikation (siehe Einleitung) zur Identifizierung von klinischen Subgruppen, sie wird jedoch nicht als Outcome-Parameter in klinischen Studien empfohlen (5). Weitere Einschränkungen der MGFA-Klassifizierung sind die subjektive Beurteilung und die damit verbundene Ungenauigkeit sowie die nur eingeschränkte Quantifizierung. Der QMG-Score gilt als objektiveres Instrument zur Beurteilung der Krankheitschwere. Er hat eine gute Interrater-Reliabilität und wird für alle prospektiven interventionellen MG-Studien empfohlen (5, 70). Die Quantifizierung des QMG-Scores ist jedoch begrenzt und sollte nicht zum Vergleich des Schweregrads zwischen Patient*innen verwendet werden (44). Aufgrund der Fluktuation der myasthenen Symptomatik im kurz- und mittelfristigen Verlauf, die zu Verzerrungen bei der punktuellen Anwendung des QMG führen können, wird in den aktuellen Interventionsstudien als primärer Outcome-Parameter der Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile (MG-ADL) genutzt. Hierbei handelt es sich um einen 8-Item-Fragebogen, der Domänen zu okulärer, bulbärer und Extremitäten-betonter Symptomatik erfasst und von den Patient*innen rückblickend für 1-2 Wochen beantwortet wird. Eine Änderung von ≥ 2 Punkten wird als klinisch bedeutsam angesehen (71). Das Design eines Patient-reported outcome wird jedoch von Kritikern als nicht ausreichend zuverlässig angesehen. Objektivere Messinstrumente sind daher wünschenswert und könnten die Verwendung klinischer Skalen ergänzen und ggf. auch eine subklinische Affektion von Muskelgruppen bei der Myasthenia gravis detektieren.

Die in unserer Studie verwendeten quantitativen Q-Motor Greifkraftmessungen (quantitative grip force assessment, QGFA) und quantitativen Messungen von unwillkürlichen Bewegungen (quantitative involuntary movement assessment, QIMA) konnten bei Patient*innen mit noch prämanifester Huntington-Krankheit unwillkürliche Bewegungen detektieren und korrelierten bei manifester Huntington-Erkrankung mit dem Schweregrad. Ferner wurde das Messverfahren erfolgreich in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Behandlung von Chorea bei M. Huntington eingesetzt und zeigte eine höhere Sensitivität als klinische Bewertungsskalen und insbesondere keinen Placebo-Effekt [14].

Bei unseren MG-Patient*innen wichen die Messgrößen der unwillkürlichen Bewegungen (QIMA) in der dominanten- und nicht dominanten Hand im Vergleich zu den alters- und geschlechtsgematchten Patient*innen ab. Interessanterweise war dies bei der Greifkraft

(QGFA) nicht der Fall. Wir stellen daher die Hypothese auf, dass QIMA als Maß für unwillkürliche Bewegungen im Raum ein sensitiverer Parameter für eine Myasthenie-bedingte Muskelschwäche und die daraus resultierenden Defizite bei der Ausführung motorischer Aufgaben ist. Die Muskelkraft (QGFA) kann immer noch ausreichen, um das Gewicht zu halten, aber sie reicht möglicherweise nicht aus, um es ruhig zu halten. So wie ein Gewichtheber zu zittern beginnt, bevor er das Gewicht fallen lässt. Daher könnte QIMA geeignet sein, eine subklinische myasthene Schwäche in klinisch bislang nicht betroffenen Muskeln zu erkennen. Entsprechend war QIMA auch bei Patient*innen mit klinisch und subjektiv rein okulärer Symptomatik signifikant verändert. Extraokuläre Symptome (Ptosis, Doppelbilder) sind das häufigste Initialsymptom der MG. Ca. 70-80% der Patienten mit anfänglicher okulärer MG entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine generalisierte Myasthenia gravis (GMG) (72). Bislang gibt es keine klinischen oder Laborparameter, die eine Identifizierung von okulären MG-Patienten mit hohem Risiko für eine Symptomgeneralisierung ermöglichen. Ein potentiell prädiktiver Parameter wie QIMA könnte ggf. eine selektive Therapieeskalation bei okulären MG-Patient*innen mit Glukokortikoiden rechtfertigen, um das Risiko einer Symptomgeneralisierung zu verringern. Dies muss jedoch in longitudinalen Studien untersucht werden.

