

Aus der

Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Myasthenia gravis und Muskelspezifische Rezeptor-
Tyrosinkinase (MuSK) Autoantikörper – eine
retrospektive Analyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Stahl, Jan-Hendrik

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. C. Marquetand

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. S. Gröschel

Tag der Disputation: 08.05.2025

Der Familie.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis	I
II.	Tabellenverzeichnis	II
III.	Formelverzeichnis	III
IV.	Abkürzungsverzeichnis	IV
1.	Einleitung	1
1.1.	<i>Definition der Myasthenia gravis</i>	<i>1</i>
1.2.	<i>Klassifikation, klinische Syndrome und Verlaufsbeurteilung</i>	<i>1</i>
1.3.	<i>Epidemiologie</i>	<i>3</i>
1.4.	<i>Pathophysiologie</i>	<i>4</i>
1.5.	<i>Diagnostik</i>	<i>5</i>
1.5.1.	<i>Klinische Tests</i>	<i>5</i>
1.5.2.	<i>Apparative Diagnostik</i>	<i>7</i>
1.6.	<i>Autoantikörper</i>	<i>8</i>
1.6.1.	<i>Übersicht</i>	<i>8</i>
1.6.2.	<i>Autoantikörper gegen AChR</i>	<i>9</i>
1.6.3.	<i>Autoantikörper gegen MuSK</i>	<i>10</i>
1.7.	<i>Verwendete Nachweisverfahren</i>	<i>11</i>
1.7.1.	<i>RIA</i>	<i>11</i>
1.7.2.	<i>ELISA</i>	<i>12</i>
1.7.3.	<i>Methodenvergleich</i>	<i>12</i>
1.8.	<i>Therapeutische Konsequenz</i>	<i>14</i>
1.9.	<i>Therapie der Myasthenia gravis</i>	<i>15</i>
2.	Zielsetzung und Hypothesen	24
3.	Material und Methoden	26

3.1.	<i>Datenbank</i>	26
3.2.	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	28
3.3.	<i>Statistische Analyse</i>	28
3.3.1.	<i>Datennormalisierung</i>	29
3.3.2.	<i>Odds-Ratio</i>	30
3.4.	<i>MuSK-positive MG</i>	31
4.	Ergebnisse	32
4.1.	<i>Studienpopulation</i>	32
4.2.	<i>Häufigkeit von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit erhöhten, aber formal negativen MuSK-Autoantikörpern</i>	34
4.3.	<i>MuSK-Autoantikörper und Besinger Score unter Immunsuppression mit Rituximab</i>	34
4.4.	<i>Klinischer Verlauf der Patienten mit positiven MuSK-Autoantikörpern</i>	35
5.	Diskussion	47
5.1.	<i>Positive MuSK-Autoantikörper</i>	47
5.2.	<i>Erhöhte, aber formal negative MuSK-Antikörper</i>	54
5.3.	<i>Stärken und Schwächen</i>	55
6.	Zusammenfassung und Ausblick	56
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Erklärung zum Eigenanteil	70
9.	Veröffentlichung	71
10.	Danksagung	71

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologie der neuromuskulären Übertragung (eigene Darstellung, erstellt mit Biorender.com). Na⁺ Natriumion. MuSK Muskelspezifische Rezeptorthyrosinkinase. LPR4 Lipoprotein receptor-related protein 4.

Abbildung 2: Verteilung der muskulären Schwäche und relative Prävalenz der Subtypen der MG. Je intensiver die rote Einfärbung, desto häufiger die dortige klinische Manifestation der MG. Nachdruck aus The Lancet, vol. 14, Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren, Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies, Pages No. 14, Copyright (2015) mit Genehmigung von Elsevier.

Abbildung 3: IgG Subklassen der MuSK-Autoantikörper. Neun MuSK-positive Seren wurden über einen RIA (A) oder über einen ELISA (B) auf die MuSK-Subklassen hin untersucht. Serum #1 und #2 wurden durch beide Verfahren analysiert. OD = Optische Dichte („optical density“). HC = Gesunde Kontrolle („healthy control“). MuSK-Autoantikörper sind ganz überwiegend auf die nicht komplementaktivierende Subgruppe 4 zurückzuführen. Nachdruck aus Annals of Neurology, vol. 55, Angela Vincent, John Newsom-Davis, Richard Metcalfe, et al, Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis, Page No. 5, Copyright (2004) mit Genehmigung von John Wiley and Sons (McConville et al., 2004).

Abbildung 4: Therapieschema der MG (aus (Wiendl et al., 2022) mit Genehmigung der DGN). & Seronegative und LRP4-Antikörper-pos. MG werden in der Regel wie die AChR-Ak positive MG behandelt. Kursiv: formal Off-label-Therapie. a) Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollen frühzeitig angewendet werden. b) Altersfenster (i.d.R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i.d.R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymom-Verdacht. c) Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2.

Wahl nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig. d) Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab ist als Add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. e) Efgartigimod ist als add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. f) IVIG sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt. g) cave Steroid-Dip. h) Compassionate Use

Abbildung 5: Flowchart der Datenerfassung

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Besinger Score und MuSK-Autoantikörper bei der MuSK-positiven MG. $R^2 =$ Bestimmtheitsmaß(Stahl et al., 2025)

Abbildung 7: Lineare Regressionsanalyse der normalisierten MuSK-Autoantikörpertiter und des Besinger Scores auf intraindividuelle Ebene. $R^2 =$ Bestimmtheitsmaß

Abbildung 8: Graphische Darstellung von Besinger Score und MuSK-Autoantikörpertiter über die Zeit bei 7 Patienten mit einer MuSK-positiven MG(Stahl et al., 2025)

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Kategorisierung der MG nach MGFA (Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America et al., 2000)

Tabelle 2: Vierfeldertafel als Grundlage zur Berechnung der Odds Ratio

Tabelle 3: Überblick über die Parameter, die bei Patienten mit MG in Abhängigkeit vom Ergebnis des Autoantikörpersuchtests (RIA/ELISA) auf MuSK-Autoantikörper ermittelt wurden.(Stahl et al., 2025)

Tabelle 4: Übersicht über MG-Patienten mit MuSK-Autoantikörpern(Stahl et al., 2025)

Tabelle 5: Postinterventionsstatus nach MGFA (MGFA-PIS). Übersetzt aus (Myasthenia Gravis Foundation of America, n.d.)

Tabelle 6: Disease Severity Score (DSS, reproduziert und übersetzt aus Journal of Neuroimmunology, vol. 195, E.H. Niks, Y. van Leeuwen, M.I. Leite, F.W. Dekker, A.R. Wintzen, P.W. Wirtz, A. Vincent, M.J.D. van Tol, C.M. Jol-van der Zijde, J.J.G.M. Verschuuren, Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1, p. 6, 2008, mit Genehmigung von Elsevier. (Niks et al., 2008))

III. Formelverzeichnis

Formel 1: Normalisierung

Formel 2: Odds-Ratio

IV. Abkürzungsverzeichnis

95 % CI	95 % confident interval (Deutsch: Konfidenzintervall)
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
aHUS	atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AZA	Azathioprin
CAAR	Chimeric Autoantibody Receptor
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CBA	cell-based assay
CD	Cluster of Differentiation
cMG	kongenitale Myasthenia gravis
CSA	Ciclosporin A
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNA	Deoxyribunucleic Acid (Deutsch: Desoxyribunukleinsäure)
DSS	Disease Severity Score
EHR	Electronic Health Record
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMG	Elektromyographie
EOMG	Early Onset Myasthenia Gravis
Fc	fragment crystallizable
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
GBA	gemeinsamer Bundesausschuss
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
IgG	Immunglobulin G
ICD	International classification of diseases
IMPDH	Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase
IPI	Interpotentialintervall
IQR	Interquartilabstand
IVIG	intravenöse Immunglobuline
jMG	juvenile Myasthenia gravis
KG	Körpergewicht
LEMS	Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom
LOMG	Late Onset Myasthenia Gravis

LRP4	lipoprotein receptor-related protein 4
MAC	membrane attack complex
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Score
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MGFA-PiS	Myasthenia Gravis Foundation of America – Postintervention Status
MMF	Mycophenolat mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
MTX	Methotrexat
MuSK	Muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase
NF-AT	nuclear factor of activated T-cells
OR	Odds Ratio
PE	plasma exchange (Deutsch: Plasmapherese)
PNH	paroxysmale nächtliche Hämaturie
PRED	Prednisolon
QMG	Quantitativer Myasthenie Score
RIA	Radioimmunassay
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standard Deviation (Deutsch: Standardabweichung)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VGCC	voltage-gated calcium channel (Deutsch: spannungsabhängiger Calciumkanal)

1. Einleitung

1.1. Definition der Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine zumeist autoantikörpervermittelte Erkrankung der neuromuskulären Endplatte. Autoantikörper führen zu einer Störung der neuromuskulären Übertragung, was sich klinisch in einer belastungsabhängigen Muskelschwäche äußert (Wiendl et al., 2022). Neben dieser immunvermittelten Form der Myasthenia gravis, ist die kongenitale Myasthenia gravis (cMG) abzugrenzen, die jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

1.2. Klassifikation, klinische Syndrome und Verlaufsbeurteilung

Die MG wird klinisch unter Anwendung der Kriterien der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) grundsätzlich in eine rein okuläre Form (MGFA I) und eine generalisierte (MGFA II-V) kategorisiert (Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America et al., 2000). Die Abgrenzung der einzelnen Kategorien erfolgt anhand der Ausprägung der belastungsabhängigen muskulären Schwäche, wobei eine höhere Kategorie bedeutet, dass die muskuläre Schwäche bereits nach geringerer muskulärer Belastung eintritt (vgl. Tabelle 1). Die Kategorisierung in MGFA V erfolgt, wenn aufgrund der muskulären Schwäche eine Intubation notwendig ist, der Patient* also aufgrund der raschen Ermüdbarkeit seiner Atemmuskulatur nicht mehr selbstständig ausreichend ventilieren kann. Die MGFA sieht dabei im Verlauf keine Rückkehr in eine niedrigere Kategorie vor, auch wenn sich die belastungsabhängige muskuläre Schwäche bspw. unter Therapie wieder verbessert. Die Zusätze „A“ und „B“ bei der generalisierten Form (MGFA II-V) kategorisieren den klinischen Schwerpunkt auf die Extremitäten- und stammnahe Muskulatur („A“) bzw. auf die bulbopharyngeale Muskulatur („B“).

* Im vorliegenden Text sind grundsätzlich alle Geschlechter gleichermaßen gemeint. Zur Verbesserung von Lesbarkeit und Übersicht wurde das generische Maskulin verwendet. Sollten explizit nur männliche oder weibliche Personen gemeint sein, so ist dies explizit gekennzeichnet.

Einleitung

Tabelle 1 Klinische Kategorisierung der MG nach MGFA (Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America et al., 2000)

	Definition
MGFA Klasse I	Jede okuläre Schwäche inkl. Lidschluss. Die Kraft aller anderen Muskeln ist nicht betroffen.
MGFA Klasse II	Leichte generalisierte muskuläre Schwäche, wobei die Augenmuskeln in unterschiedlicher Schwere auch betroffen sein können.
MGFA Klasse III	Mäßige generalisierte muskuläre Schwäche, wobei die Augenmuskeln in unterschiedlicher Schwere auch betroffen sein können.
MGFA Klasse IV	Schwere generalisierte muskuläre Schwäche, wobei die Augenmuskeln in unterschiedlicher Schwere auch betroffen sein können. Die Anlage einer nasogastralen Sonde kann bei Klasse IVb notwendig werden.
MGFA Klasse V	Definiert als Intubationspflicht mit und ohne mechanische Ventilation aufgrund einer klinischen Verschlechterung im Rahmen der MG.
Subklassen für II-V	
A	Klinisch sind vorwiegend die Extremitäten- und stammnahe Muskulatur betroffen. Eine Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur ist möglich, aber nachrangig.
B	Klinisch sind vorwiegend oder zumindest gleichwertig die oropharyngealen und Atemmuskeln betroffen. Eine Beteiligung der Extremitäten- oder axialen Muskulatur ist möglich, aber nachrangig.

Darüber hinaus ist eine Einteilung der Erkrankung entsprechend des Manifestationsalters möglich: Bei Beginn vor der Beendigung des 18. Lebensjahres wird von einer juvenilen MG (jMG) gesprochen; bei Beginn nach

Einleitung

dem 18. bis zum 50. Lebensjahr von einer „early onset MG“ (EOMG); bei älteren Patienten analog von einer „late onset MG“ (LOMG) (Punga et al., 2022).

Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2022 werden ferner eine milde/moderate sowie eine (hoch-)aktive generalisierte MG unterschieden (Wiendl et al., 2022). Diese Einordnung orientiert sich an der Kategorisierung der MGFA, ist jedoch dynamisch. Das heißt, ein Wechsel von der hochaktiven zur milden Verlaufsform ist möglich, während sich die Klassifizierung der MGFA an der höchsten jemals erreichten Symptomlast orientiert.

Kriterien einer (hoch-)aktiven Verlaufsform sind (adaptiert aus (Wiendl et al., 2022)):

- 1) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie
oder
- 2) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie
oder
- 3) anhaltende alltagsrelevante, auch milde/moderate Symptomatik (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

1.3. Epidemiologie

Die MG ist mit einer Prävalenz von 10-35 pro 100.000 Personen eine seltene Erkrankung, die überwiegend Frauen betrifft (Verhältnis ♀:♂ 3:2) (Punga et al., 2022) und zwei Altersgipfel aufweist. Etwa 45 % der Fälle sind dabei der LOMG zuzuordnen (Wiendl et al., 2022). Die Inzidenz zwischen dem 21. und 30.

Lebensjahr wird überwiegend von Frauen geprägt, während der zweite Altersgipfel überwiegend auf männliche Neuerkrankungen zurückzuführen ist (Carr et al., 2010). Hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der MG-Fälle, die auf Antikörper gegen die muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase (MuSK) zurückzuführen sind, sind bislang nur wenige Daten verfügbar. Niks et al. berichten von einer Prävalenz von 1,9 pro 1.000.000 Einwohnern (95 % CI: 1,22 – 2,59) in Holland (Niks et al., 2007), für Griechenland berichten Tsiamalos et al. von 2,92 pro 1.000.000 Einwohnern am 01. Juli 2006 (Tsiamalos et al., 2009). Es scheint in Europa ein Nord-Süd-Gefälle zu geben mit einer niedrigeren Prävalenz der MuSK-positiven MG in Skandinavien (Boldingh et al., 2015).

1.4. Pathophysiologie

Die klassische MG ist eine autoantikörpervermittelte Erkrankung. Durch Bindung an postsynaptische Rezeptoren führen diese Autoantikörper über verschiedene Wege zu einer Störung der neuromuskulären Übertragung, deren physiologischer Ablauf in Abbildung 1 dargestellt ist. Gestört wird jeweils direkt oder indirekt die Wirkung des Neurotransmitters Acetylcholin an der subsynaptischen Membran.

- (1) Durch Besetzung der Bindungsstelle des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (AChR) durch Autoantikörper wird die Bindung von Acetylcholin und damit die folgende Depolarisation der postsynaptischen Membran verhindert.
- (2) AChR-Autoantikörper führen zur vermehrten Internalisierung der AChR und reduzieren damit deren Dichte auf der subsynaptischen Membran.
- (3) Ferner führen Antikörper gegen AChR sowie solche gegen LRP4 über eine IgG1-Vermittlung zur Aktivierung des Komplementsystems mit Bildung des Membranangriffkomplexes („membrane attack complex“, MAC) und damit zur Destruktion der postsynaptischen Membran.
- (4) Autoantikörper gegen den extrazellulären Teil der muskelspezifischen Rezeptortyrosinkinase (MuSK) (Klooster et al., 2012), gegen das lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) (Shen et al., 2013) sowie

Einleitung

gegen Agrin (Gautam et al., 1996) zu einer geringeren Gruppierung der AChR („Clustern“) und damit zu einer geringeren Funktion derselben.

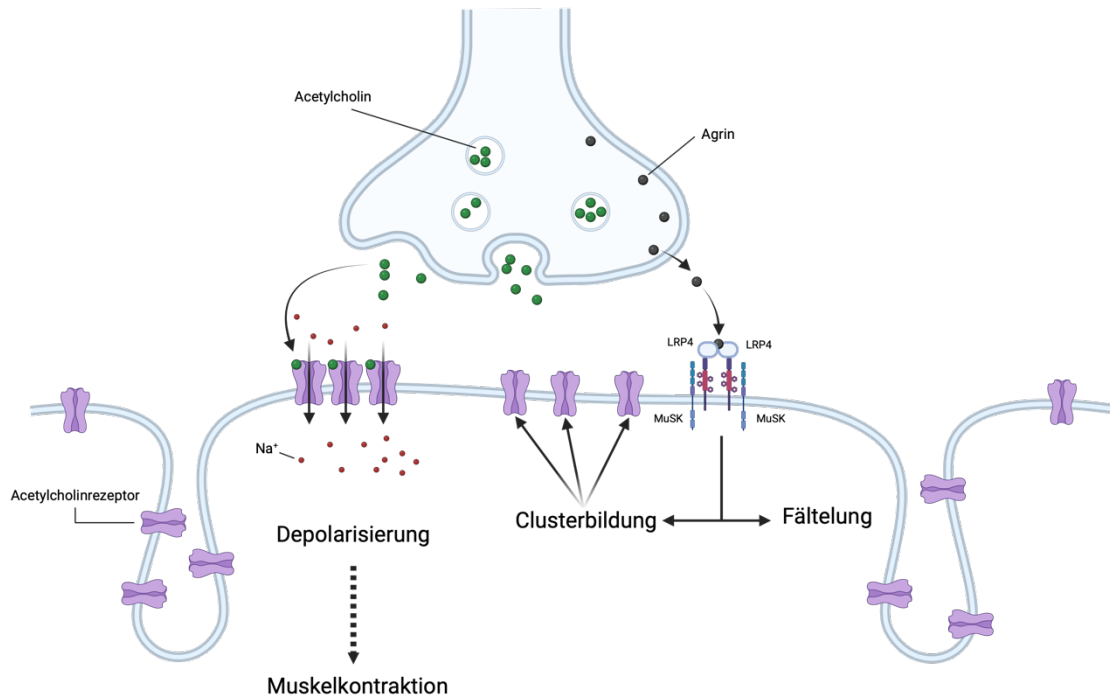


Abbildung 1 Physiologie der neuromuskulären Übertragung (eigene Darstellung, erstellt mit Biorender.com). Na⁺ Natriumion. MuSK Muskelspezifische Rezeptorthyrosinkinase. LRP4 Lipoprotein receptor-related protein 4.

1.5. Diagnostik

1.5.1. Klinische Tests

Die klinische Untersuchung von Patienten mit einer MG zielen auf eine Provokation der für die Erkrankung typischen belastungsabhängigen muskulären Schwäche ab und sind so konzipiert, dass sie quantitative Ergebnisse liefern. Als Zusammenfassung mehrerer solcher Tests hat sich der sogenannte Besinger Score etabliert (Besinger et al., 1980), der sich auch aufgrund seiner guten Reproduzierbarkeit für Verlaufskontrollen eignet (Variationskoeffizienz < 10 % zwischen mehreren Tests und Ratern) (Besinger et al., 1981). Aktuell wird vorwiegend der auf dem ursprünglichen Besinger Score aufbauende quantitative

Einleitung

Myasthenie Score (QMG) verwendet (Barohn et al., 1998; Bril et al., 2023; Howard et al., 2023a; Piehl et al., 2022), aber auch die subjektive Selbstwahrnehmung der Patienten erhält durch den „Myasthenia Gravis Activities of Daily Living“ (MG-ADL) vermehrt Einzug in die klinische Verlaufsbeurteilung (Dewilde et al., 2023).

Liegen okuläre Symptome vor, wird der Patient im „Simpson-Test“ gebeten, für mindestens 60 Sekunden einen Aufblick zu halten. Kommt es innerhalb dieser Zeit zu einer Ptose oder zu einer Verstärkung einer möglicherweise vorbestehenden Ptose, ist der Test positiv. Die Zeit bis zum positiven Testergebnis wird festgehalten. Der „ice on eyes“ Test wurde erstmalig 1979 beschrieben (Saavedra et al., 1979) und führt bei Patienten mit einer myasthenieassoziierten Ptose nach zwei Minuten zu einer signifikanten Verbesserung derselben durch Verbesserung der neuromuskulären Übertragungsrate im kalten Muskel. Eine Erweiterung der Lidspalte von ≥ 2 mm weist mit einer Sensitivität von 80-90 % und einer Spezifität von 100 % auf eine MG hin (Golnik et al., 1999; Kubis et al., 2000). Bei Patienten ohne vollständige Ptose erhöht sich die Sensitivität auf bis zu 94 % (Golnik et al., 1999). Sowohl Sensitivität als auch Spezifität des „ice on eyes“ Test sind bei der okulären Myasthenie höher als bei der generalisierten Myasthenie (Benatar, 2006). Neben der Temperatur führt auch die muskuläre Entspannung des für die Durchführung des Tests geschlossenen Auges zu einer Verbesserung der Ptosis (Marinos et al., 2018).

Bei Auftreten einer einseitigen Ptose kann es durch die kompensatorische Kontraktion des M. frontalis zu einer Retraktion des kontralateralen Augenlides kommen. Wird das Lid des symptomatischen Auges passiv angehoben, kommt es zur Entspannung des M. frontalis und damit zu einem Absinken des kontralateralen Lides. Dieser „enhanced ptosis“ genannte Effekt fußt auf dem Prinzip der gleichmäßigen Innervation. Beim „Cogan-Zeichen“ kommt es bei einer vorbestehenden Ptose nach einer ersten überschießenden Aufwärtsbewegung des betroffenen Augenlides nach etwa 15-sekündigem Abwärtsblick wieder zu einem allmählichen Absinken desselben (Cogan, 1965). Im Fall einer anderweitig bedingten Ptose wäre dieser Test negativ.