5.5 Die psychische und physische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei MG-Patient*innen ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erniedrigt

In den letzten Jahrzehnten waren Krankheits- und Therapiekonzepte v.a. an somatischen und biomedizinisch-naturwissenschaftlichen Parametern orientiert. Dies hat Vorteile und ist insbesondere für die Evidenz-basierte Medizin unabdingbar, vernachlässigt aber wichtige und insbesondere für die Patient*innen-Perspektive relevante Aspekte. Mittlerweile wird anerkannt, dass eine rein somatische Ausrichtung der Humanmedizin zu kurz greift und auch die Dichotomisierung von Körper und Seele in der herkömmlichen Psychosomatik der Lebensrealität der meisten Patient*innen nicht gerecht wird. Das biopsychosoziale Medizinmodell ist eine Erweiterung dieser Konzepte und geht von einer Gleichzeitigkeit von physiologischen und psychologischen Prozessen in demselben Ereignisvorgang aus, welcher wiederum unter öko-sozio-kulturellen Rahmenbedingungen abläuft. Diese Domänen sollten daher sowohl in der medizinischen Forschung als auch Behandlung berücksichtigt werden (73, 74).

In unserer Studie zur Krankheitslast von MG-Patient*innen unter Berücksichtigung von soziodemographischen, wirtschaftlichen, psychosozialen und klinischen Aspekten konnten wir zeigen, dass MG-Patient*innen ein niedrigeres Niveau bei der körperlichen Funktionsfähigkeit und niedrigere Sub-Scores für die psychische Gesundheit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hatten (51). Mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebens-

qualität (HRQoL) assoziiert waren sowohl soziodemographische Daten (weibliches Geschlecht und höheres Alter) als auch ökonomische (niedriges Einkommen), soziale (Partnerschaftsstatus, selbst wahrgenommene geringe soziale Unterstützung), psychische (depressive und Angstsymptome) und klinische (Einschränkungen bei den MG-ADL, Fatigue) Faktoren. Unsere Daten zeigen, dass viele Faktoren Teil des ganzheitlichen Puzzles der Krankheitslast bei MG sind. Im Vergleich zu Daten aus dem Jahr 2010, die ebenfalls bei MG-Patient*innen der Deutschen Myasthenie Gesellschaft erhoben wurden, haben sich die Mittelwerte der einzelnen SF-36-Domänen in nur 2 Domänen signifikant verändert (75): Im Bereich körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung zeigte sich eine Verbesserung im Verlauf der letzten 12 Jahre, was möglicherweise auf eine mittlerweile bessere Schmerztherapie bei MG-Patient*innen zurückzuführen sein könnte. Die Fatigue-Rate in dieser Studie lag bei 60% und ist damit vergleichbar hoch wie in unserer o.g. Studie aus dem Jahr 2016. Eine weitere Gemeinsamkeit beider Studien ist, dass weibliches Geschlecht auch in dieser Studie mit einer höheren Fatigue-Rate und einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert war. Daher sollten zukünftig geschlechtsspezifische Aspekte auch in der MG-Forschungslandschaft mehr berücksichtigt werden.

6 Zusammenfassung

Die Myasthenia gravis gilt als Prototyp einer Antikörper-vermittelten Autoimmunerkrankung mit dem Leitsymptom der belastungsabhängigen Muskelschwäche. Die Effektormechanismen der „klassischen“ AchR-Autoantikörper sind gut charakterisiert. Dies gilt jedoch nicht für die Pathomechanismen bei der seronegativen MG und auch die pathogenetischen Prozesse, welche letztendlich zur Antikörper-Produktion führen, sind weitgehend unverstanden. Die klinische Erfahrung zeigt, dass eine Reduktion der Symptomatik auf die belastungsabhängige Muskelschwäche zu kurz greift und weder das klinische Bild noch die daraus für die MG-Patient*innen resultierende Krankheitslast adäquat abbilden.

In Rahmen dieser Habilitationsschrift werden daher sowohl experimentelle als auch klinische Publikationen zusammengetragen, deren Ergebnisse sowohl das pathophysiologische als auch klinische Spektrum der MG erweitern und zu einem besseren Verständnis des „snow flake disease“ beitragen.