1.5.2. Apparative Diagnostik

Elektrophysiologisch lässt sich die belastungsabhängige muskuläre Schwäche standardisiert durch die repetitive Serienstimulation provozieren. Dabei wird der Nerv supramaximal repetitiv stimuliert, was im Falle einer MG häufig zu einem Rückgang des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) führt („Dekrement“). Ein geringfügiges base-to-peak Dekrement des negativen Anteils bis 7 % ist auch bei gesunden Probanden zu beobachten (Slomić et al., 1968), sodass erst ein reproduzierbares Dekrement von ≥ 10 % als pathologisch gewertet wird (AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2001; Wiendl et al., 2022). Getestet werden klinisch betroffene Muskeln, wobei die Sensitivität bei Testung proximaler Muskeln, bspw. des M. trapezius oder des M. orbicularis oculi höher ist. Durch die Untersuchung von vier Muskeln lässt sich die Sensitivität in Patienten mit einer myasthenen Krise auf bis zu 92 % steigern (Oh et al., 2019). Die Elektromyographie (EMG) hat in der Diagnose einer MG keinen Stellenwert, kann aber differentialdiagnostische Bedeutung erhalten. Im konventionellen Nadel-EMG können in 15 – 75 % der Fälle (Rostedt Punga et al., 2006; Sanders et al., 2003) kurze, niedrigamplitudige Potentiale (Jing et al., 2015; Mongiovi et al., 2014) sowie pathologische Spontanaktivität auftreten (Rostedt Punga et al., 2006), was zur Fehldiagnose einer Myopathie bzw. Myositis führen könnte. Das Einzelfaser-EMG dagegen ist eine hochsensitive Untersuchung zur Detektion einer neuromuskulären Übertragungsstörung. Bei Ableitung aus dem M. orbicularis oculi beträgt die Sensitivität der Diagnose einer okulären Myasthenie bis zu 97 % (Benatar, 2006). Für die Diagnose einer generalisierten MG wird eine Sensitivität von bis zu 98 % angegeben (Benatar, 2006). Die Spezifität des Einzelfaser-EMG für die Diagnose einer MG liegt niedriger bei 70 % (Padua et al., 2014). Bestimmt wird beim Einzelfaser-EMG der Jitter, das heißt „die Variabilität des Interpotenzialintervalls (IPI) konsekutiver Entladungen zweier Muskelfasern einer motorischen Einheit“ (Bischoff and Dengler, 2018). Bei Störungen der neuromuskulären Übertragung nimmt die Variabilität des IPI zu, wobei unterschiedliche Muskeln unterschiedliche Obergrenzen dieser Variabilität aufweisen.

1.6. Autoantikörper

1.6.1. Übersicht

Bislang konnten mehrere pathogene Autoantikörper, die eine MG bedingen können, identifiziert. Bis zu 90 % der Fälle einer generalisierten MG sind auf Autoantikörper gegen AChR zurückzuführen (Chan et al., 2007). In AChR-negativen Fällen können Autoantikörper gegen die muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase (MuSK) in bis zu 50 % nachgewiesen werden (Chan et al., 2007; McConville et al., 2004). Dies entspricht etwa 4 % aller MG-Patienten (Gilhus and Verschuuren, 2015). Antikörper gegen LRP4 werden in bis zu 2 % gefunden (Gilhus and Verschuuren, 2015). Darüber hinaus sind Autoantikörper gegen Titin, ein Baustein des Sarkomers, bekannt, die selbst wahrscheinlich nicht pathogen wirken, aber mit einem schweren Verlauf assoziiert zu sein scheinen (Stergiou et al., 2016). Sie kommen häufig sowohl in Kombination mit AChR-Autoantikörpern (bis ca. 40 %) als auch mit MuSK-Autoantikörpern (bis ca. 15 %) vor. In etwa 13 % sind sie auch bei MG-Patienten nachweisbar, die negativ auf AChR-, MuSK- und LRP4-Autoantikörper getestet wurden (Stergiou et al., 2016).

Auch die klinische Ausprägung des myasthenen Syndroms kann Hinweise auf möglicherweise zugrundeliegende Autoantikörper geben (vgl. Abbildung 2).

Besonders bei proximal betonten belastungsabhängigen Paresen ist differentialdiagnostisch an ein Lambert-Eaton-myasthenes-Syndrom (LEMS) zu denken. Overlap-Syndrome mit Nachweis von sowohl AChR-Autoantikörpern, als auch Antikörpern gegen spannungsabhängige Calciumkanäle („voltage-gated calcium channel“, VGCC) sind dabei beschrieben (Motte et al., 2024).

Einleitung

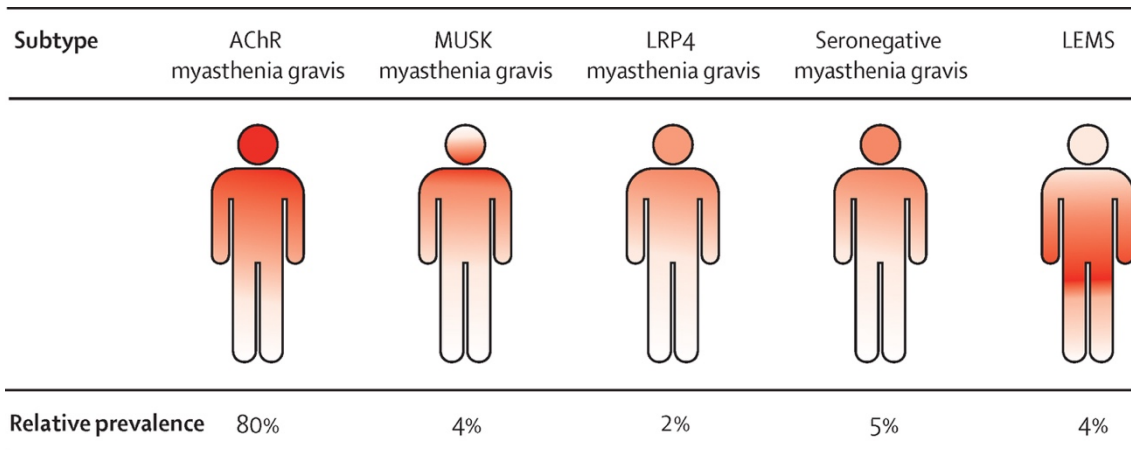


Abbildung 2 Verteilung der muskulären Schwäche und relative Prävalenz der Subtypen der MG. Je intensiver die rote Einfärbung, desto häufiger die dortige klinische Manifestation der MG. Nachdruck aus *The Lancet*, vol. 14, Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren, *Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies*, Pages No. 14, Copyright (2015) mit Genehmigung von Elsevier.

1.6.2. Autoantikörper gegen AChR

1.6.2.1. Klinische Anwendung und Relevanz

Autoantikörper gegen AChR sind die häufigsten Antikörper, die bei einer MG nachgewiesen werden können (90 % bei generalisierter (Chan et al., 2007), bzw. bis zu 60 % bei rein okulärer Manifestation (Vincent and Newsom-Davis, 1985)) und sollten entsprechend bei jedem klinischen Verdachtsfall gesucht werden. Der klinische Schweregrad korreliert dabei nicht positiv mit der Höhe des Antikörpertiters. Neben der Sicherung der Diagnose kommt dem Nachweis von AChR-Autoantikörpern dennoch klinische Relevanz zu: Die überwiegend vorliegende IgG1-Subgruppe der AChR-Autoantikörper (Liu et al., 2011) führt zur Aktivierung des Komplementsystems (Tüzün and Christadoss, 2013) und damit Bildung des MAC, wobei letztere medikamentös durch die neue Substanzklasse der C5-Inhibitoren unterbunden werden kann.

Die MGTX-Studie („Thymectomy Trial in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone Therapy“) zeigte, dass Patienten mit einer generalisierten, AChR-positiven MG und einer Krankheitsdauer < 5 Jahren anhaltend hinsichtlich des klinischen Schweregrades, gemessen am QMG, und hinsichtlich der Cortisondosis von einer Thymektomie profitieren (Wolfe et al.,

2016), sodass diese unter den zuvor genannten Bedingungen in der aktuellen Leitlinie der DGN generell empfohlen wird (Wiendl et al., 2022). Ausschlusskriterium der MGTX-Studie war unter anderem der bildgebende Nachweis eines Thymoms, da diese als maligne eingestufte Veränderung unabhängig vom Schweregrad der MG eine Operationsindikation darstellt. Nachdem bei 75 % der MG-Fälle pathologisch verändertes Thymusgewebe nachgewiesen werden kann, wovon 15 % auf ein Thymom zurückzuführen sind (Drachman, 1994), wird in jedem Fall einer Myasthenie ein Bildgebung des Mediastinums empfohlen (Wiendl et al., 2022).

1.6.3. Autoantikörper gegen MuSK

1.6.3.1. Geschichte & Klassifizierung

MuSK ist ein Transmembranprotein, das maßgeblich an Organisation und Funktion der postsynaptischen Membran beteiligt ist (Huijbers et al., 2013; Klooster et al., 2012). Diese Autoantikörper, die erstmals 2001 bei Patienten mit AChR-negativer MG nachgewiesen werden konnten (Hoch et al., 2001), stören das Zusammenspiel von LRP4 und MuSK, sodass synaptisches Agrin den MuSK-LRP4-Komplex nicht mehr aktivieren kann. Dadurch bleibt eine intrazelluläre Signalkette aus, die sonst zur Clusterbildung und Stabilisierung der AChR führt (Evoli and Lindstrom, 2011). Der pathogene Effekt dieser MuSK-Autoantikörper wurde 2008 durch intraperitoneale Injektion menschlicher MuSK-Autoantikörper im Mausmodell nachgewiesen (Cole et al., 2008). Ganz überwiegend sind die MuSK-Autoantikörper dabei dem Subtyp IgG4 zuzuordnen (McConville et al., 2004), vgl. Abbildung 3, der im Falle der MuSK-positiven MG als eindeutig pathogen nachgewiesen werden konnte (Huijbers et al., 2013; Klooster et al., 2012). Eine Aktivierung des Komplementsystems erfolgt durch den Subtyp IgG4 nicht. Sie führen zur Reduktion der Dichte von AChR auf der postsynaptischen Membran und einer reduzierten Freisetzung von Acetylcholin aus der terminalen Nervenendigung (Klooster et al., 2012). Im Gegensatz dazu kommt es bei der AChR-positiven MG zu einer kompensatorischen Hochregulation der Transmitterfreisetzung.

Einleitung

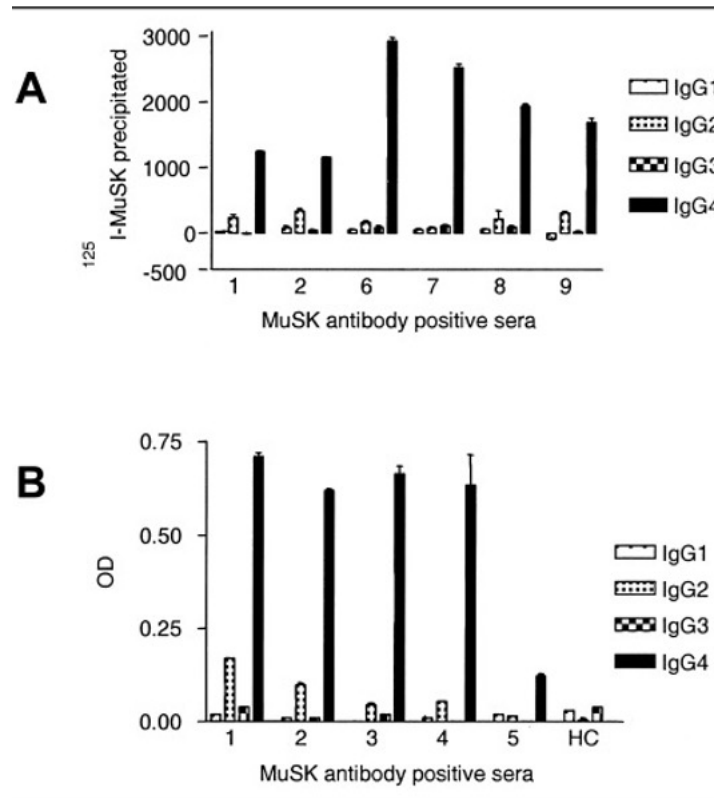


Abbildung 3 IgG Subklassen der MuSK-Autoantikörper. Neun MuSK-positive Seren wurden über einen RIA (A) oder über einen ELISA (B) auf die MuSK-Subklassen hin untersucht. Serum #1 und #2 wurden durch beide Verfahren analysiert. OD = Optische Dichte („optical density“). HC = Gesunde Kontrolle („healthy control“). MuSK-Autoantikörper sind ganz überwiegend auf die nicht komplementaktivierende Subgruppe 4 zurückzuführen. Nachdruck aus *Annals of Neurology*, vol. 55, Angela Vincent, John Newsom-Davis, Richard Metcalfe, et al, *Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis*, Page No. 5, Copyright (2004) mit Genehmigung von John Wiley and Sons. (McConville et al., 2004).

1.7. Verwendete Nachweisverfahren

1.7.1. RIA

Der vom Neuroimmunologischen Labor des UKT verwendete RIA von RSR limited nutzt das Iod-Isotop ^{125}I , mit dem MuSK-Proteine markiert sind. Diese werden mit Patientenserum versetzt. Die im Patientenserum enthaltenen MuSK-Autoantikörper binden an die radioaktiv markierten MuSK-Proteine. Durch Hinzugabe von Anti-Human-IgG werden die Immunkomplexe aus der Lösung immunpräzipitiert. Nach Entfernung des Überschusses und damit auch der nicht gebundenen ^{125}I -MuSK, lässt sich anhand der im Testgefäß zurückbleibenden Radioaktivität, die mit einem Gammazähler gemessen wird, auf die

Einleitung

Konzentration der MuSK-Autoantikörper im Patientenserum rückgeschlossen werden. Die Arbeitsanleitung weist eine diagnostische Spezifität von 100 % und eine diagnostische Sensitivität von 100 % aus (RSR Limited, 2023).

1.7.2. ELISA

Im Unterschied zum RIA basieren ELISA nicht auf der Messung von Radioaktivität, sondern schließen über eine Messung der optischen Dichte über ein Photometer auf die Konzentration des gesuchten Stoffes in der Probe zurück. Der vom Neuroimmunologischen Labor des UKT für den Nachweis von MuSK-Autoantikörpern verwendete ELISA ist ein indirekter ELISA, bei dem die Wells sind mit MuSK-Antigen beschichtet sind. Kommen diese mit den MuSK-Autoantikörpern aus der Patientenprobe in Kontakt, werden die MuSK-Autoantikörper gebunden. Anschließend wird ein Detektionsantikörper, der mit alkalischer Phosphatase gekoppelt ist, zugegeben, der wiederum an die gebundenen patienteneigenen MuSK-Autoantikörper bindet. Als Substrat für die gekoppelte Phosphatase dient das farblose 4-Nitrophenolphosphat. Durch Abspaltung der Phosphatgruppe entsteht 4-Nitrophenol, das schwach gelblich ist. Die Intensität der gebildeten Farbe kann mittels eines Photometers als optische Dichte bestimmt werden und ist proportional zur Konzentration der gebundenen patienteneigenen MuSK-Autoantikörper. Der Hersteller TECAN, IBL International GmbH nennt in seiner Arbeitsanleitung eine 97 %ige Übereinstimmung positiver und negativer Ergebnisse im Vergleich zu „einem herkömmlichen, im Handel erhältlichen RIA“ (IBL International GmbH, 2023). Die diagnostische Sensitivität wird mit 95,8 %, die diagnostische Spezifität mit 100 % angegeben (IBL International GmbH, 2023).

1.7.3. Methodenvergleich

Die Vergleichbarkeit verschiedener Detektionsverfahren von Antikörpern bei MG ist umstritten, sowohl die deutsche als auch die britische und die japanische

Einleitung

Leitlinie geben keine Empfehlung zur Art des Testverfahrens in der Antikörperdiagnostik ab (Murai et al., 2023; Sussman et al., 2015; Wiendl et al., 2022). Die italienische Leitlinie empfiehlt jedoch für AChR und MuSK die Verwendung eines RIA (Evoli et al., 2019). Dies basiert auf einem Review von Oger und Frykman, die bei ihrer Anwendung eines AChR-ELISA von falsch positiven Ergebnissen in 5 % bzw. falsch negativen Ergebnissen in 27 % berichten (2/40 Proben bzw. 24/90 Proben), verglichen mit der Anwendung eines RIA (Oger and Frykman, 2015). Li et al. bemängeln die schlechte Evidenz, die nach ihrer Recherche auf überwiegend retrospektiven Ergebnissen mit geringen Fallzahlen beruht (Li et al., 2023). Sie untersuchten daher in ihrer prospektiven, multizentrischen, doppelblinden Studie Sensitivität und Spezifität von cell-based assay (CBA), RIA und ELISA für den Nachweis von AChR- und MuSK-Autoantikörpern bei 2043 MG-Patienten und 229 gesunden Kontrollen. Trotz der großen Stichprobe waren lediglich in 50-59 Proben MuSK-Autoantikörper nachweisbar, woraus sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei getesteten Nachweismethoden ergab. Bei der Detektion von AChR-Autoantikörpern wies der CBA die höchste Sensitivität auf (72,3 % vs. 64,1 % beim RIA und 62,7 % beim ELISA), bei gleicher Spezifität von 97,8 % im Vergleich zum RIA (vs. 94,8 % beim ELISA) (Li et al., 2023). Die Autoren vermuten, dass die MuSK-Stichprobe zu gering zur Darstellung eines signifikanten Unterschiedes gewesen sein könnte. Luong et al. dagegen berichten von einer „exzellenten Übereinstimmung“ von ELISA und CBA zum RIA in der Bestimmung von MuSK-Autoantikörpern aus 237 Proben (Luong et al., 2024). Der ELISA wurde von derselben Firma vertrieben, von der auch das UKT die ELISAs der vorliegenden Arbeit bezieht. Im Vergleich der drei Detektionsvarianten erkannten ELISA und CBA alle Negativkontrollen korrekt ($n = 65$ Kontrollen, die positiv für andere Autoimmunantikörper waren; $n = 70$ gesunde Kontrollen). Die Übereinstimmung der positiven Ergebnisse des RIA zum ELISA betrug 97 %. Es wurden jedoch keine klinischen Daten in die Analyse einbezogen, sodass keine Aussage über die klinische Relevanz der Ergebnisse getroffen werden konnte. Die höchste Sensitivität und Spezifität für die Detektion von MuSK- und AChR-Autoantikörpern kann aktuell mit CBAs erreicht werden,

Einleitung

wobei mit einem live CBA Werte von jeweils bis zu 100 % erreicht werden (Spagni et al., 2023). Beiden Testarten liegt zugrunde, dass Zellen zur Expression von MuSK bzw. AChR auf ihren Oberflächen modifiziert werden, an die mögliche Antikörper im Testserum binden können. Die gebundenen Antikörper werden dann mit einem Detektionsantikörper markiert und somit nachgewiesen. Im Vergleich zum RIA und ELISA liegen die Antigene nicht in gelöster Form, sondern als Oberflächenantigen vor. Dadurch könnten auch Antikörper mit geringer Affinität zu gelöstem Antigen nachgewiesen werden (Leite et al., 2008). Beim live CBA sind die Zellen im Unterschied zum fixed CBA lebendig, sodass Fixierung und Konservierung wegfallen und dadurch Veränderungen an den Antigenen vermieden werden, die die Affinität der zu detektierenden Autoantikörper beeinflussen könnten.

1.8. Therapeutische Konsequenz

Die symptomatische Therapie der MuSK-positiven MG unterscheidet sich nicht von der der AChR-positiven MG und fußt ebenso auf der Gabe von Cholinesterasehemmern, üblicherweise Pyridostigmin. Es sind bei der MuSK-positiven MG davon jedoch häufig höhere Dosen notwendig, mit teils limitierenden cholinergen Nebenwirkungen (insbesondere Hypersalivation, Diarrhoe und Bradykardie) (Evoli et al., 2008). Im Falle unzureichender Symptomkontrolle kann stattdessen der monoklonale chimäre CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt werden, welcher in den Leitlinien aktuell als frühe Therapieoption der generalisierten MG empfohlen wird (Sanders et al., 2016; Wiendl et al., 2022). Diese Empfehlung basiert auf positiven Studienergebnissen der letzten zehn Jahre: In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten RINOMAX-Studie („Rituximab in Patients with New-Onset Generalized Myasthenia Gravis“, RINOMAX) mit 47 Patienten mit neu diagnostizierter generalisierter AChR-positiver MG konnte ein positiver Effekt einer frühen Behandlung mit einer einmaligen Gabe von 500 mg Rituximab gezeigt werden (Piehl et al., 2022). Hinsichtlich der Anwendung bei MuSK-positiven Patienten berichten Tandan et al. (2017) in ihrem systematischen

Review bei 70 % der eingeschlossenen MuSK-positiven Fälle ($n = 57$) über minimale klinische Symptome oder weitere Verbesserungen nach Rituximab gemäß der modifizierten Post-Interventions-Skala der MGFA (Tandan et al., 2017). Der positive Effekt von Rituximab in der Behandlung der MuSK-positiven MG ließ sich auch in einer offenen, nicht placebokontrollierten Studie mit u.a. 6 MuSK-positiven Patienten reproduzieren (Díaz-Manera et al., 2012).

Pathophysiologisch ist die Wirkung von Rituximab bei der MuSK-positiven MG wahrscheinlich auf die überwiegende Produktion der MuSK-Autoantikörper durch kurzlebige Plasmazellen zurückzuführen, die selbst CD20-negativ sind (Herrera et al., 2014; Stathopoulos et al., 2017). Die Vorläufer der kurzlebigen Plasmazellen sind CD20-positiv, die kurzlebigen Plasmazellen selbst aber negativ.

1.9. Therapie der Myasthenia gravis

Die symptomatische Therapie der MG fußt allgemein auf einer symptomatischen Behandlung mit Hemmern der Acetylcholinesterase, ergänzt um Glucocorticoide und ein weiteres Immunsuppressivum, sofern es sich um eine milde/moderate Verlaufsform handelt (vgl. dazu Abschnitt 1.2) (Wiendl et al., 2022). Als Immunsuppressivum ist Azathioprin für die Behandlung der MG in Deutschland zugelassen; Mycophenolat-mofetil nach Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom September 2013 bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung von Azathioprin im Off-Label-Use erstattungsfähig (*Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis*, 2013). Darüber hinaus empfiehlt die 2Sk-Leitlinie Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus als Zweitlinienbehandlung, wobei jedoch keine Zulassung besteht (Wiendl et al., 2022). Eine Übersicht über die medikamentösen Optionen zeigt Abbildung 4. Die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit der im folgenden aufgeführten Medikamente ist gering und ergibt sich überwiegend aus Beobachtungsstudien.

Einleitung

Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert			
		AChR-Ak positiv ^{&}		MuSK-Ak positiv	
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl
	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder • Azathioprin • Mycophenolat-Mofetil^f • Ciclosporin A • Methotrexat 	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder • Azathioprin • Thymektomie^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder • Mycophenolat-Mofetil^f • Ciclosporin A • Methotrexat • Tacrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^a und/oder • Azathioprin
<ul style="list-style-type: none"> • Korrektur-OP 	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere ^g (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
	Krise/krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> • Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^d, Ravulizumab^d) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) • CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) • Thymektomie^b 			
		<ul style="list-style-type: none"> • IVIG^f • Plasmapherese/Immunadsorption • AHST, Bortezomib, Cyclophosphamid^h 			
		<ul style="list-style-type: none"> • CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) • IVIG^f • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) • Plasmapherese/Immunadsorption • AHST, Bortezomib, Cyclophosphamid^h 			
		<ul style="list-style-type: none"> • IVIG^f • Plasmapherese/Immunadsorption • Steroidpulstherapie^g 			

Abbildung 4 Therapieschema der MG (aus (Wiendl et al., 2022) mit Genehmigung der DGN). [&] Seronegative und LRP4-Antikörper-pos. MG werden in der Regel wie die AChR-Ak positive MG behandelt. Kursiv: formal Off-label-Therapie. a) Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollen frühzeitig angewendet werden. b) Altersfenster (i.d.R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i.d.R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymom-Verdacht. c) Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig. d) Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab ist als Add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. e) Efgartigimod ist als add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. f) IVIG sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt. g) cave Steroid-Dip. h) Compassionate Use

Peripher wirkende **Acetylcholinesterasehemmer** führen zu einer reversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase und erhöhen damit die Menge an Acetylcholin im synaptischen Spalt, das an die postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren binden kann (Alhaidar et al., 2022). Der Wirkungseintritt erfolgt nach oraler Einnahme innerhalb etwa 15-30 Minuten und hält 3-4 Stunden an. Nebenwirkungen sind auf übermäßige Aktivierung muskarinerg (u.a. Bauchkrämpfe, Durchfall, Hypersalivation, Bradykardie, AV-Block) und/oder nikotinerg Acetylcholinrezeptoren (Muskelkrämpfe, Faszikulationen)

Einleitung

zurückzuführen und können insbesondere bei der MuSK-positiven MG therapielimitierend sein (Alhaidar et al., 2022; Sathasivam, 2011). Generell ist das Ansprechen auf Acetylcholinesterasehemmer bei der MuSK-positiven MG deutlich geringer als bei der AChR-positiven oder seronegativen MG (29 % Ansprechen vs. 82 % Ansprechen) (Hatanaka et al., 2005).

Für **Corticosteroide** existieren drei randomisierte placebokontrollierte Studien (Benatar et al., 2016; Howard et al., 1976; Lindberg et al., 1998), wobei eine jüngere Studie ausschließlich Patienten mit einer okulären MG einschloss (Benatar et al., 2016). In einem Cochrane Review, das 2011 von Schneider-Gold et al. publiziert wurde, schließen die Autoren aus (Howard et al., 1976; Lindberg et al., 1998) nur Hinweise auf einen Effekt der Corticosteroide im kurzfristigen Intervall, verweisen jedoch auf die insgesamt gute Datenlage zu Beobachtungsstudien (Schneider-Gold et al., 2005). Aus einer Beobachtungsstudie Ende der 1980er Jahre mit 116 Patienten, die Prednison 60-80 mg täglich bis zur klinischen Verbesserung mit anschließender allmählicher Dosisreduktion erhielten und über einen Zeitraum von 8 Monaten bis zu 17 Jahren nachverfolgt wurden, wird ein „zufriedenstellendes“ Ansprechen in bis zu 80 % berichtet, mit einem Beginn der klinischen Verbesserung innerhalb der ersten zwei Wochen. Als „zufriedenstellend“ therapiert galten Patienten, die maximal geringfügige Symptome hatten und gewöhnliche Aktivitäten des täglichen Lebens wieder erledigen konnten, während in der klinischen Untersuchung eine maximal leichte muskuläre Schwäche nachgewiesen werden konnte. Eine initiale Verschlechterung der myasthenen Symptomatik („Kortison-Dip“) trat im Mittel nach etwa fünf Tagen bei weniger als 50 % der Patienten auf; eine krisenhafte Verschlechterung wurde bei weniger als 10 % beobachtet (Pascuzzi et al., 1984).

Das Nebenwirkungsprofil von Corticosteroiden ist bei langfristiger Anwendung, insbesondere oberhalb der sogenannten „Cushingschwelle“, ungünstig. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen arterielle Hypertonie, Osteoporose, Stammfettsucht, Striae distensae und eine diabetogene Stoffwechsellage. Daher spielt die Reduktion der Corticosteroiddosis in der Langzeittherapie eine zentrale

Rolle, die durch den Einsatz sogenannter steroidsparender Medikamente unterstützt wird.

Azathioprin wird bei der MG als steroidsparendes Medikament eingesetzt und im Körper zu 6-Mercaptopurin umgesetzt, welches die Purinnucleotidsynthese blockiert und damit hemmend in den Zellzyklus eingreift. Die Wirkung von Azathioprin bei der MG setzt im Mittel nach etwa sechs Monaten ein und erreicht ihr Maximum innerhalb von bis zu 24 Monaten (Witte et al., 1984). Eine Reduktion der Corticosteroiddosis um > 50 % wird in bis zu 83 % der Fälle erreicht (Witte et al., 1984), während in einer placebokontrollierten doppelblinden Studie mit 34 Patienten ein vollständiges Absetzen nach 3 Jahren Therapie mit Azathioprin in 63 % (vs. 20 % unter Placebo) war (Palace et al., 1998). Als Nebenwirkungen treten überwiegend hämatologische (ca. 18 %, Leukopenie, Thrombopenie), gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) bei ca. 12 % sowie Leberwerterhöhungen in bis zu 23 % der Fälle auf (Dodd et al., 2024; Hohlfeld et al., 1988). Ferner kommt es durch den Einbau von 6-Thioguanin in die DNA zu einer Sensibilisierung für UVA-Strahlung, die durch die vermehrte Bildung von freien Sauerstoffradikalen zu einem erhöhten Risiko für DNA-Schäden führt (O'Donovan et al., 2005). Folglich ist die Odds-Ratio (OR) für das Auftreten eines nichtmelanozytären Hautkrebses bei Patienten, die jemals mit Azathioprin gegen eine MG behandelt wurden, auf 3,3 (95 % CI 1,5-7,3) erhöht und nimmt mit zunehmender Kumulativdosis und Therapiedauer noch weiter zu (Pedersen et al., 2014). Trotz diskrepanter Ergebnisse eines Review, das in fünf Studien über 1650 MG-Patienten unter Azathioprin kein erhöhtes Risiko feststellen konnte (OR 1,09 [0,86-1,38]) (Zhang et al., 2021), werden entsprechend ein konsequenter hoher Sonnenschutz und die Vermeidung von Sonnenexposition empfohlen.

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird im Körper zu Mycophenolsäure (MPA) umgesetzt und hemmt damit kompetitiv die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), welche essenziell für die de-novo-Synthese der Purine ist. Aktivierte Lymphozyten exprimieren überwiegend den IMPDH Isotyp II (Nagai

et al., 1992), der eine fünffach höhere Bindungsaffinität zu MPA aufweist (Carr et al., 1993). Dadurch wirkt MMF hauptsächlich auf aktivierte Lymphozyten. Die Evidenz für die Anwendung des Präparates bei MG ist begrenzt. In einer Phase-III-Studie erhielten 176 Patienten entweder MMF oder Placebo zur Standardbehandlung mit Corticosteroiden und Cholinesterasehemmern. Über den Beobachtungszeitraum von 35 Wochen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich QMG, MG-ADL oder der täglichen Dosis Corticosteroide (Sanders et al., 2008). Auch eine zweite doppelblinde placebokontrollierte Studie mit 80 Patienten zeigte nach 12 Wochen und auch in der anschließenden 24-wöchigen open-label Phase keine statistisch signifikanten Unterschiede in QMG und Corticosteroiddosis (The Muscle Study Group, 2008). Eine folgende retrospektive Analyse von 102 AChR-positiven Patienten zeigte einen Wirkbeginn von MMF nach 6 Monaten (Hehir et al., 2010).

Die genannten Studien zu MMF bei MG berichten von einer guten Verträglichkeit.

Zu den Calcineurininhibitoren, die bei der MG in Deutschland im Off-Label-Use angewendet werden, gehören Ciclosporin A und Tacrolimus. Calcineurin spielt eine wesentliche Rolle in der T-Zellaktivierung, indem es die Aktivierung des Transkriptionsfaktors „nuclear factor of activated T-cells“ (NF-AT) und damit die IL-2-Synthese vermittelt (Tindall et al., 1993).

Ciclosporin A wurde von Anfang der 1990er Jahre von Tindall et al. in einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 39 Patienten positiv für die Anwendung bei MG hinsichtlich der Muskelkraft und der AChR-Autoantikörpertiter getestet. Hinsichtlich eines steroidsparenden Effekts wurde nach sechs Monaten eine Reduktion der Corticosteroiddosis von durchschnittlich 43 % (± 27 %) in der Verumgruppe im Vergleich zu 30 % (± 34 %) in der Placebogruppe beobachtet, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,12$). Der cortisonsparende Effekt nahm bei 18 Patienten, die in einer open-label Phase noch weitere 18 Monate unter Ciclosporin A beobachtet wurden, weiter zu (Tindall et al., 1993). Neben verschiedenen Arzneimittelinteraktionen aufgrund der Metabolisierung über CYP3A4 muss vor allem eine teilweise irreversible Nephrotoxizität bei der Anwendung von Ciclosporin A beachtet werden.

Einleitung

Als weiterer Calcineurininhibitor wird **Tacrolimus** in der Behandlung der MG eingesetzt. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie von Zhou et al. aus dem Jahr 2017 mit 83 Patienten zeigte sich nach 24 Wochen bei 68 % der mit Tacrolimus behandelten Patienten eine klinische Verbesserung von ≥ 4 Punkten im QMG, verglichen mit 45 % unter Placebo. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Ein steroidsparender Effekt konnte in der kurzen Beobachtungszeit trotz einer initial hohen Corticosteroiddosis von etwa 40 mg/Tag nicht nachgewiesen werden (Zhou et al., 2017). Auch Yoshikawa et al. konnten in ihrer 28wöchigen randomisiert, doppelblinden und placebokontrollierten Studie keinen steroidsparenden Effekt unter Tacrolimus verglichen zu Placebo finden (Yoshikawa et al., 2011). Der QMG war in dieser Studie zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich, wobei die Patienten hier bereits zu Studienbeginn geringer betroffen waren, verglichen mit denen der Zhou et al. -Studie (ca. 5 Punkte vs. 14 Punkte). Nichtsdestotrotz legen Fallberichte und retrospektive Analysen einen steroidsparenden Effekt und einen klinischen Benefit der Anwendung von Tacrolimus bei MG nahe, wobei es sich hierbei um überwiegend asiatische Studien handelt (Evoli et al., 2002; Kim et al., 2019; Minami et al., 2011). Tacrolimus ist in Japan zur Behandlung der MG zugelassen und soll bereits kurz nach Beginn oder parallel zu Corticosteroiden gegeben werden (Murai et al., 2023; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2009).

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureantagonist, der eine wesentlich höhere Affinität zur Dihydrofolsäurereduktase hat, als Folsäure selbst und damit reversibel und kompetitiv die Funktion des Enzyms hemmt. Folge ist eine Blockade der Purin- und Thyminsynthese, was zum Zelltod führt. Die Wirksamkeit von Methotrexat in der Behandlung der MG wurde in drei randomisiert kontrollierten Studien untersucht (Di et al., 2022; Heckmann et al., 2011; Pasnoor et al., 2016). Heckmann et al. verglichen bei 24 Patienten mit einer innerhalb der letzten sechs Monate diagnostizierten gMG die Wirkung von MTX (17,5 mg/Woche) mit AZA (2,5 mg/kg Körpergewicht täglich). Nach 24 Monaten zeigte sich ein ähnlicher steroidsparender Effekt, der jedoch unter MTX

Einleitung

bereits nach 10 bis 12 Monaten einsetzte. MG-ADL- und QMG-Werte unterschieden sich nach 24 Monaten nicht zwischen den Gruppen. Die meisten Patienten (80 % in der AZA-Gruppe, 75 % in der MTX-Gruppe) waren bereits mit Corticosteroiden vorbehandelt.(Heckmann et al., 2011). Di et al., die konnten einen ähnlichen Effekt an 40 Patienten mit gMG feststellen (Di et al., 2022). Dagegen stehen die Ergebnisse der Studie von Pasnoor et al., die keinen entsprechenden steroidsparenden Effekt von MTX im Vergleich zu Placebo feststellen konnte. Die Autoren der Studie führen ihr Ergebnis unter anderem auf eine vorbestehend geringere Corticosteroiddosis zu Beginn der Studie zurück (Pasnoor et al., 2016).

Die aktuelle, im Februar 2023 veröffentlichte 2Sk-Leitlinie der DGN empfiehlt die zuvor genannten Medikamente unabhängig vom Antikörperstatus für die gMG. Erst bei zunehmender Krankheitsaktivität erhält der Antikörperstatus große Bedeutung für die leitliniengerechte Behandlung. Durch die in den letzten Jahren neu zugelassenen Komplementinhibitoren Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan sowie die Modulatoren des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) Efgartigimod und Rozanolixizumab ergeben sich aus dem Antikörperstatus unterschiedliche Therapiemöglichkeiten. Diese neuen Optionen sind die – neben Azathioprin und Prednisolon und im Gegensatz zu den darüber hinaus oben genannten Optionen – in Deutschland für die Therapie der generalisierten MG zugelassen. In den Zulassungsstudien zeigten die Komplementinhibitoren bereits nach einer Woche eine Reduktion des MG-ADL und des QMG, wobei sich die maximale Wirkung nach ca. drei bis sechs Monaten einstellt und im Mittel bei einer Verbesserung von etwa 4-8 Punkten im QMG liegt (Howard et al., 2024; Meisel et al., 2023). Die Möglichkeit der Reduktion der Corticosteroiddosis unter C5-Inhibition wird aktuell (November 2024) noch untersucht. Wichtig unter der Therapie mit Komplementinhibitoren ist die Impfung gegen *Neisseria meningitidis*, da der MAC eine zentrale Rolle in der Bekämpfung des bekapselten Bakteriums einnimmt. *Neisseria meningitidis* sind in ca. 10 % der Menschen im Nasen-Rachen-Raum nachweisbar, ohne dass eine Infektion vorliegt (Cartwright et al., 1987).

Einleitung

Die Wirkung von Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan fußt überwiegend auf der Hemmung des Komplementprotein C5, welche die Bindung des MAC verhindert. Patienten unter dieser Therapie haben dadurch ein bis zu 2000fach erhöhtes Risiko einer Infektion mit *Neisseria meningitidis* im Vergleich zur Normalbevölkerung (McNamara et al., 2017). Eine Analyse von 28.000 Patientenjahren unter Eculizumab zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) oder des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) zeigte eine Inzidenzrate von 0,25 Fällen pro 100 Patientenjahre. Dabei waren „fast alle“ erkrankten Patienten gegen *Neisseria meningitidis* geimpft, wenn auch aufgrund regionaler Unterschiede hinsichtlich der Verfügbarkeit möglicherweise nicht vollständig (Socié et al., 2019).

Mit der FcRn-Modulation steht für die Behandlung der gMG seit 2022 eine weitere Substanzklasse zur Verfügung, deren Vertreter Rozanolixizumab auch bei Patienten mit einer MuSK-Autoantikörper positiven MG zugelassen ist (European Medicines Agency, 2024). Die Modulation des FcRn führt zu einem frühzeitigen lysosomalen Abbau aller und damit auch der pathogenen IgG. Efgartigimod wird zyklisch intravenös gegeben, wobei ein Zyklus aus vier Infusionen im wöchentlichen Abstand besteht. Die daraus resultierende Verbesserung des QMG beginnt bereits nach einer Woche, liegt im Mittel bei 4 Punkten nach drei Wochen und hält individuell unterschiedlich lange an. In bis zu 37 % der Fälle ist erst nach mehr als neun Wochen ein neuer Zyklus notwendig (Howard et al., 2023b). Erste Beobachtungen legen zudem einen corticosteroidsparenden Effekt der FcRn-Modulation nahe: In einer retrospektiven Analyse von 231 MG-Patienten, die mindestens sechs Monate lang mit Efgartigimod behandelt wurden und zuvor bereits Glucocorticoide erhielten, erreichten 43 % der Patienten (n = 99) eine Reduktion der täglichen Corticosteroiddosis um ≥ 5 mg. Der Anteil der Patienten mit einer täglichen Dosis von ≤ 5 mg stieg von 7 % auf 26 % (Goyal et al., 2024).

Rozanolixizumab wird ebenso zyklisch, aber als s.c. Infusion verabreicht. Ein Zyklus besteht aus sechs wöchentlichen Infusionen. Der Effekt auf den QMG liegt nach sechs Wochen im Mittel bei -3,5 Punkten (Bril et al., 2023) und hält laut

Fachinformation in der Regel zwischen vier und 13 Wochen an, bevor ein nächster Zyklus notwendig wird (UCB Pharma GmbH, 2024).

Bortezomib wird auf Grundlage eines Fallberichts (Schneider-Gold et al., 2017) sowie aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und *in vitro* Erfahrungen (Gomez et al., 2011) in der deutschen Leitlinie als „Kann“-Empfehlung genannt. Die dazu zitierte unizentrische, nicht-randomisierte, nicht-placebokontrollierte Studie „Therapy of Antibody-mediated Autoimmune Diseases by Bortezomib (TAVAB)“ (Kohler et al., 2019) musste aufgrund zu langsamer Rekrutierung im August 2019 frühzeitig abgebrochen werden und ist bislang (Stand: November 2024) nicht vollständig publiziert. Von sechs Patienten, die die Studie nach zwei Zyklen Bortezomib und einer weiteren Beobachtungszeit von sechs Monaten regulär beendeten, hatten fünf Patienten eine MG. Für diese Patienten wurde ein Benefit auf klinische Parameter berichtet (Meisel, 2021). Die italienische und die britische Leitlinie erwähnen Bortezomib als Therapieoption der MG nicht (Evoli et al., 2019; Sussman et al., 2015).

Als **Eskalationstherapie** der myasthenen Krise stehen in Deutschland intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Plasmapherese/Immunadsorption („plasma exchange“, PE) sowie eine Steroidpulstherapie zur Verfügung. Bei der Anwendung von IVIG handelt es sich um einen Off-Label-Use, der nach Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) verordnungs- und damit erstattungsfähig ist (*Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)*, 2024). Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2012 kam zu dem Schluss, dass basierend auf zwei Studien zwischen IVIG und PE hinsichtlich der Muskelkraft oder des QMG nach zwei Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht (Gajdos et al., 2012). Eine 2022 publizierte prospektive Kohortenstudie von Wang et al., die 40 Patienten mit einer myasthenen Krise bei AChR-positiver MG einschloss, zeigte einen Monat nach Extubation keinen Unterschied hinsichtlich des primären Endpunktes des QMG. Der Aufenthalt auf einer Intensivstation konnte jedoch durch eine Plasmapherese

im Vergleich zu IVIG signifikant reduziert werden (8,92 Tage bzw. 19,46 Tage; $p = 0,013$). In dieser Studie erhielten 12 Patienten eine Plasmapherese und 28 Patienten IVIG (Wang et al., 2022).

Alle genannten Therapieverfahren ermöglichen keine kurative Behandlung der MG, da die antikörperproduzierenden und damit die Erkrankung unterhaltenden B-Zellen nicht vollständig abgetötet werden. Therapeutische Ansätze dazu sind die autologe Stammzelltransplantation, zu deren Wirksamkeit es bislang eine Fallserie (Bryant et al., 2016) und Fallberichte (Sossa Melo et al., 2019; Strober et al., 2009) gibt, sowie die „chimeric antigen receptor (CAR)“-T-Zelltherapie (Granit et al., 2023; Motte et al., 2024) und deren Abwandlung, der MuSK-spezifischen „chimeric autoantibody receptor (CAAR)“-T-Zelltherapie (Payne and Oh, 2023), welche sich jedoch noch in der präklinischen Testung befindet.