So ist es durch den Nachweis von IgG1- und Komplementablagerungen an der neuromuskulären Endplatte gelungen, einen relevanten Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis der seronegativen Myasthenia gravis zu leisten. Dieses Ergebnis hat bereits Einzug in die klinische Praxis im Sinne einer erweiterten Diagnostik mittels Interkostalmuskelbiopsien bei der seronegativen MG geführt. Und auch eine gezielte Komplementinhibition, wie sie für die AchR-Ak-positive MG zugelassen ist, könnte damit bei der seronegativen MG *off label* zu rechtfertigen sein.

Der Nachweis einer erhöhten Frequenz von antikörperproduzierenden Plasmazellen zeigt eine pathologische Aktivierung der humoralen Immunantwort bei MG-Patient*innen. Diese war ebenfalls unter Therapie mit Langzeit-Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin) nachweisbar, nicht jedoch unter Kortikosteroid-Therapie. Die Plasmazell-gerichteten Effekte von Kortikosteroiden könnten deren rasche und sehr zuverlässige Wirkung erklären. Eine gezielte Plasmazellinhibition (z.B. mit dem gegen CD38 gerichteten therapeutischen monoklonalen Antikörper Daratumumab) könnte daher eine zukünftige Therapiestrategie bei der MG darstellen und wurde durch uns im Falle eines therapierefraktären MG-Patienten mit hochaktiver Verlaufsform bereits erfolgreich *off label* eingesetzt.

Die Erkenntnis einer hohen Prävalenz von Fatigue bei MG in der bis dahin größten klinischen Studie zu diesem Thema wurde seither durch weitere Studien repliziert und Fatigue wird mittlerweile als Teil des klinischen Spektrums der Myasthenia gravis akzeptiert und auch als Outcome-Parameter in Interventionsstudien untersucht. Der Nachweis einer hohen Krankheitslast bei der MG und deren Assoziation mit demographischen, sozialen, physischen und psychischen Faktoren erfordert neben den myastheniespezifischen medikamentösen

Therapien auch biopsychosoziale Behandlungsstrategien, die jedoch bislang im klinischen Alltag kaum Anwendung finden.

Mit Q-Motor steht möglicherweise ein objektives Messinstrument zur Verfügung, das die Verwendung klinischer Skalen zur Beurteilung der muskulären Schwäche bei MG ergänzen und eine Symptomgeneralisierung bei okulären MG-Patient*innen vorhersagen könnte. Dies muss jedoch zunächst in prospektiven Studien untersucht werden.

Mit dem Einzug therapeutischer monoklonaler Antikörper entwickelt sich der Forschungsbereich der Myasthenia gravis zunehmend aus der Nische heraus. Die hier zusammengetragenen Arbeiten stellen die Grundlage für weitere experimentelle und klinische Forschungsprojekte dar, welche in der Summe das Ziel einer individualisierten Patientendiagnostik und -therapie und damit verbunden verbesserten Lebensqualität von MG-Patient*innen haben.

7 Quellen

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:46.
2. Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, Romi F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve.* 2012;45(6):815-9.
3. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve.* 2016;54(3):413-21.
4. Jolly. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berl Klin Wschr.* 1895;32:p. 1-7.
5. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000;55(1):16-23.
6. Basta IZ, Pekmezovic TD, Peric SZ, Kistic-Tepavcevic DB, Rakocevic-Stojanovic VM, Stevic ZD, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci.* 2012;33(6):1375-81.
7. Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:115.
8. Martinez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jerico I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve.* 2012;46(2):174-80.
9. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology.* 2015;14(10):1023-36.
10. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, Pestronk A, Winkelstein JA, Fishbeck KH, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med.* 1977;296(3):125-31.
11. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):408-18.
12. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006;116(11):2843-54.
13. Tuzun E, Yilmaz V, Parman Y, Oflazer P, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G. Increased complement consumption in MuSK-antibody-positive myasthenia gravis patients. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre.* 2011;20(6):581-3.
14. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc.* 1977;52(5):267-80.