2. Zielsetzung und Hypothesen

Die MuSK-positive MG ist eine seltene Erkrankung, sodass die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien zum Erkenntnisgewinn hinsichtlich des klinischen Verlaufs, Verhaltens der MuSK-Autoantikörpertiter und der Wirksamkeit verschiedener Therapeutika erschwert ist. Ferner ist aktuell noch nicht untersucht, ob und wenn ja welchen klinischen Stellenwert MuSK-Autoantikörpertiter haben, die unterhalb des Referenzbereichs für ein positives Testergebnis liegen. Kommen MuSK-Autoantikörper im Rahmen der diagnostischen Einordnung einer belastungsabhängigen Symptomatik weder negativ noch innerhalb des Referenzbereichs für ein positives Ergebnis zurück, kann das sowohl den Arzt als auch den Patienten verunsichern. Um diese Lücken zu schließen, analysiert die vorliegende Arbeit die Ergebnisse der Bestimmung der MuSK-Autoantikörper im neuroimmunologischen Labor des Universitätsklinikums Tübingen zwischen 2013 und 2022. Folgende Hypothesen wurden dazu aufgestellt und sollen durch diese Arbeit überprüft werden:

Einleitung

- (1) Patienten, die leicht erhöhte, aber formal als negativ gewertete MuSK-Autoantikörpertiter haben, leiden häufiger an einer Autoimmunerkrankung als solche, deren Autoantikörpertest negativ ist.
- (2) Unter immunsupprimierender Therapie mit Rituximab kommt es bei der MuSK-positiven MG zu einer Reduktion des MuSK-Autoantikörpertiters, was sich auch in einer klinischen Verbesserung, gemessen anhand des klassischen Besinger Scores, widerspiegelt.
- (3) Der MuSK-Autoantikörpertiter korreliert positiv mit dem klinischen Schweregrad.

Hypothese (2) wurde im Vergleich zur eingereichten Projektskizze abgewandelt. Dort hieß es: „Unter Immunsuppression kommt es bei der MuSK-positiven MG zu einer Reduktion des MuSK-Autoantikörpertiters, was sich ebenso in einer klinischen Verbesserung, gemessen anhand des klassischen Besinger Scores, widerspiegelt“. Nach Bearbeitung der Daten dieser Arbeit lagen für die Beantwortung der Frage nach der Reaktion der MuSK-Autoantikörper auf den Beginn einer allgemeinen Immunsuppression (beispielsweise mit Prednisolon oder Azathioprin) zu wenige Daten vor.

3. Material und Methoden

Der vorliegenden Arbeit liegt das positive Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen zugrunde (Aktenzeichen: 11/2023BO2).

3.1. Datenbank

Im Untersuchungszeitraum von 2013 bis 2022 wurden insgesamt 893 Proben durch das neuroimmunologische Labor am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) untersucht. Zu diesen Proben wurden folgende Parameter mit Hilfe der Software Microsoft Excel tabellarisch aufgelistet: Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Probengewinnung, Einheit (nmol/L bzw. U/mL) und Testverfahren (RIA bzw. ELISA), Beurteilung laut Laborbericht (negativ, positiv) und ob AChR-Autoantikörper jemals positiv getestet worden sind. Die Bestimmung der MuSK-Autoantikörper am UKT erfolgt über das neuroimmunologische Labor aus Serum. Der Test auf MuSK-Autoantikörper wurde zu Beginn des Untersuchungszeitraumes mit einem kommerziell erhältlichen Radioimmunoassay (RIA, DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt, der dann auf einen kommerziell erhältlichen enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA, TECAN, Hamburg, Deutschland) umgestellt wurde. Über das interne Krankenhausinformationssystem wurde zu den einzelnen Proben, die auf MuSK-Autoantikörper getestet wurden, auch der klinische Schweregrad anhand des klassischen Besinger Scores zum Zeitpunkt der Blutentnahme erfasst, sofern dieser verfügbar war. Ferner wurde die Diagnose einer MG vom Diagnosekopf der Arztbriefe übernommen und erhoben, ob zu irgendeinem Zeitpunkt während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine andere Autoimmunerkrankung vorlag. Die Diagnose einer MG wurde auf folgenden Faktoren bzw. einer variablen Kombination derselben basierend gestellt:

- a) Typische Anamnese
- b) Belastungsabhängige Ptose, Doppelbilder und/oder Muskelschwäche

Material und Methoden

- c) Nachweis von AChR- oder MuSK-Autoantikörpern durch RIA oder ELISA
- d) Dekrement in der Frequenzstimulation des N. facialis oder des N. accessorius
- e) Verbesserung der belastungsabhängigen Muskelschwäche unter Pyridostigmin

Die Untersuchung auf das Vorliegen einer neuromuskulären Übertragungsstörung durch ein Single-Fiber EMG wird am UKT nicht durchgeführt. Nach Kontrolle der Datenbank in Form der Excel Tabelle auf Ausschlusskriterien (siehe unten und vgl. Abbildung 5) wurden 749 Proben statistisch analysiert. Dazu wurden die Daten zuvor anonymisiert.

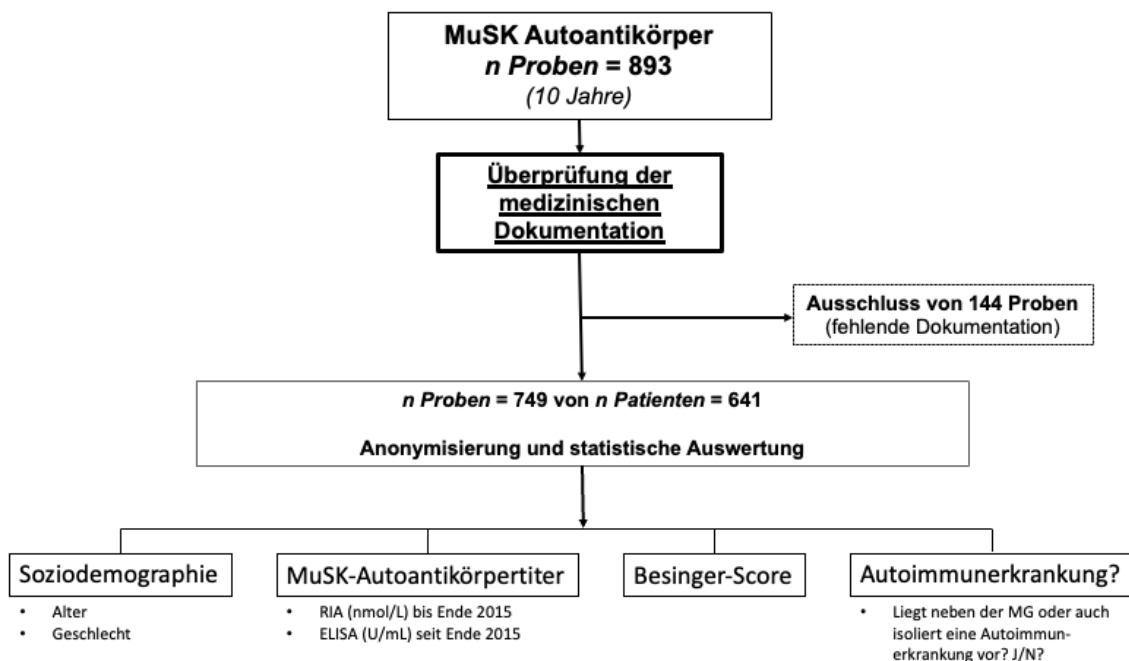


Abbildung 5 Flowchart der Datenerfassung

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle im Untersuchungszeitraum auf das Vorliegen von MuSK-Autoantikörpern hin durch das neuroimmunologische Labor des UKT analysierten Proben. Ausgeschlossen wurden Proben, die von außerhalb des UKT eingesandt wurden und zu denen folglich keine klinischen Begleitdaten vorlagen, sowie solche, die am UKT gewonnen worden waren, aber aufgrund hämolytischer Veränderungen nicht auswertbar waren, doppelt eingesandt wurden oder zu denen keine ausreichende Dokumentation vorlag.

3.3. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit den Softwarepaketen JMP 16.0 und JASP 0.17.1 durchgeführt, die Abbildungen wurden mit Microsoft PowerPoint erstellt. Die Ergebnisse der Proben wurden in drei Gruppen eingeteilt (siehe unten). Die Eingruppierung in „positiv“ erfolgte gemäß den Herstellerangaben der Tests.

Positiv	$\geq 0,4$ nmol/L (RIA) $\geq 0,4$ U/mL (ELISA)
Erhöht	$> 0,0$ nmol/L, aber $< 0,4$ nmol/L (RIA) $> 0,0$ U/mL, aber $< 0,4$ nmol/L (ELISA)
Negativ	$= 0,0$ nmol/L (RIA) $= 0,0$ U/mL (ELISA)

Durch eine deskriptive Statistik wurden die Verteilung der MuSK-Autoantikörpertiter, des Besinger Scores und des Vorliegens anderer Autoimmunerkrankungen (als dichotome Variable) für die oben genannten drei Gruppen („positiv“, „erhöht“ und „negativ“) mit Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Interquartilsbereich (IQR) dargestellt. Anschließend erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test. Waren die Daten normalverteilt, erfolgte der Mittelwertvergleich über den t-Test für unabhängige

Stichproben; im Falle nicht-normalverteilter Variablen kam der Mann-Whitney-U Test zur Anwendung.

3.3.1. Datennormalisierung

Während des Untersuchungszeitraumes wechselte das neuroimmunologische Labor des UKT von einem RIA (Einheit: nmol/L) auf einen ELISA (Einheit: U/mL). Um die unterschiedlichen Einheiten statistisch vergleichbar zu machen, wurden die jeweiligen Absolutwerte der Assays normalisiert: Die Absolutwerte wurden jeweils in Relation zum Maximalwert innerhalb des jeweiligen Testverfahrens (ELISA bzw. RIA) gesetzt (siehe Formel 1) und erhielten dadurch einen Wert zwischen 0 und 1.

$$x_{\text{normalisiert}} = \frac{\text{absoluter Messwert}_{ELISA}}{\text{maximaler Messwert}_{ELISA}}$$

Formel 1: Normalisierung

Um die Hypothese zu beurteilen, dass Patienten mit erhöhten, aber formal negativen MuSK-Autoantikörpern häufiger an einer Autoimmunerkrankung leiden, als solche mit negativem MuSK-Test (Hypothese (1)), wurde die Datenbank nach „erhöht“ und „negativ“ der dann nominalskalierten Variable der MuSK-Autoantikörpergruppe gefiltert und mit der ebenso nominalskalierten Variable hinsichtlich des Vorliegens anderer Autoimmunerkrankungen, außer einer MG, verglichen. Dazu wurde nach Testung auf Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test der Pearson χ^2 -Test angewandt.

3.3.2. Odds-Ratio

Zur Beantwortung der Frage, ob erhöhte, aber formal negative MuSK-Autoantikörpertiter häufiger in Gesellschaft anderer Autoimmunerkrankungen auftreten, wurde die Odds Ratio berechnet. Auf Grundlage einer Vierfeldertafel (vgl. Tabelle 2) wurde die Odds Ratio nach untenstehender Formel 2 berechnet. Der Testwert gibt an, wie hoch die Chance ist, durch den Risikofaktor der erhöhten, aber formal negativen MuSK-Autoantikörper an einer Autoimmunerkrankung zu leiden. Ein Wert >1 weist auf eine erhöhte Chance, ein Wert <1 auf eine reduzierte Chance hin.

Tabelle 2 Vierfeldertafel als Grundlage zur Berechnung der Odds Ratio

	MuSK-Autoantikörper „Erhöht“	MuSK-Autoantikörper „Negativ“
Autoimmunerkrankung „ja“	A	B
Autoimmunerkrankung „nein“	C	D

$$\frac{A \times D}{B \times C} = Odds\ Ratio$$

Formel 2: Odds Ratio

3.4. MuSK-positive MG

Bei Patienten mit einer MuSK-positiven MG erweiterten wir den Beobachtungszeitraum auf alle im digitalen Archiv des UKT vorliegenden Daten zu ambulanten und stationären Behandlungen an der Klinik für Neurologie. Dabei wurden soziodemografische Daten (Alter bei Vorstellung, Geschlecht, etc.), der MuSK-Autoantikörpertiter und der Besinger Score erfasst und in eine Excel-Tabelle eingepflegt. Zur Untersuchung, ob eine Reduktion des MuSK-Autoantikörpertiters mit einer Reduktion des klinischen Schweregrades einhergeht (Hypothese (3)) wurde zunächst dem formal ordinalskalierten Besinger Score ein metrisches Skalenniveau zugewiesen, um anschließend eine lineare Regression durchführen zu können. Die MuSK-Autoantikörpertiter wurden nach zuvor genannter Methode normalisiert. Die lineare Regression wurde dabei sowohl auf Gruppen- als auch auf Individualebene durchgeführt. Ferner wurden MuSK-Autoantikörpertiter und Besinger Score über die Zeit auf Individualebene mittels Microsoft Excel graphisch dargestellt (vgl. Abbildung 8).

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation

Ausgewertet wurden insgesamt 749 Serumproben von 650 Patienten (davon weiblich $n = 358$; 55 %). Die Mehrzahl der untersuchten Proben wurde negativ auf MuSK-Autoantikörper getestet (87 %, $n = 650$). In nur 3 % der Proben ($n = 21$ Proben von 7 Patienten, davon 6 weiblich) konnten MuSK-Autoantikörper oberhalb des testspezifischen Referenzwertes von 0,4 nmol/L bzw. 0,4 U/mL nachgewiesen werden. In 10 % ($n = 78$ Proben von 73 Patienten) ließen sich erhöhte, aber nicht als positiv gewertete MuSK-Autoantikörpertiter nachweisen. Von diesen 73 Patienten wurde 17 Patienten (23 %) klinisch die Diagnose einer MG gestellt. Davon waren sechs Patienten (35 %) AChR-Autoantikörper positiv. Bei einem Patienten mit leicht erhöhtem MuSK-Autoantikörpertiter im ELISA wurde ein Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) diagnostiziert. Von den MuSK-positiven Proben stammte eine Probe von einem Patienten, der nicht an MG erkrankt war. Die Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die hohen Werte für den Besinger Score bei MG-Patienten, die negativ auf MuSK-Autoantikörper getestet wurden, waren auf die AChR-positiven Patienten in dieser Untergruppe zurückzuführen. Der Besinger Score war bei den AChR-positiven MG-Patienten signifikant höher als bei den MG-Patienten, die für beide Antikörper negativ getestet wurden (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,018$).

Ergebnisse

Tabelle 3 Überblick über die Parameter, die bei Patienten mit MG in Abhängigkeit vom Ergebnis des Autoantikörpersuchtests (RIA/ELISA) auf MuSK-Autoantikörper ermittelt wurden. (Stahl et al., 2025)

	Negativ <i>n</i> = 650 (<i>n</i> _{ELISA} = 531; <i>n</i> _{RIA} = 119) Mittelwert, SD / Median, IQR	Erhöht <i>n</i> = 78 Mittelwert, SD / Median, IQR	Positiv <i>n</i> = 21 Mittelwert, SD / Median, IQR	Positiv vs. Erhöht <i>p</i> -Wert (Mann– Whitney <i>U</i> test)
Besinger Score	<i>n</i> = 80 4.6, 4.4 / 3, 5.3	<i>n</i> = 13 3.2, 3.7 / 2, 3.0	<i>n</i> = 16 3.9, 3.1 / 4, 6.1	0.449
Alter bei erster Titerbestimmung	<i>n</i> = 564 55.4, 17.6 / 57, 25.0	<i>n</i> = 70 54.7, 19.0 / 56, 28.0	<i>n</i> = 7 49.0, 13.7 / 52, 10.0	0.246
Alter bei Titerbestimmung	55.6, 17.5 / 57, 25.0	54.6, 18.2 / 56, 23.0	53.4, 12.7 / 54, 13.0	0.456
MuSK-Titer (normalisiert)	/	0.009, 0.026 / 0.0, 0.010	0.530, 0.332 / 0.570, 0.580	< 0.001
MuSK-Titer (RIA, nmol/L)	/	<i>n</i> = 7 0.13, 0.12 / 0.15, 0.19	<i>n</i> = 11 1.29, 0.47 / 1.51, 0.665	< 0.001
MuSK-Titer (ELISA, U/mL)	/	<i>n</i> = 71 0.06, 0.06 / 0.04, 0.08	<i>n</i> = 10 6.01, 5.69 / 4.59, 7.99	< 0.001

Ergebnisse

4.2. Häufigkeit von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit erhöhten, aber formal negativen MuSK-Autoantikörpern

Das Auftreten anderer Autoimmunerkrankungen außer der MG war in der Gruppe der Proben mit erhöhten, aber formal negativen MuSK-Autoantikörpern im Vergleich zur Gruppe der negativen MuSK-Autoantikörper nicht erhöht (OR 0,911 [95% CI: -0,775-0,588, $p = 0,789$]). Die Berechnung der Odds Ratio erfolgte auf Basis einer Vierfeldertafel (vgl. Tabelle 2) und Anwendung der Formel 2.

4.3. MuSK-Autoantikörper und Besinger Score unter Immunsuppression mit Rituximab

Abbildung 8 stellt den Verlauf der MuSK-Autoantikörpertiter und des Besinger Score von 7 Patienten mit einer MuSK-positiven MG grafisch dar. Bei einem Patienten (#4) wurde die Behandlung im Ausland begonnen, bei einem weiteren (#7) während des Beobachtungszeitraums keine Behandlung mit Rituximab begonnen. Einzelheiten zu diesen und den weiteren MuSK-positiven MG-Patienten sind den Einzelfallberichten in Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Zur Überprüfung der These, wonach es unter Rituximab zu einer Reduktion des MuSK-Autoantikörpertiter kommt, was sich ebenso in einer klinischen Verbesserung gemessen anhand des klassischen Besinger Scores widerspiegelt (Hypothese (2)), standen heterogene Daten zur Verfügung.

Die letzte Quantifizierung der MuSK-Autoantikörper vor Erstgabe von Rituximab lag im Mittel 3,2 Monate zurück ($n = 5$; $SD = \pm 6,1$; Range 0-14). Die erste Kontrolle der MuSK-Autoantikörpertiter erfolgte im Mittel 10,8 Monate nach Erstgabe von Rituximab ($n = 5$; $SD = \pm 8,5$; Range 2-25).

Die MuSK-Autoantikörper veränderten sich nach Gabe von Rituximab zwischen -94,2 % und +90,2 %. Betrachtet man das Delta nur bei den Patienten, bei denen unmittelbar oder bis zu einem Monat vor Rituximab und acht bis zehn Monate nach Rituximab MuSK-Autoantikörpertiter bestimmt wurden ($n = 3$), so liegt das Delta bei -3,0 %, -37,6 % und -94,2 %.

Beim Besinger Score sind von vier Patienten Daten zum Zeitpunkt der Erstgabe auswertbar. Im Mittel lag der Besinger Score bei 6,25 Punkten ($SD = \pm 5,62$;

Ergebnisse

Range 0-11). Der Patient mit einem Besinger Score von 0 Punkten vor Beginn mit Rituximab wies auch im Intervall von sechs bis acht Wochen sowie im Intervall von sechs bis zwölf Monaten nach Erstgabe einen Besinger Score von 0 Punkten auf. Zu zwei weiteren Patienten lag im sechs- bis achtwöchigen Intervall ein Vergleichswert für den Besinger Score vor (-2 bzw. -7 Punkte). Für das Intervall von sechs bis zwölf Monaten nach Erstgabe liegen Werte für vier Patienten vor. Hier ergab sich ein Mittelwert von 1,75 Punkten (SD = $\pm 1,71$; Range 0-5). Im Vergleich zum Niveau vor Erstgabe Rituximab betrug die mittlere Veränderung -3,60 Punkte (SD $\pm 4,16$; Range 0-(-9)).

4.4. Klinischer Verlauf der Patienten mit positiven MuSK-Autoantikörpern

Durch Ausweitung des Beobachtungszeitraums ließen sich 7 Patienten (86 % weiblich) mit MuSK-positiver MG identifizieren, deren individueller Verlauf hier aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gesondert dargelegt werden soll. Eine Übersicht gibt Tabelle 4. Den Verlauf der MuSK-Autoantikörper und des Besinger Scores zeigt Abbildung 8.

Patient #1

Bei Erstkontakt mit dem UKT im Jahr 2006 erhielt die damals 54jährige Patientin Pyridostigmin (360 mg/Tag) und Mycophenolat mofetil (MMF, 2 g/Tag). Der Besinger Score betrug 15 Punkte mit bulbopharyngealem Schwerpunkt (Vitalkapazität 1800 mL und Schluckstörung). Neben der MG lag ein Anti-Phospholipidsyndrom vor. Nach einem fünftägigen Cortisonstoß zu je 500 mg Methylprednisolon besserte sich der Besinger Score auf 9 Punkte. In den nächsten Jahren bis 2010 lag der Besinger Score zwischen 4 und 7 Punkten, ohne dass relevante Veränderungen der Medikation erfolgten. Im Januar 2011 kam es aufgrund einer nicht krisenhaften Verschlechterung auf 12 Punkte im Besinger Score zur erstmaligen Gabe von Rituximab. Darunter erreichte sie im ersten Jahr nach Beginn einen Besinger Score von minimal 2 Punkten bei unveränderter symptomatischer Medikation. In den nächsten vier Jahren stellte sich eine klinische Stabilität bei ca. 8 Punkten ein, bevor bei alltagsrelevanter Zunahme der Sprech- und Schluckstörung (Besinger Score 13 Punkte) ein

Ergebnisse

Zyklus intravenöse Immunglobuline verabreicht wurde (0,4 g/kg KG/Tag). Nach anfänglicher klinischer Verbesserung (Besinger Score 8 Punkte) trat nach zwei Monaten eine erneute Verschlechterung auf (Besinger Score 16 Punkte), sodass eine weitere Gabe von 1000 mg Rituximab erfolgte. Diese Maßnahme führte zu einer Verbesserung des Besinger Scores auf minimal 0 Punkte in den nächsten drei Jahren. Im November 2017 kam es spontan zu einer Verschlechterung mit erneuter Zunahme der Sprech- und Schluckstörung (Besinger Score 12 Punkte). Nach einer weiteren Gabe von Rituximab stabilisierte sich die Patientin über vier Jahre klinisch auf einen Besinger Score von 2-3 Punkten.

Patient #2

Bei Erstkontakt mit dem UKT im Jahr 2014 nahm der damals 45jährige Patient keine Medikamente zur Behandlung der MG ein. Der Besinger Score betrug zu diesem Zeitpunkt 3 Punkte und wies einen deutlichen bulbopharyngealen Schwerpunkt auf. Er gab an, dass es drei Jahre zuvor zu einer myasthenen Krise gekommen sei, die mit intravenösen Immunglobulinen behandelt worden war. Dysarthrophonie, Dysphagie und Insuffizienz der Atemmuskulatur hätten nicht gut auf Pyridostigmin, Prednisolon und Azathioprin angesprochen, seien aber auch ohne Therapie zuletzt konstant geblieben. Bereits seit 2010 bestand zudem die Notwendigkeit einer nächtliche Heimbeatmung. Aufgrund dieses untypischen Verlaufes ergänzten wir ein MRT des Schädels und der Wirbelsäule sowie eine Liquordiagnostik, die jeweils unauffällig blieben. Elektrophysiologisch fand sich kein Dekrement, aber pathologische Spontanaktivität im M. orbicularis oculi, M. trapezius sowie paravertebral auf Höhe C7. Myopathische Muster inkl. Spontanaktivität im EMG sind bei MuSK-positiver MG dabei nicht selten (vgl. Abschnitt 1.5.2). Seither erfolgten über einen Zeitraum von acht Jahren halbjährliche Rituximabgaben à 1000 mg, ohne dass der Patient eine darüberhinausgehende symptomatische Medikation einnahm. Seit August 2022 Jahren erhält der Patient halbjährlich 500 mg Rituximab, ebenfalls ohne weitere Medikation. Der Besinger Score lag im letzten Jahr des Beobachtungszeitraum zwischen 6 und 9 Punkten. Eine myasthene Krise trat im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Ergebnisse

Patient #3

Der Erstkontakt mit der damals 52jährigen Patientin erfolgte 2011 während einer stationären psychosomatischen Behandlung. Bei fluktuierenden Beschwerden im Sinne einer Kopfhaltenschwäche, Schluckbeschwerden, Dysarthrie, Trägheit der Zunge und Kraftminderung der Arme, blieben MRT des Schädels, der Halswirbelsäule und der Brustwirbelsäule ohne pathologischen Befund. Auch liquorchemisch ergaben sich keine Hinweise auf ein entzündliches Geschehen. Da die Patientin angab, die Symptomatik trete fluktuierend, jedoch nicht tageszeitabhängig auf, erfolgte eine weitere Diagnostik hinsichtlich einer neuromuskulären Übertragungsstörung. Elektrophysiologisch zeigte sich kein Dekrement, und AChR-Autoantikörper waren negativ. Bei Nachweis von MuSK-Autoantikörpern wurde die Diagnose einer Myasthenia gravis gestellt und eine Therapie mit Pyridostigmin 160 mg/Tag, Prednisolon bis 50 mg/Tag und Azathioprin 50 mg/Tag begonnen. Diese führte zu einer deutlichen Besserung der okulären Symptomatik sowie der Schwäche der Extremitäten- und Nackenmuskulatur, während sich Dysarthrie und Kauschwäche nur geringfügig besserten. Bei im kurzfristigen stationären Verlauf dann zunehmender Dysarthrie wurden über 2 Tage jeweils 25 g IVIG verabreicht, worunter sich die Patientin stabilisierte. Nach zwei Jahren wurde die Therapie (Pyridostigmin retard 2x 180 mg/Tag, Prednisolon 12,5 mg/Tag, Azathioprin 2x 50 mg/Tag) aufgrund von zunehmender Dysarthrophonie, Doppelbildern und Schluckbeschwerden um Rituximab erweitert, worunter sich diese Symptome besserten. Unter folgend halbjährlicher Gabe von Rituximab konnte Azathioprin reduziert und Ende 2014 abgesetzt werden. Prednisolon konnte unter die Cushingschwelle reduziert und 2018 nach insgesamt sieben Jahren Therapie gänzlich abgesetzt werden. Der Besinger Score betrug zu diesem Zeitpunkt 3 Punkte (2 Punkte für Dysphagie, 1 Punkt für Extremitätenschwäche). Unter halbjähriger Gabe von 1000 mg Rituximab bestand zuletzt (Februar 2021) ohne weitere symptomatische Medikation klinische Stabilität. Bei einem Besinger Score von 6 Punkten verneinte die Patientin eine alltagsrelevante Einschränkung.

Ergebnisse

Patient #4

Der Erstkontakt mit der damals 49jährigen Patientin erfolgte im Januar 2018 auf augenärztliche Überweisung aufgrund seit drei Monaten intermittierend auftretender Doppelbilder. In der neurologischen Untersuchung fiel bei einem Besinger Score von 6 Punkten eine belastungsabhängige Schwäche der Extremitätenmuskulatur auf; der Simpson- und ice-on-eyes-Test waren positiv. Vitalkapazität und der Schluckakt zeigten sich dagegen nicht beeinträchtigt. MuSK- und Titin-Autoantikörper im Serum waren nachweisbar. Die für die Patientin vordergründig relevanten Doppelbilder waren unter Pyridostigmin 3x 60 mg/Tag zwar rückläufig, starke cholinerge Nebenwirkungen im Sinne von Durchfällen, Bauchkrämpfen und Übelkeit machten aber eine Umstellung auf 4x 30 mg/Tag notwendig. Die Hinzunahme von 90 mg Pyridostigmin retard wurde gut toleriert. Zudem wurde Prednisolon, beginnend mit 20 mg/Tag. In einer ersten Kontrolle im Februar 2018 unter 40 mg/Tag Prednisolon präsentierte sich die Patientin mit Dyspnoe, einer auf 1000 mL reduzierten Vitalkapazität und konsekutiv auf weniger als 100 m reduzierten Gehstrecke. Auch nach Steigerung des Prednisolon auf 60 mg/Tag und Umstellung von Mestinon® auf Kalymin®, was besser vertragen wurde, verschlechterte sich die Symptomatik zunächst weiter. Unter Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (0,4 g/kg KG über 5 Tage) stabilisierte sich die Patientin und erreichte eine stabile Vitalkapazität von über 2000 mL. Es wurde eine immunsuppressive Behandlung mit Azathioprin begonnen, unter der sich die Patientin innerhalb der nächsten anderthalb Jahre auf einen Besinger Score von 2 Punkten verbesserte. Prednisolon konnte über diesen Zeitraum ausgeschlichen und Pyridostigmin auf 180 mg/Tag (davon 90 mg retard) reduziert werden. Ab 2018 erhielt die Patientin kurzzeitig Fampridin 2x 10 mg/Tag, das sie aufgrund von Magenschmerzen bis zum nächsten ambulanten Kontakt im Sommer 2019 bereits wieder abgesetzt hatte. Nach weiteren anderthalb Jahren beklagte die Patientin Ende 2020 eine unzureichende Wirkung (Besinger Score 4 Punkte, Vitalkapazität 2000 mL) und äußerte Bedenken gegenüber der Fortsetzung von Azathioprin, sodass – trotz bislang subtherapeutisch supprimierter Lymphozytenabsolutwerte – eine Umstellung auf MMF begonnen wurde. Auch unter MMF war für die Patientin

Ergebnisse

keine ausreichende Stabilisierung der myasthenen Symptome zu erreichen (Besinger Score 5 Punkte). Der Beginn einer Therapie mit Rituximab wurde vereinbart, jedoch verließ die Patientin Deutschland und stellte sich erst ein Jahr später, im April 2022, wieder bei uns vor. In der Zwischenzeit sei es unter einer Prednisolontherapie zu einer myasthenen Krise gekommen, die mit fünf Plasmapheresen, gefolgt von einer Gabe Rituximab behandelt worden sei. Rituximab wurde seither fortgesetzt. Bis Oktober 2023 konnte die Einzeldosis Rituximab auf 500 mg alle sechs Monate reduziert werden; die B-Zellen zeigten sich darunter anhaltend und vollständig depletiert. Eine darüberhinausgehende symptomatische Therapie erhält die Patientin seit Beginn der Rituximabbehandlung nicht mehr. MuSK-Autoantikörper waren zuletzt im April 2023 nicht mehr nachweisbar. Die Patientin äußerte sich mit der Behandlung zufrieden, wobei der Besinger Score mit 4 – 6 Punkten mit den Werten vor Beginn der Rituximabbehandlung vergleichbar war.

Patient #5

Bei Erstkontakt Ende 2006 wurde die damals 54jährige Patientin mit dem Cholinesterasehemmer Ambenonium (Mytelase®) 3x 10 mg/Tag behandelt. Azathioprin hatte sie vor anderthalb Jahren aufgrund von Nebenwirkungen (Übelkeit, Gewichtsabnahme) abgesetzt. Der Besinger Score betrug 6 Punkte mit bulbopharyngealem Schwerpunkt (nasale Sprache, Schluckbeschwerden, rasche Ermüdung der Kaumuskulatur). Nebenbefundlich war bei der Patientin bereits eine Osteoporose bekannt, weswegen sie täglich Vitamin D₃ substituierte. Über den Jahreswechsel erlitt sie einen Hörsturz, der mit 250 mg Methylprednisolon i.v. über 5 Tage, gefolgt von einer oralen Cortisonbehandlung zu 50 mg Prednisolon täglich behandelt wurde. Ambenonium wurde auf 40 mg/Tag erhöht, worunter die Patientin jedoch von einschränkender Hypersalivation und Faszikulationen berichtete. Nach Beginn mit Rituximab Ende Januar 2007 und konsekutiver Gabe von drei Dosen zu je 500 mg erreichte die Patientin einen für sie über sieben Jahre zufriedenstellenden klinischen Zustand (Besinger Score um 3 Punkte). Sie setzte die Medikation mit Ambenonium 3x 10 mg/Tag fort, Prednisolon konnte innerhalb von drei Monaten nach Erstgabe von

Ergebnisse

Rituximab ausgeschlichen und abgesetzt werden. Eine weitere Immunsuppression erfolgte nicht. Bei einer Zunahme der Dysarthrophonie und Dysphagie (Besinger Score 6 Punkte) erhielt die Patientin ab November 2014 2x 1000 mg Rituximab im zweiwöchigen Abstand sowie 50 mg Prednisolon täglich, welches nach der zweiten Gabe innerhalb von einer Woche auf eine vorläufige Zieldosis von 5 mg/Tag reduziert werden konnte. Zunächst geplante weitere Rituximabgaben wurden aufgrund der guten Wirkung (Besinger Score 4 Punkte im Januar 2015) nicht gegeben, Prednisolon konnte Mitte 2015 auf 2,5 mg/Tag reduziert werden. In den nächsten vier Jahren wurde die Patientin mit 3x 10 mg/Tag Ambenonium behandelt. Der Besinger Score lag darunter zwischen 0 und 4 Punkten. Bei erneuter Verschlechterung der Dysphagie und Dysarthrophonie im November 2019 (Besinger Score 6 Punkte) erhielt sie nochmals zweimal Rituximab à 1000 mg und 20 mg Prednisolon täglich, wovon sie erneut gut profitierte und die Klinik nach der zweiten Infusion mit einem Besinger Score von 2 Punkten verlassen konnte. Drei Monate später stellte sich die Patientin wegen starker Rückenschmerzen vor, die kurz nach der letzten Infusion begonnen hatten. Bildgebend konnten die Schmerzen auf mehrere Deckplattenimpressionsfrakturen bei bekannter Osteoporose zurückgeführt und konservativ behandelt werden. Zu diesem Zeitpunkt nahm die Patientin 7,5 mg Prednisolon täglich ein; eine Vitamin D₃ Substitution erfolgte bereits seit mindestens 2006. Bei Beschwerdefreiheit schlich die Patientin zuerst Prednisolon und anschließend Ambenonium allmählich aus. Im Sommer 2020 lag der Besinger Score unter 2x 5 mg Ambenonium täglich bei 0 Punkten. Bis Ende 2011 hatte die Patientin auch Ambenonium abgesetzt und berichtete darunter von einer anhaltenden Symptommfreiheit. In der klinischen Untersuchung lag der Besinger Score jedoch bei 4 Punkten, sodass ihr der Wiederbeginn der symptomatischen Therapie mit Ambenonium empfohlen und auch eine erneute Therapie mit Rituximab diskutiert wurden. Es erfolgten jedoch keine weiteren Vorstellungen am UKT.

Ergebnisse

Patient #6

Bei Erstkontakt mit der damals 29jährigen Patientin im Juli 2001 war sie im dritten Trimenon ihrer Erstlingsschwangerschaft, die aufgrund einer Präeklampsie per Sectio caesarea beendet wurde. Die Symptomatik bei Erstmanifestation ist nicht mehr zu rekonstruieren, es kam jedoch wenige Wochen später zu einer myasthenen Krise, die mit intravenösen Immunglobulinen und Immunadsorption behandelt wurde. Im ersten Jahr der Erkrankung erhielt die Patientin ferner 6 Zyklen Cyclophosphamid und wurde mit Prednisolon und Azathioprin behandelt. Unter Azathioprin entwickelte sie ein makulo-papulöses Exanthem, sodass auf Mycophenolat mofetil bis 2000 mg/Tag umgestellt wurde. Aufgrund unzureichender Wirkung vier Monate nach Beginn von Mycophenolat mofetil, wurde das Präparat abgesetzt und die Patientin erhielt 7 Immunadsorptionen und im Anschluss Cyclosporin A. Im Oktober 2002 erhielt sie zudem Rituximab wöchentlich über 4 Wochen (375 mg/m^2 Körperoberfläche). Unter der Behandlung mit Cyclosporin A kam es innerhalb von sechs Jahren nach Erstmanifestation zu einer Stabilisierung mit noch leicht eingeschränkter Kopfhaltfunktion ($< 60 \text{ s}$ im Juni 2006) und leicht eingeschränkter Vitalkapazität (2500 mL im Juni 2006). Für die Patientin limitierend stellten sich zudem rezidivierende Sinusitiden, eine Nierenschädigung, leicht vermehrte Körperbehaarung und ein feiner Tremor dar, sodass im Sommer 2006 auf Mycophenolat mofetil umgestellt wurde. Unter $2 \times 500 \text{ mg}$ Mycophenolat mofetil täglich und 270 mg Pyridostigmin täglich (davon 90 mg retard) war die Patientin zunächst asymptomatisch.

Aufgrund in Kontrollen ansteigender MuSK-Autoantikörper wurden im Februar 2008 bei einem MuSK-Autoantikörpertiter von $0,84 \text{ nmol/L}$ (RIA) 1000 mg Rituximab gegeben. Der MG-ADL-Score betrug zu diesem Zeitpunkt 0 Punkte. Von Anfang 2008 bis Januar 2009 war die Patientin weiterhin asymptomatisch, sodass auch bei undulierenden MuSK-Autoantikörpertitern (vgl. Abbildung 5) keine Änderung der zwischenzeitlich auf $2 \times 90 \text{ mg}$ Pyridostigmin retard täglich umgestellten Medikation erfolgte. Aufgrund einer infektassoziierten Verschlechterung insbesondere des Schluckaktes mit zeitweisem Bedarf einer Ernährung per nasogastraler Sonde wurde Anfang 2010 wieder mit Prednisolon

Ergebnisse

50 mg/Tag begonnen. Unter allmählicher Dosisreduktion kam es zu einer Gewichtszunahme von 12 kg in 12 Monaten, einer Humerusosteonekrose und einer beginnenden Katarakt. Im Februar 2011 wurde daher erneut eine Behandlung mit Rituximab begonnen (Besinger Score 4 Punkte). Innerhalb der nächsten vier Monate erreichte die Patientin darunter eine Remission der Symptomatik und konnte Prednisolon vollständig absetzen. Von April 2012 bis Februar 2019 erhielt die Patientin 1000 mg Rituximab im sechsmonatigen Intervall. Bei Zustand nach Hodgkin Lymphom (ED 1989) und konsekutiv erfolgter Splenektomie sowie aufgrund der Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie wurde die Dosis auf 500 mg pro Gabe reduziert. Bei wiederholtem Auftreten eines neutropenen Fiebers wurde die Dosis auf 250 mg im jährlichen Rhythmus reduziert und um intravenöse Immunglobuline ergänzt. Rituximabgaben erfolgen seither individuell bei Repopulation der CD19/CD20-positiven Lymphozyten.

Patient #7

Zum Zeitpunkt des ersten in unserem digitalen Archiv noch nachvollziehbaren Kontakts im Juli 2006 stellte sich die damals 46jährigen Patientin mit einer generalisierten, belastungsabhängigen Muskelschwäche vor (Besinger Score 7 Punkte). Schluck- und Sprechstörungen wurden verneint, wobei eine oropharyngeale Betonung vorbeschrieben war. Ein positiver MuSK-Autoantikörperstatus war bereits bekannt. Die Patientin wurde zu diesem Zeitpunkt mit Pyridostigmin 180 mg/Tag und Azathioprin 150 mg/Tag behandelt und hatte rezent auf 12 mg Methylprednisolon täglich erhöht. Über die folgenden 12 Jahre zeigte sich die Erkrankung stabil. Es erfolgten zwei ambulante Vorstellungen, wobei Azathioprin aufgrund erhöhter Leberwerte reduziert wurde. Im November 2018, neun Jahre nach der letzten Vorstellung, stellte sich die Patientin mit einer deutlichen klinischen Verschlechterung der generalisierten, belastungsabhängigen Muskelschwäche, neu aufgetreter Schluckstörungen und Atemnot (Besinger Score 12 Punkte) vor. Die MuSK-Autoantikörper waren zu diesem Zeitpunkt negativ. Die Medikation bestand aus Azathioprin 75 mg/Tag, Pyridostigmin 300 mg/Tag und Prednisolon 4 mg/Tag. Prednisolon wurde

Ergebnisse

zunächst auf 10 mg/Tag und allmählich auf 40 mg/Tag erhöht. Unter der veränderten Medikation konnte im kurzfristigen Intervall von sechs Wochen eine Verbesserung auf einen Besinger Score von 10 Punkten erreicht werden. Unter sukzessiver Reduktion der Prednisolondosis auf 4 mg/Tag verbesserte sich die Patientin innerhalb weiterer fünf Monate auf 4 Punkte im Besinger Score. Azathioprin wurde ebenso abgesetzt. Im einjährigen Verlauf berichtete die Patientin trotz Wiederbeginn mit Azathioprin 75 mg/Tag und Erhöhung der Prednisolondosis auf 10 mg/Tag seit Sommer 2020 von einem für sie unbefriedigendem Zustand mit intermittierend auftretender Schluckstörung bei trockenen Speisen und abendlichen Doppelbildern. In der Untersuchung im November 2020 ergab sich ein Besinger Score von 6 Punkten. Nach Erhöhung von Azathioprin auf 125 mg/Tag stabilisierte sich die Patientin im weiteren einjährigen Verlauf auf einen Besinger Score von 4 Punkten. Eine Schluckstörung bei trockenen Speisen trat weiterhin auf. Im Rahmen einer Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) im Dezember 2021 wurde eine kurzzeitige Erhöhung des weitergeführten Prednisolons auf 16 mg/Tag notwendig, konnte aber bis April 2022 wieder auf 12 mg/Tag reduziert werden. Damals zeigten sich die Lymphozyten unter 125 mg Azathioprin täglich nicht supprimiert. Aufgrund eines Besinger Scores von 4 Punkten wurde eine Erhöhung von Azathioprin um 25 mg/Tag empfohlen. Im Verlauf erfolgte aufgrund des Auftretens mehrerer Basaliome ein Wechsel von Azathioprin auf Mycophenolat mofetil, worunter die Patientin mit einem Besinger Score von 5 Punkten in der klinischen Untersuchung weitestgehend stabil blieb. Prednisolon konnte bis Mai 2023 auf 10 mg/Tag reduziert werden. Als alltagsrelevant beklagte die Patientin aber weiterhin ausgeprägte Erschöpfbarkeit und Müdigkeit. Eine Behandlung mit Rituximab wurde thematisiert, in Erwartung einer Zulassung des FcRn-Modulators Rozanolixizumab zum nahen Jahreswechsel 2023/2024 jedoch zurückgestellt.

Ergebnisse

Tabelle 4 Übersicht über MG-Patienten mit MuSK-Autoantikörpern (Stahl et al., 2025)

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
Geschlecht	w	m	w	w	w	w	w
Erstmanifestation	1995	1985	2010	2017	2002	2001	1993
Erkrankungsdauer bei Erstkontakt (in Jahren)	9	28	1	< 1	4	< 1	?
AchR-Status	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Thymektomie	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Weitere Autoimmun- erkrankungen?	Ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Myasthene Krise	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Immunsuppressiva	AZA MMF	AZA PRE D	AZA PRE D	AZA MMF PRE D	AZA PRE D	AZA MMF CSA PRE D	AZA PRE D
Erkrankungsdauer bis Beginn mit Rituximab (in Jahren)	19	28	2	4	5	1	n.a.