15. Fazekas A, Komoly S, Bozsik B, Szobor A. Myasthenia gravis: demonstration of membrane attack complex in muscle end-plates. *Clin Neuropathol*. 1986;5(2):78-83.
16. Sahashi K, Engel AG, Lambert EH, Howard FM, Jr. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1980;39(2):160-72.
17. Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Maggi L, Antozzi C, Baggi F, et al. The thymus in myasthenia gravis: Site of "innate autoimmunity"? *Muscle Nerve*. 2011;44(4):467-84.
18. Shiono H, Roxanis I, Zhang W, Sims GP, Meager A, Jacobson LW, et al. Scenarios for autoimmunization of T and B cells in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:237-56.
19. Cron MA, Maillard S, Villegas J, Truffault F, Sudres M, Dragin N, et al. Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):137-45.
20. 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(9):875-84.
21. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):64-72.
22. Scarpino S, Di Napoli A, Stoppacciaro A, Antonelli M, Pillozzi E, Chiarle R, et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):504-12.
23. Strobel P, Helmreich M, Menioudakis G, Lewin SR, Rudiger T, Bauer A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas. *Blood*. 2002;100(1):159-66.
24. Li H, Shi FD, He B, Bakheit M, Wahren B, Berglof A, et al. Experimental autoimmune myasthenia gravis induction in B cell-deficient mice. *Int Immunol*. 1998;10(9):1359-65.
25. Shi FD, He B, Li H, Matusevicius D, Link H, Ljunggren HG. Differential requirements for CD28 and CD40 ligand in the induction of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Eur J Immunol*. 1998;28(11):3587-93.
26. Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis--experience from five patients. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(4):225-8.
27. Unal S, Sag E, Kuskonmaz B, Kesici S, Bayrakci B, Ayvaz DC, et al. Successful treatment of severe myasthenia gravis developed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with plasma exchange and rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):928-30.
28. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):2006-7.

29. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2017;16(12):976-86.
30. Hoffmann S, Harms L, Schuelke M, Ruckert JC, Goebel HH, Stenzel W, et al. Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis. *Acta Neuropathol*. 2020;139(6):1119-22.
31. Kohler S, Keil TO, Swierzy M, Hoffmann S, Schaffert H, Ismail M, et al. Disturbed B cell subpopulations and increased plasma cells in myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol*. 2013;264(1-2):114-9.
32. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2018;57(2):172-84.
33. Li X, Xiao BG, Xi JY, Lu CZ, Lu JH. Decrease of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells and elevation of CD19(+)BAFF-R(+) B cells and soluble ICAM-1 in myasthenia gravis. *Clin Immunol*. 2008;126(2):180-8.
34. Ragheb S, Bealmear B, Lisak R. Cell-surface expression of lymphocyte activation markers in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 1999;31(1):55-66.
35. Ragheb S, Lisak RP. CD5+ B cells in myasthenia gravis. Clinical correlations. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;651:586-7.
36. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2000;165(10):5970-9.
37. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1149-55.
38. Scheibe F, Ostendorf L, Pruss H, Radbruch H, Aschman T, Hoffmann S, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *Eur J Neurol*. 2022;29(6):1847-54.
39. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav*. 2016;6(10):e00538.
40. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(9):1402-6.
41. Barnett C, Brill V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. A conceptual framework for evaluating impairments in myasthenia gravis. *PLoS One*. 2014;9(5):e98089.
42. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999;52(7):1487-9.

43. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study G. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;38(2):957-63.
44. 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.
45. Hoffmann S, Siedler J, Brandt AU, Piper SK, Kohler S, Sass C, et al. Quantitative motor assessment of muscular weakness in myasthenia gravis: a pilot study. *BMC Neurol*. 2015;15:265.
46. 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.
47. 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.
48. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, Durr A, Leavitt B, Owen G, et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *The Lancet Neurology*. 2012;11(1):42-53.
49. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. 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. *The Lancet Neurology*. 2013;12(7):637-49.
50. Reilmann R, Rouzade-Dominguez ML, Saft C, Sussmuth SD, Priller J, Rosser A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of AFQ056 for the treatment of chorea in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2015;30(3):427-31.
51. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol*. 2021.
52. Lampert T, Kroll L, Muters S, Stolzenberg H. [Measurement of socioeconomic status in the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):631-6.
53. Tuzun E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(9):904-11.
54. Engel AG, Tsujihata M, Lambert EH, Lindstrom JM, Lennon VA. Experimental autoimmune myasthenia gravis: a sequential and quantitative study of the neuromuscular junction ultrastructure and electrophysiologic correlations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1976;35(5):569-87.