AZA = Azathioprin, CSA = Ciclosporin A, MMF = Mycophenolat mofetil, PRED = Prednisolon.

Abbildung 8 zeigt den individuellen Verlauf der MuSK-Autoantikörpertiter sowie des Besinger Scores der o.g. sieben MuSK-positiven MG-Patienten. Der längste Beobachtungszeitraum erstreckt sich dabei auf fast 17 Jahre. Weder auf Gruppenebene ($R^2 = 0,034$, siehe Abbildung 6) noch auf intraindividuelle Ebene ($R^2 = 0,00-0,411$, siehe Abbildung 7) ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Besinger Score und MuSK-Autoantikörpertiter. Um eine lineare Regressionsanalyse durchführen zu können, wurde der formal ordinal skalierten Variable des Besinger Score ein metrisches Skalenniveau zugeteilt.

Ergebnisse

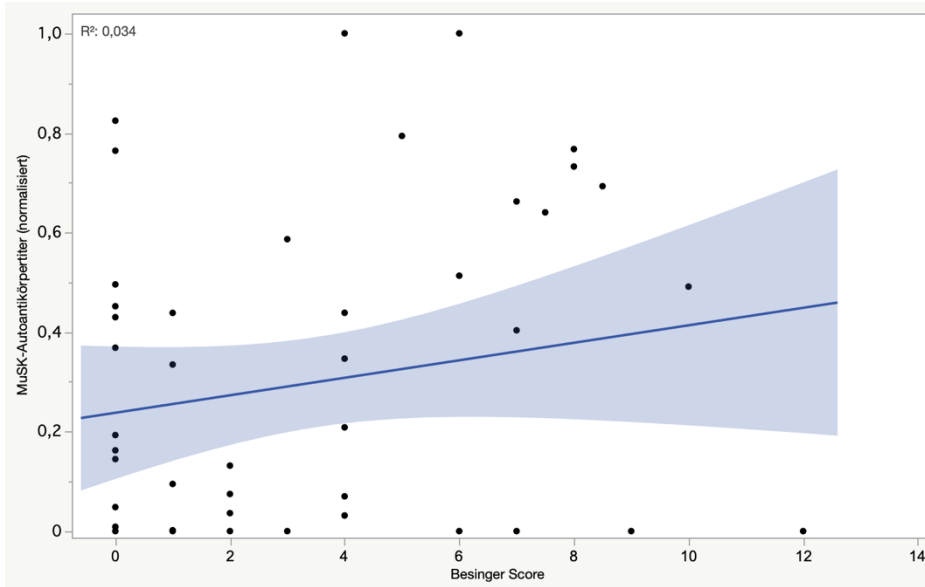


Abbildung 6 Zusammenhang zwischen Besinger Score und MuSK-Autoantikörper bei der MuSK-positiven MG. $R^2 =$ Bestimmtheitsmaß (Stahl et al., 2025)

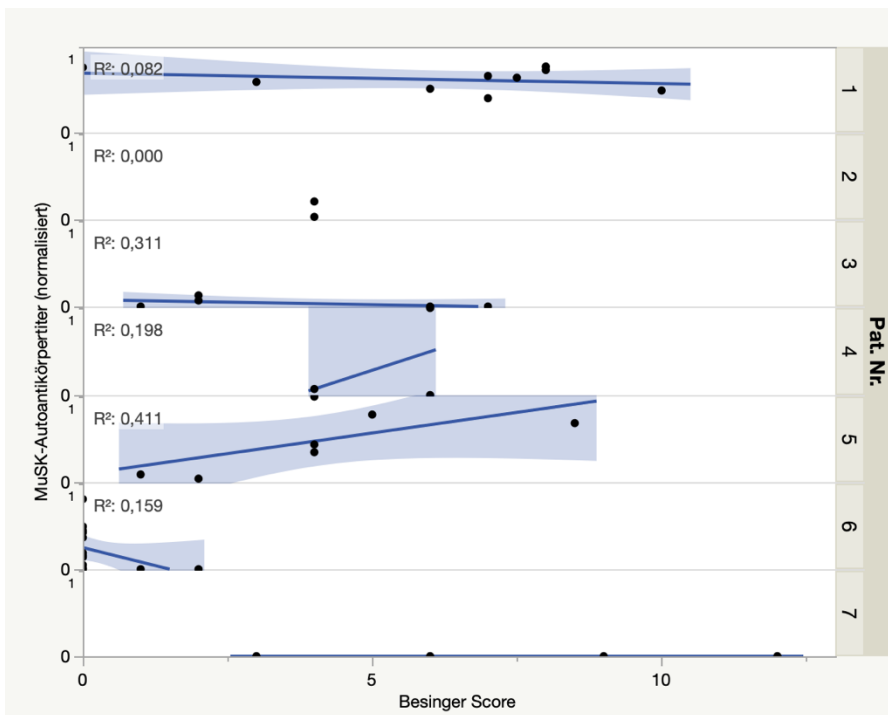


Abbildung 7 Lineare Regressionsanalyse der normalisierten MuSK-Autoantikörpertiter und des Besinger Scores auf intraindividuellerebene. $R^2 =$ Bestimmtheitsmaß

Ergebnisse

Individueller Verlauf MuSK-Autoantikörpertiter & Besinger Score

- = MuSK-Autoantikörpertiter
- = Besinger Score
- = Einzeldosis Rituximab
- = Zeitraum wiederholter Gaben Rituximab

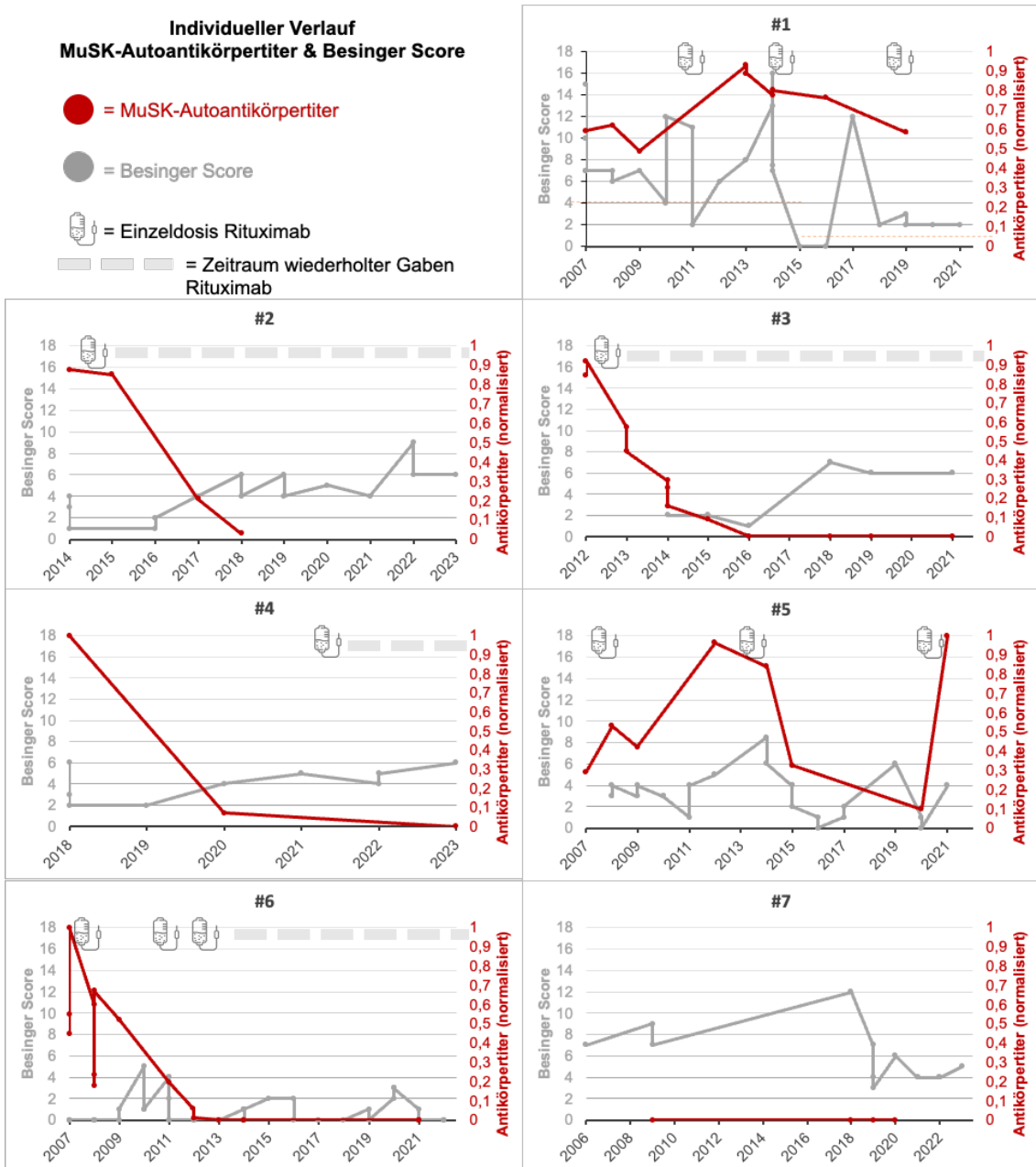


Abbildung 8 Graphische Darstellung von Besinger Score und MuSK-Autoantikörpertiter über die Zeit bei 7 Patienten mit einer MuSK-positiven MG (Stahl et al., 2025)

5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden die Prävalenz und der Verlauf von MuSK-Autoantikörpern, die während der täglichen klinischen Routine in 749 Serumproben von 641 Patienten innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren getestet wurden, untersucht. Zudem wurde die klinische Bedeutung erhöhter, aber formal negativer MuSK-Autoantikörper untersucht - ein klinisches Szenario, für dessen Interpretation es noch keine wissenschaftliche Evidenz gibt.

Im Gegensatz zu anderen Studien konnte die vorliegende Arbeit keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen MuSK-Autoantikörpertitern und dem klinischen Verlauf der MG, gemessen am Besinger Score, feststellen. Auch erhöhte, aber formal negative MuSK-Autoantikörper haben wahrscheinlich keine klinische Bedeutung, da kein Zusammenhang mit MG oder einer anderen Autoimmunerkrankung feststellbar war.

5.1. Positive MuSK-Autoantikörper

Angesichts der hier präsentierten Ergebnisse sind MuSK-Autoantikörper nicht als Biomarker für den klinischen Schweregrad oder die Prognose bei MuSK-positiver MG geeignet. Bartoccioni et al. waren die ersten, die in einer prospektiven Studie mit 83 Proben von 40 MuSK-positiven MG-Patienten, die vor und nach der Therapie entnommen worden waren, eine schwache Korrelation ($r = 0,43$) zwischen MuSK-Autoantikörpertitern und dem klinischen Schweregrad, gemessen als Postinterventionsstatus nach MGFA (MGFA-PIS, vgl. Tabelle 5) nachwiesen (Bartoccioni et al., 2006).

Diskussion

Tabelle 5 Postinterventionsstatus nach MGFA (MGFA-PIS). Übersetzt aus (Myasthenia Gravis Foundation of America, n.d.)

Status	
Vollständig stabile Remission (CSR)	Der Patient weist seit mindestens einem Jahr keine Symptome oder Anzeichen der MG auf und hat in dieser Zeit keine Therapie gegen MG erhalten. Bei einer sorgfältigen Untersuchung durch eine Person, die in der Beurteilung neuromuskulärer Erkrankungen geschult ist, ist keine Muskelschwäche erkennbar. Eine isolierte Schwäche des Lidschlusses wird akzeptiert.
Pharmakologische Remission (PR)	Dieselben Kriterien wie bei der CSR, außer dass der Patient weiterhin irgendeine Form der Therapie für MG erhält. Patienten, die Cholinesterasehemmer einnehmen, sind von dieser Kategorie ausgeschlossen, da ihre Einnahme auf eine muskuläre Schwäche hindeutet.
Minimale Manifestation (MM)	Der Patient weist keine Symptome einer funktionellen Einschränkung durch MG auf, zeigt jedoch bei der Untersuchung einiger Muskeln eine gewisse Schwäche. Diese Klasse erkennt an, dass einige Patienten, die ansonsten der Definition von CSR oder PR entsprechen, eine Schwäche aufweisen, die nur durch eine sorgfältige Untersuchung festgestellt werden kann.
MM-0	Der Patient hat seit mindestens einem Jahr keine Therapie gegen MG erhalten.

Diskussion

MM-1	Der Patient erhält weiterhin eine Form der Immunsuppression, aber keine Cholinesterasehemmer oder andere symptomatische Therapien.
MM-2	Der Patient hat mindestens ein Jahr lang nur niedrig dosierte Cholinesterasehemmer (<120 mg Pyridostigmin/Tag) erhalten.
MM-3	Der Patient hat im vergangenen Jahr Cholinesterasehemmer oder eine andere symptomatische Therapie und eine Form der Immunsuppression erhalten.

Änderung des Status

Verbessert (I)	Eine erhebliche Abnahme der klinischen Manifestationen vor der Behandlung oder eine anhaltende erhebliche Reduzierung der MG-Medikamente gemäß der Definition im Protokoll. In prospektiven Studien sollte dies als eine spezifische Abnahme des QMG-Scores definiert werden.
Unverändert (U)	Keine wesentliche Veränderung zur klinischen Manifestation vor der Behandlung oder Verringerung der MG-Medikation, wie im Protokoll definiert. In prospektiven Studien sollte dies in Form einer maximalen Veränderung des QMG-Scores definiert werden.
Verschlechtert (W)	Eine wesentliche Zunahme der klinischen Symptome im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung oder eine wesentliche Zunahme der

Diskussion

MG-Medikamente, wie im Prüfplan definiert. In prospektiven Studien sollte dies als eine spezifische Erhöhung des QMG-Scores definiert werden.

Exazerbiert (E)	Patienten, die die Kriterien für CSR, PR oder MM erfüllt haben, bei denen sich aber später klinische Befunde entwickelt haben, die über die Kriterien hinausgehen.
Tod durch MG (D of MG)	Patienten, die an MG, an Komplikationen der MG-Therapie oder innerhalb von 30 Tagen nach einer Thymektomie gestorben sind.

Zwei Jahre später analysierten Niks et al. retrospektiv insgesamt 55 Proben von sechs Patienten mit MuSK-positiver MG (Bereich: 7-12 Proben pro Patient), die mindestens drei Jahre lang beobachtet wurden (Mittelwert 4,7 Jahre. Bereich 2,5 – 13,4 Jahre) (Niks et al., 2008). Die Autoren fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Schweregrad, gemessen anhand des Disease Severity Score (DSS, vgl. Tabelle 6), und dem MuSK-Autoantikörpertiter der Subklasse IgG4 auf Gruppenebene. Auf individueller Ebene zeigten fünf der sechs Patienten eine positive Korrelation (β -Koeffizient 0,01 – 0,15), wobei nur bei drei Patienten das Niveau der statistischen Signifikanz erreicht wurde.

Diskussion

Tabelle 6 Disease Severity Score (DSS, reproduziert und übersetzt aus Journal of Neuroimmunology, vol. 195, E.H. Niks, Y. van Leeuwen, M.I. Leite, F.W. Dekker, A.R. Wintzen, P.W. Wirtz, A. Vincent, M.J.D. van Tol, C.M. Jol-van der Zijde, J.J.G.M. Verschuuren, Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1, p. 6, 2008, mit Genehmigung von Elsevier. (Niks et al., 2008))

-
- | | |
|---|---|
| 1 | Vollständige Remission. Keine klinischen Zeichen nach Belastung, keine Beschwerden. Sprache und Schlucken sind normal. |
| 2 | Leichte klinischen Zeichen oder leichte Beschwerden. Keine Behinderung. Der erfahrene Untersucher kann leichte klinische Zeichen bei der Durchführung entsprechender Tests feststellen. Sprache und Schlucken können beeinträchtigt sein, bereiten dem Patienten aber keine Probleme. |
| 3 | Mäßige Behinderung mit einigen alltäglichen Einschränkungen. Deutliche klinische Zeichen nach Belastung. Die Sprache ist schwer zu verstehen. Verschlucken kann vorkommen. |
| 4 | Schwere Behinderung mit deutlichen klinischen Zeichen bereits in Ruhe. Einschränkungen in der häuslichen Versorgung treten auf. Die Sprache ist für Verwandte oder enge Freunde noch verständlich, für andere nicht verständlich. Schluckbeschwerden sind konstant vorhanden, sodass die Ernährung angepasst werden muss. Die Atemfunktion kann eingeschränkt sein. |
| 5 | Unterstützung der Atmung notwendig. |
-

Die vorliegende Arbeit analysierte Daten von MuSK-positiven MG-Patienten über einen deutlich längeren Zeitraum (Mittelwert 142,14 Monate. SD 51,85 Monat. Bereich 63 – 201 Monate), was die klinische Realität der Langzeitbehandlung widerspiegelt. Die lineare Regressionsanalyse sowohl auf Gruppen- als auch auf individueller Ebene ergab jedoch keinen eindeutigen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad und den MuSK-Autoantikörpertitern. Die uneinheitliche Erhebung von Besinger Score und MuSK-Autoantikörpertiter könnte hier eine intraindividuelle Korrelation zwischen

beiden Variablen verschleiert haben. So zeigen beispielsweise bei Patient #5 sieben Zeitpunkte mit Werten für beide Variablen zumindest eine leichte positive Korrelation ($R^2 = 0,411$). In einer Fallserie über drei MuSK-positive MG-Patienten, die über fünf bis zwölf Jahre in sechs bis zwölfmonatigen Intervallen klinisch anhand des QMG beurteilt wurden und bei denen häufig zeitgleich der MuSK-Autoantikörpertiter bestimmt wurde, zeigte sich eine stärkere Korrelation ($R^2 = 0,683$) zwischen Klinik und MuSK-Autoantikörpertiter (Triplett et al., 2019). Die Autoren stellten außerdem fest, dass deutlich ansteigende Antikörpertiter einer klinischen Verschlechterung vorausgingen. Den prognostischen Nutzen des bei Patient #5 zuletzt dramatisch angestiegenen MuSK-Autoantikörpertiter konnte durch diese Arbeit jedoch nicht untersucht werden, da keine weiteren Vorstellungen am UKT erfolgt sind.

Abbildung 8 und die Arbeit von Triplett et al. zeigen ferner, dass Schwankungen der klinischen Scores (Besinger Score bzw. QMG) ohne relevante Veränderungen des MuSK-Autoantikörpertiters auftreten können und damit am ehesten Ausdruck der natürlichen Fluktuation der Erkrankung sind, die auch Umwelteinflüssen zuzuordnen sein könnten. Eine rumänische Arbeitsgruppe zeigte beispielsweise, dass es im Anschluss an größere Temperaturschwankungen häufiger zu stationären Behandlungen von MG-Patienten kommt (Cuciureanu et al., 2019). Auch die diagnostische Verwendung des „ice on eyes“ Tests untermauert eine Temperaturabhängigkeit der Symptomatik. Eine Analyse des New York-Presbyterian EHR („Electronic Health Record“) system u.a. nach der Inzidenz des ICD-9-Codes („international classification of diseases“) 358.01 für eine akute Exazerbation einer MG zeigte einen Anstieg im Sommer (Juli bis August) und einen geringeren auch im Februar (Melamed et al., 2014).

Abbildung 8 zeigt weiters bei den meisten Patienten einen Rückgang der MuSK-Autoantikörpertiter nach Beginn der Behandlung mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab, der in der Regel mit einer Verbesserung des Besinger Scores einhergeht. Aufgrund der heterogenen Datenlage und der geringen Fallzahl ließ sich dieser Trend durch die vorliegende Arbeit statistisch

jedoch nicht belegen. Im Jahr 2012 zeigten Díaz-Manera et al. in ihrer Untersuchung einen ähnlichen Effekt von Rituximab bei der MuSK-positiven MG, nicht jedoch bei der AChR-positiven MG. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in den unterschiedlichen Subtypen der Autoantikörper liegen: AChR-Autoantikörper gehören überwiegend den Untergruppen IgG1 und IgG3 an, die hauptsächlich von langlebigen peripheren Plasmazellen produziert werden. MuSK-Autoantikörper werden überwiegend dem IgG4-Subtyp zugeordnet und von kurzlebigen Plasmazellen produziert. Plasmazellen selbst exprimieren kein CD20, sodass Rituximab nicht direkt auf sie wirkt, ihre Vorläufer dagegen schon. Die durch Rituximab vermittelte B-Zell-Depletion führt somit indirekt zu einer Reduktion der Autoantikörperproduktion. Diese tritt bei der MuSK-positiven MG aufgrund der kürzeren Lebensspanne der MuSK-produzierenden Plasmazellen schneller auf. Diese Wirkung auf MuSK-Autoantikörper wurde von (Blum et al., 2011; Marino et al., 2020) reproduziert. Eine ähnliche Reaktion auf Rituximab wurde bei der Behandlung des Pemphigus vulgaris beobachtet, einer ebenfalls überwiegend IgG4-vermittelten Erkrankung (Joly et al., 2007). Auch wenn Abbildung 8 einen ähnlichen Rückgang der MuSK-Autoantikörper nach Beginn einer Behandlung mit Rituximab zeigt (z. B. bei den Patienten #2 und #3), lässt sich dieser Effekt nicht verallgemeinern. Ein unzureichender oder ausbleibender Effekt auf eine erste Behandlung mit Rituximab könnte beispielsweise auf eine hohe Anzahl zirkulierender CD20-negativer Preplasmazellen zum Zeitpunkt der Infusion zurückzuführen sein, wie Vital et al. (2010) in ihrer Arbeit zu Non-Respondern bei rheumatoider Arthritis zeigen konnten (Vital et al., 2010). Ein zweiter Zyklus Rituximab führte bei den Patienten ihrer Arbeit zu einer B-Zell-Depletion und eine klinische Verbesserung. Dieses Muster konnte auch für die MuSK-positiven MG gezeigt werden (Marino et al., 2020) und in unserer Kohorte bei Patient #1 nachvollziehbar (vgl. Abbildung 8). Marino et al. wiesen zudem nach, dass Titer für Gesamt-IgG und Gesamt-IgG4 nur passager und geringfügig nach Infusion von Rituximab zurückgingen, was die Annahme bekräftigt, dass die MuSK-IgG überwiegend von kurzlebigen Plasmazellen sezerniert werden (Marino et al., 2020). Im Falle trotz eines adäquaten Therapieregimen anhaltend ausbleibender Wirkung kann ein genetischer Polymorphismus, der

beispielsweise für den Fc γ -Rezeptor zytotoxischer Zellen möglich ist, diskutiert werden. Über diesen Rezeptor wird ein Teil der Wirkung von Rituximab auf Lymphome vermittelt, in dem er den Fc-Teil der IgG der IgG-sensibilisierten Zellen bindet und die zytotoxische Wirkung auslöst (Cartron et al., 2002).

5.2. Erhöhte, aber formal negative MuSK-Antikörper

MuSK-Autoantikörper, die zwar laborchemisch nachweisbar sind, aber den Schwellenwert für ein positives Testergebnis nicht überschreiten, können sowohl den Patienten als auch das Behandlungsteam vor Herausforderungen stellen, da es keine Daten über den klinischen Nutzen eines solchen Ergebnisses gibt. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen dazu auf ein leicht erhöhtes MG-Risiko bei erhöhten MuSK-Autoantikörpern schließen, das im klinischen Alltag jedoch kaum relevant sein dürfte (OR 1,405. 95% CI: -0,179-1,088. $p = 0,160$). Hinsichtlich der Assoziation von erhöhten MuSK-Autoantikörpern mit anderen Autoimmunerkrankungen ergab sich kein erhöhtes Risiko aufgrund erhöhter MuSK-Autoantikörper (OR 0,911. 95% CI: -0,775-0,588. $p = 0,789$). Aufgrund der Vorselektion der Stichprobe durch die Bestimmung der MuSK-Autoantikörper ist hier ein Selektions-Bias anzunehmen. In der Literatur ist für MG-Patienten insgesamt ein im Vergleich zu Patienten ohne eine MG ein 6,25-fach erhöhtes Risiko beschrieben, zusätzlich an einer weiteren autoimmunen oder rheumatischen Erkrankung zu leiden (Chang et al., 2019). Die dieser Studie zugrundeliegende Vergleichskohorte wurde alters-, geschlechts- und indizierungsangepasst nach dem Zufallsprinzip aus der taiwanesischen „National Health Insurance Research Database“ ausgewählt. Insgesamt haben bis zu 13 % der MG-Patienten eine andere Autoimmunerkrankung, wobei Morbus Basedow (7 %) und Hashimoto-Thyreoiditis (3 %) die häufigsten sind (Mao et al., 2011).

5.3. Stärken und Schwächen

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Stärken, aber auch einige Einschränkungen im Vergleich zu früheren Veröffentlichungen über MuSK-positive MG. Erstens ist hervorzuheben, dass Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren kontinuierlich auf das Vorhandensein von MuSK-Autoantikörpern hin beobachtet wurden, und der Beobachtungszeitraum für die seltene MuSK-positive MG auf bis zu fast 17 Jahre verlängert werden konnte.

Das retrospektive Design der vorliegenden Arbeit bringt die Ergebnisse zwar näher an die Realität klinisch tätiger Ärzte heran, doch weist sie damit auch einige Einschränkungen auf. Insbesondere konnte durch das Studiendesign nicht sichergestellt werden, dass Besinger Score und Autoantikörpertiter immer gleichzeitig bestimmt wurden. Vor allem vor und nach Beginn einer Behandlung mit Rituximab, aber auch generell im Langzeitverlauf wäre dies wünschenswert gewesen. Die Vergleichbarkeit der präsentierten Daten zur bestehenden wissenschaftlichen Literatur ist aufgrund der uneinheitlichen Dokumentation des klinischen Schweregrades und der unterschiedlichen Methoden zum Nachweis von MuSK-Autoantikörpern innerhalb der wissenschaftlichen Literatur eingeschränkt. Zudem wurde die immunologische Nachweismethode für MuSK-Antikörper während des Beobachtungszeitraums von RIA auf ELISA umgestellt, was eine Normalisierung erforderlich machte, um einen statistischen Vergleich der Daten zu ermöglichen.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung, die chronisch verläuft und mitunter gravierende Einschränkungen des täglichen Lebens für die Betroffenen mit sich bringt. Die meist tageszeitliche Fluktuation und Belastungsabhängigkeit der klinischen Symptome erschweren die Therapiesteuerung, sodass das subjektive Empfinden der Patienten einen großen Stellenwert einnimmt. Mit der Einführung neuer Medikamente, die oft mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden sind, wächst der Bedarf an einem Biomarker weiter, der die Krankheitsaktivität zuverlässig und objektiv widerspiegelt und damit die Therapieplanung erleichtert. Die Annahme, dass die spezifischen Autoantikörper gegen AChR und MuSK einen solchen Biomarker darstellen können, wird weiterhin in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Studie, die für Patienten mit einer MuSK-positiven MG einen Zeitraum von bis zu 17 Jahren abdeckt, lässt sich sowohl auf Gruppen- auch als auch auf individueller Ebene keine klinisch relevante Korrelation zwischen dem Antikörpertiter und der klinischen Symptomatik anhand des Besinger Scores ableiten. Auch die in der klinischen Routine häufig erhöht nachweisbaren, aber formal negativen MuSK-Autoantikörpertiter, die in einem Zeitraum von 10 Jahren bei 78 Proben (entsprechend 10 % der Proben) nachgewiesen werden konnten, sind weder mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine weitere Autoimmunerkrankung noch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer MG assoziiert. Aufgrund der Seltenheit der MG allgemein und insbesondere der Subgruppe der MuSK-positiven MG sind randomisiert kontrollierte Studien schwer umsetzbar. Durch den Aufbau eines nationalen Registers werden seit Anfang 2019 in Deutschland systematisch Daten zur MG erhoben, deren wissenschaftliche Auswertung zukünftig weitere Erkenntnisse zur MG erwarten lässt. Die Bestimmung des Antikörperstatus ist aktuell dennoch essenzieller Bestandteil der Differentialdiagnostik der belastungsabhängigen Muskelschwäche, da sie therapeutische Konsequenzen für die Betroffenen nach sich zieht.

7. Literaturverzeichnis

- AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2001. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 24, 1236–1238. <https://doi.org/10.1002/mus.1139>
- Alhaidar, M.K., Abumurad, S., Soliven, B., Rezanja, K., 2022. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *JCM* 11, 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), 2024.
- Barohn, R.J., McINTIRE, D., Herbelin, L., Wolfe, G.I., Nations, S., Bryan, W.W., 1998. Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score a. *Annals of the New York Academy of Sciences* 841, 769–772. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb11015.x>
- Bartoccioni, E., Scuderi, F., Minicuci, G.M., Marino, M., Ciaraffa, F., Evoli, A., 2006. Anti-MuSK antibodies: Correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 67, 505–507. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000228225.23349.5D>
- Benatar, M., 2006. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 16, 459–467. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.05.006>
- Benatar, M., Mcdermott, M.P., Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Barohn, R.J., Nowak, R.J., Hehir, M., Juel, V., Katzberg, H., Tawil, R., Muscle Study Group (MSG), 2016. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle and Nerve* 53, 363–369. <https://doi.org/10.1002/mus.24769>
- Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis, 2013.
- Besinger, U.A., Toyka, K.V., Fateh-Moghadam, A., Schumm, F., Heininger, K., Birnberger, K.L., Sandel, P., Hömberg, E., Struppler, A., 1980. Die Bedeutung eines quantitativen klinischen Bewertungssystems für die Verlaufsbeurteilung der Myasthenia gravis: Eine prospektive Studie, in: Mertens, H.G., Przuntek, H. (Eds.), *Pathologische Erregbarkeit Des Nervensystems Und Ihre Behandlung, Verhandlungen Der Deutschen Gesellschaft Für Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 568–572. https://doi.org/10.1007/978-3-662-09220-0_87
- Besinger, U.A., Toyka, K.V., Heininger, K., Fateh-Moghadam, A., Schumm, F., Sandel, P., Birnberger, K.L., 1981. LONG-TERM CORRELATION OF CLINICAL COURSE AND ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTIBODY IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS. *Annals of the New York Academy of Sciences* 377, 812–815. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1981.tb33781.x>
- Bischoff, C., Dengler, R. (Eds.), 2018. *EMG · NLG: Elektromyografie* ·

- Elektroneurografie, 4th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
<https://doi.org/10.1055/b-006-149921>
- Blum, S., Gillis, D., Brown, H., Boyle, R., Henderson, R., Heyworth-Smith, D., Hogan, P., Kubler, P., Lander, C., Limberg, N., Pillans, P., Prain, K., Staples, C., Walsh, M., McCombe, P., Wong, R., 2011. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, 659–663.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.220475>
- Boldingh, M.I., Maniaol, A.H., Brunborg, C., Dekker, L., Heldal, A.T., Lipka, A.F., Popperud, T.H., Niks, E.H., Verschuuren, J.J.G.M., Tallaksen, C.M.E., 2015. Geographical Distribution of Myasthenia Gravis in Northern Europe--Results from a Population-Based Study from Two Countries. *Neuroepidemiology* 44, 221–231. <https://doi.org/10.1159/000431036>
- Bril, V., Drużdż, A., Grosskreutz, J., Habib, A.A., Mantegazza, R., Sacconi, S., Utsugisawa, K., Vissing, J., Vu, T., Boehnlein, M., Bozorg, A., Gayfiewa, M., Greve, B., Woltering, F., Kaminski, H.J., MG0003 study team, 2023. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* 22, 383–394.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00077-7)
- Bryant, A., Atkins, H., Pringle, C.E., Allan, D., Anstee, G., Bence-Bruckler, I., Hamelin, L., Hodgins, M., Hopkins, H., Huebsch, L., McDiarmid, S., Sabloff, M., Sheppard, D., Tay, J., Bredeson, C., 2016. Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol* 73, 652.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0113>
- Carr, A.S., Cardwell, C.R., McCarron, P.O., McConville, J., 2010. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 10, 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
- Carr, S.F., Papp, E., Wu, J.C., Natsumeda, Y., 1993. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J Biol Chem* 268, 27286–27290.
- Cartron, G., Dacheux, L., Salles, G., Solal-Celigny, P., Bardos, P., Colombat, P., Watier, H., 2002. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 99, 754–758. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.3.754>
- Cartwright, K.A.V., Stuart, J.M., Jones, D.M., Noah, N.D., 1987. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol. Infect.* 99, 591–601.
<https://doi.org/10.1017/S0950268800066449>
- Chan, K.H., Lachance, D.H., Harper, C.M., Lennon, V.A., 2007. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 36, 651–658. <https://doi.org/10.1002/mus.20854>
- Chang, C.-C., Lin, T.-M., Chang, Y.-S., Chen, W.-S., Sheu, J.-J., Chen, Y.-H., Chen, J.-H., 2019. Thymectomy in patients with myasthenia gravis increases the risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 58, 135–143.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key236>
- Cogan, D.G., 1965. Myasthenia Gravis: A Review of the Disease and a

- Description of Lid Twitch as a Characteristic Sign. *Arch Ophthalmol* 74, 217. <https://doi.org/10.1001/archopht.1965.00970040219016>
- Cole, R.N., Reddel, S.W., Gervásio, O.L., Phillips, W.D., 2008. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 63, 782–789. <https://doi.org/10.1002/ana.21371>
- Cuciureanu, D.I., Croitoru, C.-G., Toma, C., Cuciureanu, T., 2019. EFFECTS OF ENVIRONMENTAL AND WEATHER CONDITIONS ON MYASTHENIA GRAVIS - IN SEARCH OF THE MISSING LINK. *Environ. Eng. Manag. J.* 18, 1145–1152. <https://doi.org/10.30638/eemj.2019.110>
- Dewilde, S., Philips, G., Paci, S., Beauchamp, J., Chirolì, S., Quinn, C., Day, L., Larkin, M., Palace, J., Berrih-Aknin, S., Claeys, K.G., Muppidi, S., Mantegazza, R., Saccà, F., Meisel, A., Bassez, G., Murai, H., Janssen, M., 2023. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open* 13, e066445. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066445>
- Di, L., Shen, F., Wen, X., Lu, Y., Zhu, W., Wang, M., Da, Y., 2022. A Randomized Open-Labeled Trial of Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent for Patients With Generalized Myasthenia Gravis. *Front. Immunol.* 13, 839075. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.839075>
- Díaz-Manera, J., Martínez-Hernández, E., Querol, L., Klooster, R., Rojas-García, R., Suárez-Calvet, X., Muñoz-Blanco, J.L., Mazia, C., Straasheijm, K.R., Gallardo, E., Juárez, C., Verschuuren, J.J., Illa, I., 2012. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 78, 189–193. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182407982>
- Dodd, K.C., Ahmed, R., Ambrose, P., Holt, J.K., Jacob, S., Leite, M.I., Miller, J.A., San, P.P., Spillane, J., Viegas, S., Sussman, J., 2024. Mycophenolate and methotrexate are better tolerated than azathioprine in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 38, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.03.010>
- Drachman, D.B., 1994. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330, 1797–1810. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406233302507>
- European Medicines Agency, 2024. Rystiggo - Rozanolixizumab [WWW Document]. European Medicines Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rystiggo> (accessed 10.27.24).
- Evoli, A., Antonini, G., Antozzi, C., DiMuzio, A., Habetswallner, F., Iani, C., Inghilleri, M., Liguori, R., Mantegazza, R., Massa, R., Pegoraro, E., Ricciardi, R., Rodolico, C., 2019. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurol Sci* 40, 1111–1124. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03746-1>
- Evoli, A., Bianchi, M.R., Riso, R., Minicuci, G.M., Batocchi, A.P., Servidei, S., Scuderi, F., Bartoccioni, E., 2008. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 76–83. <https://doi.org/10.1196/annals.1405.012>
- Evoli, A., Di Schino, C., Marsili, F., Punzi, C., 2002. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle and Nerve* 25, 111–114.

- <https://doi.org/10.1002/mus.10018>
- Evoli, A., Lindstrom, J., 2011. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: Another step toward solving mystery? *Neurology* 77, 1783–1784. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182377fa6>
- Gajdos, P., Chevret, S., Toyka, K.V., 2012. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002277.pub4>
- Gautam, M., Noakes, P.G., Moscoso, L., Rupp, F., Scheller, R.H., Merlie, J.P., Sanes, J.R., 1996. Defective Neuromuscular Synaptogenesis in Agrin-Deficient Mutant Mice. *Cell* 85, 525–535. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81253-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81253-2)
- Gilhus, N.E., Verschuuren, J.J., 2015. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 14, 1023–1036. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
- Golnik, K.C., Pena, R., Lee, A.G., Eggenberger, E.R., 1999. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 106, 1282–1286. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)00709-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00709-5)
- Gomez, A.M., Vrolix, K., Martínez-Martínez, P., Molenaar, P.C., Phernambucq, M., Van Der Esch, E., Duimel, H., Verheyen, F., Voll, R.E., Manz, R.A., De Baets, M.H., Losen, M., 2011. Proteasome Inhibition with Bortezomib Depletes Plasma Cells and Autoantibodies in Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. *The Journal of Immunology* 186, 2503–2513. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002539>
- Goyal, N., Qi, C., Stone, J., Gelinas, D., Jefferson, M., Suthagar, T.B., Menon, R.R., Goyal, A., Phillips, G., 2024. Real-world Reduction in Oral Corticosteroid Utilization Following Efgartigimod Initiation in Patients Living with Generalized Myasthenia Gravis (S38.002). *Neurology* 102, 5516. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000205871>
- Granit, V., Benatar, M., Kurtoglu, M., Miljković, M.D., Chahin, N., Sahagian, G., Feinberg, M.H., Slansky, A., Vu, T., Jewell, C.M., Singer, M.S., Kalayoglu, M.V., Howard, J.F., Mozaffar, T., Granit, V., Benatar, M., Mozaffar, T., Chahin, N., Howard, J.F., Slansky, A.D., Feinberg, M.H., Sahagian, G., Vu, T., Pereira, D., Steele, J., Paredes, M.E., Benjamin, C., Komanduri, K., Habib, A.A., Fong, J.K., De La Cruz, L., Dimitrova, D., Chopra, M., Holley, K., DeMaria, G., Tenorio, A., Requena, N., Brooks, B.M., Suresh, N., Farias, J., Miljković, M.D., Kurtoglu, M., Ngo Casi, M., Chowdhury, A., Kamboh, H., Stewart, C.A., Tosun, M., Shan, Y., Daniel, S., Duvernay, M.T., Kireeva, M., English, E., Jewell, C.M., Singer, M.S., Kalayoglu, M.V., 2023. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *The Lancet Neurology* 22, 578–590. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00194-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00194-1)
- Hatanaka, Y., Hemmi, S., Morgan, M.B., Scheufele, M.L., Claussen, G.C., Wolfe, G.I., Oh, S.J., 2005. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology* 65, 1508–1509. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183145.91579.74>
- Heckmann, J.M., Rawoot, A., Bateman, K., Renison, R., Badri, M., 2011. A

- single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 11, 97. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-97>
- Hehir, M.K., Burns, T.M., Alpers, J., Conaway, M.R., Sawa, M., Sanders, D.B., 2010. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: Outcomes in 102 patients. *Muscle and Nerve* 41, 593–598. <https://doi.org/10.1002/mus.21640>
- Herrera, D., Rojas, O.L., Duarte-Rey, C., Mantilla, R.D., Ángel, J., Franco, M.A., 2014. Simultaneous Assessment of Rotavirus-Specific Memory B Cells and Serological Memory after B Cell Depletion Therapy with Rituximab. *PLoS ONE* 9, e97087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097087>
- Hoch, W., Mcconville, J., Helms, S., Newsom-Davis, J., Melms, A., Vincent, A., 2001. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine* 7, 365–368. <https://doi.org/10.1038/85520>
- Hohlfeld, R., Michels, M., Heininger, K., Besinger, U., Toyka, K.V., 1988. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 38, 258–258. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.2.258>
- Howard, F.M., Duane, D.D., Lambert, E.H., Daube, J.R., 1976. Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann N Y Acad Sci* 274, 596–607. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1976.tb47718.x>
- Howard, J.F., Bresch, S., Farmakidis, C., Freimer, M., Genge, A., Hewamadduma, C., Hinton, J., Hussain, Y., Juntas-Morales, R., Kaminski, H.J., Maniaol, A., Mantegazza, R., Masuda, M., Nowak, R.J., Sivakumar, K., Śmiłowski, M., Utsugisawa, K., Vu, T., Weiss, M.D., Zajda, M., Bloemers, J., Boroojerdi, B., Brock, M., de la Borderie, G., Duda, P.W., Vanderkelen, M., Leite, M.I., RAISE-XT Study Team*, 2024. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 17, 17562864241243186. <https://doi.org/10.1177/17562864241243186>
- Howard, J.F., Bresch, S., Genge, A., Hewamadduma, C., Hinton, J., Hussain, Y., Juntas-Morales, R., Kaminski, H.J., Maniaol, A., Mantegazza, R., Masuda, M., Sivakumar, K., Śmiłowski, M., Utsugisawa, K., Vu, T., Weiss, M.D., Zajda, M., Boroojerdi, B., Brock, M., de la Borderie, G., Duda, P.W., Lowcock, R., Vanderkelen, M., Leite, M.I., RAISE Study Team, 2023a. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 22, 395–406. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7)
- Howard, J.F., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., De Bleecker, J.L., Murai, H., Meisel, A., Beydoun, S.R., Pasnoor, M., Guglietta, A., Van Hoorick, B., Steeland, S., T'joen, C., Utsugisawa, K., Verschuuren, J., Mantegazza, R., ADAPT+ Study Group, 2023b. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis.

- Front Neurol 14, 1284444. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1284444>
- Huijbers, M.G., Zhang, W., Klooster, R., Niks, E.H., Friese, M.B., Straasheijm, K.R., Thijssen, P.E., Vrolijk, H., Plomp, J.J., Vogels, P., Losen, M., Van der Maarel, S.M., Burden, S.J., Verschuuren, J.J., 2013. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 20783–20788. <https://doi.org/10.1073/pnas.1313944110>
- IBL International GmbH (Ed.), 2023. Arbeitsanleitung MuSK-Ab ELISA.
- Jing, F., Cui, F., Chen, Z., Yang, F., Ling, L., Huang, X., 2015. Clinical and Electrophysiological Markers in Myasthenia Gravis Patients. *Eur Neurol* 74, 22–27. <https://doi.org/10.1159/000431284>
- Joly, P., Mouquet, H., Roujeau, J.-C., D'Incan, M., Gilbert, D., Jacquot, S., Gougeon, M.-L., Bedane, C., Muller, R., Dreno, B., Doutre, M.-S., Delaporte, E., Pauwels, C., Franck, N., Caux, F., Picard, C., Tancrede-Bohin, E., Bernard, P., Tron, F., Hertl, M., Musette, P., 2007. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 357, 545–552. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067752>
- Kim, Y., Shin, H.Y., Kim, S.M., 2019. Long-Term Safety and Efficacy of Tacrolimus in Myasthenia Gravis. *Yonsei Med J* 60, 633. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.7.633>
- Klooster, R., Plomp, J.J., Huijbers, M.G., Niks, E.H., Straasheijm, K.R., Detmers, F.J., Hermans, P.W., Sleijpen, K., Verrips, A., Losen, M., Martinez-Martinez, P., De Baets, M.H., Van Der Maarel, S.M., Verschuuren, J.J., 2012. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain* 135, 1081–1101. <https://doi.org/10.1093/brain/aws025>
- Kohler, S., Märtsch, S., Grittner, U., Alexander, T., Hiepe, F., Meisel, A., 2019. Bortezomib in antibody-mediated autoimmune diseases (TAVAB): study protocol for a unicentric, non-randomised, non-placebo controlled trial. *BMJ Open* 9, e024523. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024523>
- Kubis, K.C., Danesh-Meyer, H.V., Savino, P.J., Sergott, R.C., 2000. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology* 107, 1995–1998. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00458-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00458-9)
- Leite, M.I., Jacob, S., Viegas, S., Cossins, J., Clover, L., Morgan, B.P., Beeson, D., Willcox, N., Vincent, A., 2008. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis†. *Brain* 131, 1940–1952. <https://doi.org/10.1093/brain/awn092>
- Li, Z., Zhang, C., Chang, T., Zhang, X., Yang, H., Gao, F., Feng, J., Liu, H., Chen, S., Wang, L., Yang, C., Li, H., Pan, Y., Palace, J., Shi, F.-D., Shi, F.-D., Li, Z., Zhang, C., Yang, C., Li, H., Li, M., Zheng, P., Yao, N., Wu, S., Ding, X., Chang, G., Yang, L., Fan, M., Liu, X., Wang, Q., Chang, Ruan, Zhang, Wang, Tian, Pan, Yang, Gao, F., Lv, J., Feng, J., Liu, H., Chen, S., Wang, L., Kong, X., Wang, Y., Palace, J., 2023. A multicentre, prospective, double-blind study comparing the accuracy of autoantibody diagnostic assays in myasthenia gravis: the SCREAM study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 38, 100846. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100846>

- Lindberg, C., Andersen, O., Lefvert, A.K., 1998. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 97, 370–373. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb05968.x>
- Liu, Y., Wang, W., Li, J., 2011. Evaluation of Serum IgG Subclass Concentrations in Myasthenia Gravis Patients. *International Journal of Neuroscience* 121, 570–574. <https://doi.org/10.3109/00207454.2011.596293>
- Luong, K., Lozier, B.K., Novis, C.L., Smith, T.L., Zuromski, L.M., Peterson, L.K., 2024. Comparison of three methods for the detection of antibodies against muscle-specific kinase. *Journal of Immunological Methods* 526, 113627. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2024.113627>
- Mao, Z.-F., Yang, L.-X., Mo, X.-A., Qin, C., Lai, Y.-R., He, N.-Y., Li, T., Hackett, M.L., 2011. Frequency of Autoimmune Diseases in Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *International Journal of Neuroscience* 121, 121–129. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.539307>
- Marino, M., Basile, U., Spagni, G., Napodano, C., Iorio, R., Gulli, F., Todi, L., Provenzano, C., Bartoccioni, E., Evoli, A., 2020. Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific-But Not Total-IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis. *Front Immunol* 11, 613. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00613>
- Marinos, E., Buzzard, K., Fraser, C.L., Reddel, S., 2018. Evaluating the temperature effects of ice and heat tests on ptosis due to Myasthenia Gravis. *Eye (Lond)* 32, 1387–1391. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0101-8>
- McConville, J., Farrugia, M.E., Beeson, D., Kishore, U., Metcalfe, R., Newsom-Davis, J., Vincent, A., 2004. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 55, 580–584. <https://doi.org/10.1002/ana.20061>
- McNamara, L.A., Topaz, N., Wang, X., Hariri, S., Fox, L., MacNeil, J.R., 2017. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 66, 734–737. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>
- Meisel, A., 2021. Prematurely ended-statement [WWW Document]. URL <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2013-005362-19/1/40278> (accessed 11.25.24).
- Meisel, A., Annane, D., Vu, T., Mantegazza, R., Katsuno, M., Aguzzi, R., Frick, G., Gault, L., Howard, J.F., CHAMPION MG Study Group, 2023. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol* 270, 3862–3875. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11699-x>
- Melamed, R.D., Khiabani, H., Rabadan, R., 2014. Data-driven discovery of seasonally linked diseases from an Electronic Health Records system. *BMC Bioinformatics* 15, S3. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-S6-S3>
- Minami, N., Fujiki, N., Doi, S., Shima, K., Niino, M., Kikuchi, S., Sasaki, H., 2011. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with

- myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences* 300, 59–62.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.033>
- Mongioli, P.C., Elsheikh, B., Lawson, V.H., Kissel, J.T., Arnold, W.D., 2014. Neuromuscular junction disorders mimicking myopathy. *Muscle Nerve* 50, 854–856. <https://doi.org/10.1002/mus.24300>
- Motte, J., Sgodzai, M., Schneider-Gold, C., Steckel, N., Mika, T., Hegelmaier, T., Borie, D., Haghikia, A., Mougiakakos, D., Schroers, R., Gold, R., 2024. Treatment of concomitant myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome with autologous CD19-targeted CAR T cells. *Neuron* 112, 1757-1763.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.04.014>
- Murai, H., Utsugisawa, K., Motomura, M., Imai, T., Uzawa, A., Suzuki, S., 2023. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clinical & Exp Neuroim* 14, 19–27. <https://doi.org/10.1111/cen3.12739>
- Myasthenia Gravis Foundation of America, n.d. MGFA Post-intervention Status (MGFA-PIS) [WWW Document]. URL <https://myasthenia.org/wp-content/uploads/Portals/0/MGFA%20-%20PIS.pdf> (accessed 9.24.24).
- Nagai, M., Natsumeda, Y., Weber, G., 1992. Proliferation-linked regulation of type II IMP dehydrogenase gene in human normal lymphocytes and HL-60 leukemic cells. *Cancer Res* 52, 258–261.
- Niks, E.H., Kuks, J.B.M., Verschuuren, J.J.G.M., 2007. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 417–418.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.102517>
- Niks, E.H., van Leeuwen, Y., Leite, M.I., Dekker, F.W., Wintzen, A.R., Wirtz, P.W., Vincent, A., van Tol, M.J.D., Jol-van der Zijde, C.M., Verschuuren, J.J.G.M., 2008. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *Journal of neuroimmunology* 195, 151–156.
<https://doi.org/10.1016/J.JNEUROIM.2008.01.013>
- O'Donovan, P., Perrett, C.M., Zhang, X., Montaner, B., Xu, Y.-Z., Harwood, C.A., McGregor, J.M., Walker, S.L., Hanaoka, F., Karran, P., 2005. Azathioprine and UVA Light Generate Mutagenic Oxidative DNA Damage. *Science* 309, 1871–1874.
<https://doi.org/10.1126/science.1114233>
- Oger, J., Frykman, H., 2015. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clinica Chimica Acta* 449, 43–48.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.030>
- Oh, S.J., Jeong, D., Lee, I., Alsharabati, M., 2019. Repetitive nerve stimulation test in myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 59, 544–548.
<https://doi.org/10.1002/mus.26390>
- Padua, L., Caliandro, P., Di Iasi, G., Pazzaglia, C., Ciaraffa, F., Evoli, A., 2014. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. *Clin Neurophysiol* 125, 1270–1273. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.005>
- Palace, J., Newsom-Davis, J., Lecky, B., Myasthenia Gravis Study Group, 1998. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 50, 1778–1783.

- <https://doi.org/10.1212/WNL.50.6.1778>
- Pascuzzi, R.M., Coslett, H.B., Johns, T.R., 1984. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 Patients. *Annals of Neurology* 15, 291–298. <https://doi.org/10.1002/ana.410150316>
- Pasnoor, M., He, J., Herbelin, L., Burns, T.M., Nations, S., Bril, V., Wang, A.K., Elsheikh, B.H., Kissel, J.T., Saperstein, D., Shaibani, J.A., Jackson, C., Swenson, A., Howard, J.F., Goyal, N., David, W., Wicklund, M., Pulley, M., Becker, M., Mozaffar, T., Benatar, M., Pascuzzi, R., Simpson, E., Rosenfeld, J., Dimachkie, M.M., Statland, J.M., Barohn, R.J., The Methotrexate in MG Investigators of the Muscle Study Group, The Methotrexate in MG Investigators of the Muscle Study Group, Barohn, R.J., Pasnoor, M., Dimachkie, M.M., McVey, L., Statland, J., Herbelin, L., Miller, J., Nations, S., Gorham, N., McLin, R., Jackson, C., Kittrell, P., Myers, D., Burns, T.M., Keller, K., Joshi, A., Benatar, M., Waltz, A., Elsheikh, B., Kissel, J.T., Bartlett, A., Pineda, C., King, W., Wang, A.K., Mozaffar, T., Martin, V., Minton, B., Rosenfeld, J., Banda, C., Voelz, K., Pascuzzi, R., Guingrich, S., Howard, J.F., Chopra, M., Goyal, N., David, W., O'Connor, O., Swenson, A., Sieren, J., Shaibani, A., Arif, C., Simpson, E., Halton, S., Lay, L., Wicklund, M., Runk, H.M., Saperstein, D., Hank, N., Pulley, M., Smith, L., Bril, V., Nwe, P., Soltani, M., Ng, E., Genge, A., Zaloum, A., Salmon, K., Becker, M., Wang, A.K., Burns, T.M., Barohn, R.J., Pasnoor, M., Herbelin, L., He, J. (Wendy), Latinis, K., Amato, A., Ensrud, E., Goldstein, J., 2016. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 87, 57–64. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002795>
- Payne, A., Oh, S., 2023. MuSK-CAART: A novel precision cellular therapy for muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis: Precision cellular therapy for MuSK myasthenia gravis. *rrnmf* 4. <https://doi.org/10.17161/rrnmf.v4i3.19417>
- Pedersen, E.G., Pottegård, A., Hallas, J., Friis, S., Hansen, K., Jensen, P.E.H., Gaist, D., 2014. Risk of non-melanoma skin cancer in myasthenia patients treated with azathioprine. *Euro J of Neurology* 21, 454–458. <https://doi.org/10.1111/ene.12329>
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Ed.), 2009. *Products Approved in FY 2009: New Drugs*.
- Piehl, F., Eriksson-Dufva, A., Budzianowska, A., Feresiadou, A., Hansson, W., Hietala, M.A., Håkansson, I., Johansson, R., Jons, D., Kmezic, I., Lindberg, C., Lindh, J., Lundin, F., Nygren, I., Punga, A.R., Press, R., Samuelsson, K., Sundström, P., Wickberg, O., Brauner, S., Frisell, T., 2022. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 79, 1105–1112. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2887>
- Punga, A.R., Maddison, P., Heckmann, J.M., Guphill, J.T., Evoli, A., 2022. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 21, 176–188. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00297-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00297-0)
- Rostedt Punga, A., Ahlqvist, K., Bartocioni, E., Scuderi, F., Marino, M., Suomalainen, A., Kalimo, H., Stålberg, E.V., 2006. Neurophysiological

- and mitochondrial abnormalities in MuSK antibody seropositive myasthenia gravis compared to other immunological subtypes. *Clinical Neurophysiology* 117, 1434–1443.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.028>
- RSR Limited (Ed.), 2023. Muscle Specific Tyrosine Kinase (MuSK) Autoantibody RIA Kit - Gebrauchsanweisung.
- Saavedra, J., Femminini, R., Kochen, S., deZarate, J.C., 1979. A cold test for myasthenia gravis. *Neurology* 29, 1075.
<https://doi.org/10.1212/wnl.29.7.1075>
- Sanders, D.B., El-Salem, K., Massey, J.M., McConville, J., Vincent, A., 2003. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 60, 1978–1980. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000065882.63904.53>
- Sanders, D.B., Hart, I.K., Mantegazza, R., Shukla, S.S., Siddiqi, Z.A., De Baets, M.H.V., Melms, A., Nicolle, M.W., Solomons, N., Richman, D.P., 2008. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 71, 400–406.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc>
- Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N., Massey, J.M., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D.P., Verschuuren, J., Narayanaswami, P., 2016. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 87, 419–425.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>
- Sathasivam, S., 2011. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. *TCRM* 313. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S14015>
- Schneider-Gold, C., Gajdos, P., Toyka, K.V., Hohlfeld, R.R., 2005. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002828.pub2>
- Schneider-Gold, C., Reinacher-Schick, A., Ellrichmann, G., Gold, R., 2017. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: first clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord* 10, 339–341.
<https://doi.org/10.1177/1756285617721093>
- Shen, C., Lu, Y., Zhang, B., Figueiredo, D., Bean, J., Jung, J., Wu, H., Barik, A., Yin, D.-M., Xiong, W.-C., Mei, L., 2013. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J. Clin. Invest.* 123, 5190–5202. <https://doi.org/10.1172/JCI66039>
- Slomić, A., Rosenfalck, A., Buchthal, F., 1968. Electrical and mechanical responses of normal and myasthenic muscle. *Brain Research* 10, v–75.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(68\)90227-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(68)90227-8)
- Socié, G., Caby-Tosi, M.-P., Marantz, J.L., Cole, A., Bedrosian, C.L., Gasteyger, C., Mujeebuddin, A., Hillmen, P., Vande Walle, J., Haller, H., 2019. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 185, 297–310. <https://doi.org/10.1111/bjh.15790>
- Sossa Melo, C.L., Peña, A.M., Salazar, L.A., Jiménez, S.I., Gómez, E.D., Chalela, C.M., Ayala-Castillo, M., Peña, I.M., 2019. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory seropositive myasthenia gravis: A case report. *Neuromuscular Disorders*

- 29, 142–145. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.11.008>
- Spagni, G., Gastaldi, M., Businaro, P., Chemkhi, Z., Carrozza, C., Mascagna, G., Falso, S., Scaranzin, S., Franciotta, D., Evoli, A., Damato, V., 2023. Comparison of Fixed and Live Cell-Based Assay for the Detection of AChR and MuSK Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 10, e200038. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200038>
- Stahl, J.-H., Konle, M., Kowarik, M., Dubois, E., Armbruster, M., Kleiser, B., Grimm, A., Martin, P., Marquetand, J., 2025. Prevalence and course of muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) antibodies in myasthenia gravis - A retrospective study. *Journal of the Neurological Sciences* 472, 123449. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123449>
- Stathopoulos, P., Kumar, A., Nowak, R.J., O'Connor, K.C., 2017. Autoantibody-producing plasmablasts after B cell depletion identified in muscle-specific kinase myasthenia gravis. *JCI Insight* 2, e94263. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94263>
- Stergiou, C., Lazaridis, K., Zouvelou, V., Tzartos, J., Mantegazza, R., Antozzi, C., Andreetta, F., Evoli, A., Deymeer, F., Saruhan-Direskeneli, G., Durmus, H., Brenner, T., Vaknin, A., Berrih-Aknin, S., Behin, A., Sharshar, T., De Baets, M., Losen, M., Martinez-Martinez, P., Kleopa, K.A., Zamba-Papanicolaou, E., Kyriakides, T., Kostera-Pruszczyk, A., Szczudlik, P., Szyluk, B., Lavrnic, D., Basta, I., Peric, S., Tallaksen, C., Maniaol, A., Gilhus, N.E., Casasnovas Pons, C., Pitha, J., Jakubikova, M., Hanisch, F., Bogomolovas, J., Labeit, D., Labeit, S., Tzartos, S.J., 2016. Titin antibodies in “seronegative” myasthenia gravis — A new role for an old antigen. *Journal of Neuroimmunology* 292, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.01.018>
- Strober, J., Cowan, M.J., Horn, B.N., 2009. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Refractory Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 66. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.28>
- Sussman, J., Farrugia, M.E., Maddison, P., Hill, M., Leite, M.I., Hilton-Jones, D., 2015. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 15, 199–206. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001126>
- Tandan, R., Hehir, M.K., Waheed, W., Howard, D.B., 2017. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle & nerve* 56, 185–196. <https://doi.org/10.1002/MUS.25597>
- Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, Jaretzki, A., Barohn, R.J., Ernstoff, R.M., Kaminski, H.J., Keeseey, J.C., Penn, A.S., Sanders, D.B., 2000. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 55, 16–23. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.1.16>
- The Muscle Study Group, 2008. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 71, 394–399. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f>
- Tindall, R.S.A., Phillips, J.T., Rollins, J.A., Wells, L., Hall, K., 1993. A Clinical Therapeutic Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 681, 539–551.

- <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937.x>
- Triplet, J.D., Hardy, T.A., Riminton, D.S., Chu, S.Y.K., Reddel, S.W., 2019. Association between musk antibody concentrations and the myasthenia gravis composite score in 3 patients: A marker of relapse? *Muscle and Nerve* 60, 307–311. <https://doi.org/10.1002/mus.26609>
- Tsiamalos, P., Kordas, G., Kokla, A., Poulas, K., Tzartos, S.J., 2009. Epidemiological and immunological profile of muscle-specific kinase myasthenia gravis in Greece. *Eur J Neurol* 16, 925–930. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02624.x>
- Tüzün, E., Christadoss, P., 2013. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews* 12, 904–911. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.003>
- UCB Pharma GmbH (Ed.), 2024. Fachinformation Rystiggo(R) 140 mg/mL Injektionslösung.
- Vincent, A., Newsom-Davis, J., 1985. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 48, 1246–1252. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.12.1246>
- Vital, E.M., Dass, S., Rawstron, A.C., Buch, M.H., Goëb, V., Henshaw, K., Ponchel, F., Emery, P., 2010. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: Predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis & Rheumatism* 62, 1273–1279. <https://doi.org/10.1002/art.27359>
- Wang, Y., Huan, X., Jiao, K., Jiang, Q., Goh, L.-Y., Shi, J., Lv, Z., Xi, J., Song, J., Yan, C., Lin, J., Zhu, W., Zhu, X., Zhou, Z., Xia, R., Luo, S., Zhao, C., 2022. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in AChR subtype myasthenic crisis: A prospective cohort study. *Clinical Immunology* 241, 109058. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109058>
- Wiendl, H., Meisel, A., Marx, A., 2022. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Witte, A.S., Cornblath, D.R., Parry, G.J., Lisak, R.P., Schatz, N.J., 1984. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 15, 602–605. <https://doi.org/10.1002/ana.410150615>
- Wolfe, G.I., Kaminski, H.J., Aban, I.B., Minisman, G., Kuo, H.-C., Marx, A., Ströbel, P., Mazia, C., Oger, J., Cea, J.G., Heckmann, J.M., Evoli, A., Nix, W., Ciafaloni, E., Antonini, G., Witoonpanich, R., King, J.O., Beydoun, S.R., Chalk, C.H., Barboi, A.C., Amato, A.A., Shaibani, A.I., Katirji, B., Lecky, B.R.F., Buckley, C., Vincent, A., Dias-Tosta, E., Yoshikawa, H., Waddington-Cruz, M., Pulley, M.T., Rivner, M.H., Kostera-Pruszczyk, A., Pascuzzi, R.M., Jackson, C.E., Garcia Ramos, G.S., Verschuuren, J.J.G.M., Massey, J.M., Kissel, J.T., Werneck, L.C., Benatar, M., Barohn, R.J., Tandan, R., Mozaffar, T., Conwit, R., Odenkirchen, J., Sonett, J.R., Jaretzki, A., Newsom-Davis, J., Cutter, G.R., MGTX Study Group, 2016. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 375, 511–522. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>
- Yoshikawa, H., Kiuchi, T., Saida, T., Takamori, M., 2011. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis.

Literaturverzeichnis

- Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 82, 970–977.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300148>
- Zhang, Z., Wang, M., Xu, L., Jiang, B., Jin, T., Shi, T., Xu, B., 2021. Cancer occurrence following azathioprine treatment in myasthenia gravis patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 88, 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.03.015>
- Zhou, L., Liu, W., Li, W., Li, H., Zhang, X., Shang, H., Zhang, X., Bu, B., Deng, H., Fang, Q., Li, J., Zhang, H., Song, Z., Ou, C., Yan, C., Liu, T., Zhou, H., Bao, J., Lu, J., Shi, H., Zhao, C., 2017. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Ther Adv Neurol Disord* 10, 315–325.
<https://doi.org/10.1177/1756285617721092>

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die hier vorliegende Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie in Betreuung durch Herrn PD Dr. Justus C. Marquetand durchgeführt. Die Idee dieser Studie entstand durch Herrn PD Dr. Justus C. Marquetand. Das Studienprotokoll der Arbeit wurde von mir gemeinsam mit Herrn PD Dr. Justus C. Marquetand erstellt. Die Datenbank der MuSK-Testungen wurde von Herrn Max Konle im Rahmen seiner Dissertation erstellt und von mir überarbeitet und zur Beantwortung der Thesen der vorliegenden Arbeit erweitert. Die statistische Analyse wurde von mir unter Anleitung durch Herrn PD Dr. Justus C. Marquetand durchgeführt.

Die Veröffentlichung wurde von mir verfasst und von Herrn PD Dr. Justus C. Marquetand sowie den weiteren dort aufgeführten Co-Autorinnen und -autoren korrigiert.

Ich versichere, das vorliegende Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir aufgeführten Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 17.12.2024

9. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Stahl, J.-H., Konle, M., Kowarik, M., Dubois, E., Armbruster, M., Kleiser, B., Grimm, A., Martin, P., Marquetand, J., 2025. Prevalence and course of muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) antibodies in myasthenia gravis - A retrospective study. *Journal of the Neurological Sciences* 472, 123449. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123449>

10. Danksagung

Dank gilt meiner Familie und insbesondere Simone für die tatkräftige und andauernde Unterstützung in der Erstellung dieser Arbeit.