55. Sahashi K, Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Ultrastructural Localization of the Terminal and Lytic 9th Complement Component (C9) at the Motor Endplate in Myasthenia-Gravis (Mg). *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1979;38(3):338-.
56. Lennon VA, Seybold ME, Lindstrom JM, Cochrane C, Ulevitch R. Role of Complement in Pathogenesis of Experimental Auto-Immune Myasthenia-Gravis. *J Exp Med*. 1978;147(4):973-83.
57. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 2004;55(4):580-4.
58. Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2005;57(2):289-93.
59. Lehnerer S JJ, Marbin D, Schilling R, Grittner U, Gerischer L, Stascheit F, Hoffmann S, Meisel A. Burden of disease in myasthenia gravis – taking the patient’s perspective *Journal of Neurology*. 2021; Accepted for publication.
60. Elsaï A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol*. 2013;13:132.
61. Ruiter AM, Verschuuren J, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(8):631-9.
62. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1009-18.
63. Hinz A, Schwarz R. [Anxiety and depression in the general population: normal values in the Hospital Anxiety and Depression Scale]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2001;51(5):193-200.
64. Chafetz ME. Psychological disturbances in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;135(1):424-7.
65. Doering S, Henze T, Schussler G. Coping with myasthenia gravis and implications for psychotherapy. *Arch Neurol*. 1993;50(6):617-20.
66. Fisher J, Parkinson K, Kothari MJ. Self-reported Depressive Symptoms in Myasthenia Gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2003;4(3):105-8.
67. Cantor F. Central and peripheral fatigue: exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis. *PM R*. 2010;2(5):399-405.
68. Tran C, Brill V, Katzberg HD, Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2018;58(2):197-203.
69. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien F, Patra K, Howard JF, Jr., et al. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res*. 2019;28(8):2247-54.

70. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. 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.
71. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1274:114-9.
72. Benatar M, Kaminski HJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of N. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007;68(24):2144-9.
73. Alonso Y. The biopsychosocial model in medical research: the evolution of the health concept over the last two decades. *Patient Educ Couns.* 2004;53(2):239-44.
74. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry.* 1980;137(5):535-44.
75. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:129.

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres für die Möglichkeit zur Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit an der Klinik f. Neurologie, dem NeuroCure Clinical Research Center (NCRC) und ganz zu Beginn meiner Arbeit auch am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB). Ferner danke ich Herrn Prof. Endres für die klinische Förderung in den letzten Jahren.

Mein ganz besonderer und tief empfundener Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Andreas Meisel, der für mich nicht nur ein klinischer und wissenschaftlicher Mentor sondern menschlich Vorbild und Kompass ist. Ich danke ihm für die Freiheit und den Freiraum für eigenständige Entscheidungen und persönliche Entwicklungen, das Anebnen von Wegen und das Vertrauen in das selbständige Wandeln auf selbigen, die großzügig aufgestellten Leitplanken, seinen Blick, die Möglichkeit zum ehrlichen Austausch auch bei Dissonanzen, das Verständnis, die stetige Unterstützung und Förderung, die immer auch eine Frauenförderung war. Das ist nicht selbstverständlich.

Ebenfalls aufrichtig und herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Kooperationspartner*innen, die meinen Wechsel von der Schlaganfall- in die Myasthenie-Forschung mit unterstützt haben. Das sind namentlich Prof. Dr. med. Werner Stenzel und Dr. rer. nat. Corinna Preuße vom Institut für Neuropathologie, Prof. Dr. med. Markus Schülke-Gerstenfeld von der Klinik für Neuropädiatrie und Prof. Dr. Jens-Carsten Rückert von der Klinik für Thoraxchirurgie. Ich bedanke mich für die Offenheit, die Kollegialität, die stets neuen Ideen, die Zukunftsvisionen, die Großzügigkeit, die immer angenehme Atmosphäre und das Lachen in den Meetings.

Eingebettet ist meine wissenschaftliche Arbeit im NeuroCure Clinical Research Center, dessen Struktur auch mich oftmals strukturiert hat. Dafür möchte ich mich insbesondere bei Frau Dr. rer. nat. Stefanie Märschenz und Frau Marret Heinold bedanken. Ebenfalls dankbar bin ich für den Zusammenhalt und die Zusammenarbeit in der AG Meisel auf beruflicher und menschlicher Ebene. Frau Dike Remstedt und Frau Claudia Heibutzki sind Herz, Konstante und Kitt in den oftmals sehr dynamischen Situationen. Danke für die Ruhe, den Überblick, den Tee und die Süßigkeiten.

Meiner Familie in ihren unterschiedlichen Konstellationen möchte ich aufrichtig für Ihre Zuversicht und Unterstützung weit über diese Arbeit hinaus danken.

9 Erklärung

Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- Weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- Die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- Mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift