

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. Stephan Zierz)

# **Vorteile erweiterter Diagnostik bei Myasthenia gravis**

**Habilitation**  
zur Erlangung des akademischen Grades  
**Dr. med. habil.**

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Berit Jordan  
geb. am 17.09.1973 in Halle/Saale

Gutachter: Prof. Dr. Ralf Gold  
Prof. Dr. Peter Young

Datum der Vorlesung: 11. April 2017  
Datum der Verteidigung: 18. April 2017

## Referat

Mit einer Prävalenz von 2: 10 000 gehört die autoimmune Form der Myasthenia gravis zu den seltenen Erkrankungen. Mehrheitlich handelt es sich dabei um die klassische in der 3./4. Lebensdekade überwiegend bei Frauen auftretende Form mit Nachweis von Antikörpern gegen den Azetylcholinrezeptor. Diese Patienten profitieren bei einer generalisierten Symptomatik von einer frühzeitigen Thymektomie. Bei ca. 80% der Patienten ist histologisch eine lymphofollikuläre Hyperplasie des Thymusgewebes nachweisbar. Gleichzeitig kann jedoch auch durch antigene Epitope neoplastischer Thymomzellen eine aktive Autoimmunisierung des Körpers als paraneoplastische Form der Myasthenie induziert werden. Gemeinsam ist beiden Pathomechanismen das klinische Bild, häufig assoziierte Autoimmunerkrankungen und die mehrheitlich notwendige Immunsuppression auch nach Entfernung des Thymusgewebes. Zur Detektion thymomverdächtigter mediastinaler Läsionen ist die kombinierte radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik unter Einbezug Somatostatin-Rezeptor bindender Verfahren wertvoll. In der Betreuung von Patienten mit thymomassoziierter Myasthenia gravis müssen nicht nur das potentielle Rezidivrisiko des Tumors und die Neigung zu Zweitmalignomen beachtet, sondern auch weitere paraneoplastische Syndrome erkannt und berücksichtigt werden. Dazu gehören vor allem die Polymyositis als neuromuskuläre Erkrankung, aber auch internistische Komplikationen wie autoimmune Anämien, Panzytopenien und Immungängelsyndrome sowie kardiale Reizleitungsstörungen. Durch die Identifikation weiterer Antikörper und Etablierung sensitiverer Testverfahren können bislang „seronegative“ myasthene Erkrankungen nunmehr pathogenetisch eingeordnet und die Behandlung der Patienten, insbesondere mit Antikörpern gegen den MuSK-Rezeptor-Tyrosinkinase, individuell ausgerichtet werden. Der lineare Trend bildet die Ermüdung bei repetitiver Bewegung proximaler Muskelgruppen ab und ergänzt klinische Untersuchungsmethoden insbesondere bei Patienten mit stabiler Myasthenia gravis. Erstmals gelang auch die Objektivierung kognitiver Ermüdung, wenngleich kausal schlafbezogene Atmungsstörungen derzeit nur vermutet werden können.

Jordan, Berit: Vorteile erweiterter Diagnostik bei Myasthenia gravis. Halle (Saale), Univ., Med. Fak. Habil, 82 Seiten, 2016

## Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6 Minuten Gehstest
AChR	Azetylcholin-Rezeptor
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADS-K	Allgemeine Depressionsskala, Kurzversion
AK	Antikörper
Bq, MBq	Bequerel, Megabequerel
CASPR 2	Contactin associated protein 2
CBA	Cell based assays
CD	Cluster of differentiation
cDNA	Komplementäre DNS, Desoxyribonukleinsäure
CK	Creatinkinase
COLQ	Verankerungsprotein der Azetylcholinesterase an der synaptischen Basallamina, Collagen Q
CT	Computertomografie
d2-R	d2 Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest
DOTATOC	DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)octreotid, Edotreotid
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EMG	Elektromyographie
FDG	Fluor-18-Desoxyglucose
FoxP3	Forkhead-Box-Protein P3
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function
HLA	Human Leucocyte Antigen
IFN	Interferon
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ITMIG	International thymic malignancy interest group
KM	Kontrastmittel
LFH	Lymphofollikuläre Hyperplasie

LGI	Leucine-rich glioma inactivated protein
LRP4	Low-density lipoprotein receptor-related protein 4
MG	Myasthenia gravis
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MGFS	Myasthenia Gravis Fatigue Scale
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mechanistic (früher mammalian) target of Rapamycin
MuSK	Muskelspezifischer Tyrosinkinase-Rezeptor
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	Paraneoplastische Syndrome
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitäts Index
RIPA	Radioimmunopräzipitations–Assay
RyR	Ryanodin-Rezeptor
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SPECT	Single photon emission computed tomography
SRP	Signal recognition peptide
SSR	Somatostatin-Rezeptor
SUV	Standardized uptake value
TEC	Epitheliale Thymuszellen
TNM	Tumor-Nodus-Metastase Klassifikation
TREG	Regulatorische T-Zellen

## Inhalt

1. Einführung.....	1
1.1. Myasthenia gravis .....	1
1.1.1. Klinik, Diagnostik und Verlauf der Myasthenia gravis .....	1
1.1.2. Assoziierte Immunerkrankungen bei Myasthenia gravis .....	2
1.2. Pathologie des Thymus bei Myasthenia gravis.....	3
1.2.1. Morphologie und Physiologie des gesunden Thymus.....	3
1.2.2. Autoimmune Myasthenia gravis und Thymuspathologie .....	5
1.3. Thymomassoziierte Myasthenia gravis .....	8
1.3.1. Pathophysiologie thymomassoziiertes paraneoplastischer Syndrome.....	8
1.3.2. Klinik der Thymom assoziierten Myasthenia gravis .....	10
1.4. Thymome: Klassifikation, Therapie und Prognose .....	12
1.4.1. WHO Klassifikation der epithelialen mediastinalen Tumore .....	12
1.4.2. Tumorstaging nach Masaoka-Koga und TNM .....	13
1.4.3. Therapie und Prognose der Thymome aus onkologischer Sicht .....	14
1.4.4. Neigung zu Zweitmalignomen .....	15
2. Fragestellung und Zielsetzung .....	16
3. Diagnostische Verfahren und eigene Untersuchungen.....	17
3.1. Kombinierte radiologische und nuklearmedizinische Thymusdiagnostik.....	17
3.1.1. Einführung.....	17
3.1.2. Fragestellung und Methoden .....	21
3.1.3. Ergebnisse .....	22
3.1.4. Zusammenfassung .....	23
3.2. Paraneoplastische Polymyositis und Myasthenia gravis bei Thymomen.....	24
3.2.1. Einführung.....	24
3.2.2. Fragestellung und Methodik.....	27

3.2.3. Ergebnisse .....	28
3.2.4. Zusammenfassung .....	29
3.3. Serologische Subgruppen der Myasthenia gravis.....	30
3.3.1. Klassische Antikörper bei Myasthenia gravis .....	30
3.3.2. Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur .....	30
3.3.3. Nachweis neuer Antikörper bei Myasthenia gravis.....	32
3.4. Erfassung kognitiver Fatigue bei Myasthenia gravis .....	38
3.4.1. Einleitung .....	38
3.4.2. Fragestellung und Methodik.....	39
3.4.3. Ergebnisse .....	41
3.4.4. Zusammenfassung .....	42
3.5. Erfassung motorischer Fatigue bei Myasthenia gravis.....	44
3.5.1. Hintergrund.....	44
3.5.2. Fragestellung und Methodik.....	44
3.5.3. Ergebnisse .....	45
3.5.4. Zusammenfassung .....	47
4. Diskussion .....	48
4.1. Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik bei Thymomen .....	48
4.1.1. Indikationsstellung zur Thymektomie .....	48
4.1.2. Staging und „targeted Therapie“ bei Patienten mit Thymomen.....	49
4.1.3. Entwicklung der Somatostatin-Rezeptor basierten Bildgebung.....	50
4.2. Diagnostik und Therapie paraneoplastischer Syndrome bei Thymomen .....	52
4.2.1. Koinzidenz von Myasthenia gravis und Polymyositis .....	52
4.2.2. Therapeutische Besonderheiten und Nachsorge bei Thymom Patienten ...	55
4.3. Besonderheiten der Therapie serologischer Subgruppen der Myasthenie .....	57
4.3.1. Indikation zur Thymektomie.....	57

4.3.2. Medikamentöse Therapieoptionen.....	57
4.4. Erfassung von Fatigue bei Myasthenia gravis.....	59
4.4.1. Quantifizierung motorischer Ermüdung.....	59
4.4.2. Quantifizierung kognitiver Ermüdung .....	61
5. Zusammenfassung .....	63
6. Literaturverzeichnis .....	65
7. Thesen.....	78
8. Anlagen .....	82

# 1. Einführung

## 1.1. Myasthenia gravis

### 1.1.1. Klinik, Diagnostik und Verlauf der Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis (MG) gilt als immunvermittelte Erkrankung der neuromuskulären Endplatte und tritt mit einer Prävalenz von 200/Million auf (Binks, Vincent et al. 2016). Klinisches Korrelat ist eine belastungsabhängige Ermüdbarkeit und Schwäche der quergestreiften Muskulatur. Bis zu 85% der Patienten weisen initial reine okuläre myasthene Symptome auf (uni- oder bilaterale fluktuierende Ptosis, Diplopie, Schwäche des Musculus orbicularis oculi). Bei ca. 80 % der Patienten tritt in den ersten zwei Erkrankungsjahren eine Generalisierung der Erkrankung (bulbäre Symptome zum Teil mit respiratorischer Beteiligung und Extremitätenschwäche) ein (Oosterhuis 1997).

Pathophysiologisch geht der 1672 erstmals von Thomas Willis erstmals beschriebene Symptomenkomplex (Willis 1683) auf den erst 1974 nachgewiesenen Antikörper (AK) gegen den Azetylcholin-Rezeptor (AChR) zurück (Vincent and Newsom Davis 1980). Dabei handelte es sich um die klassische Form der MG, wenngleich langjährig bei ca. 20% der Patienten mit MG kein Antikörpernachweis gelang und diese Patienten als „seronegativ“ galten. Wenngleich der Thymus insbesondere bei der Frühmanifestation der MG pathophysiologisch bedeutsam ist, kann die spätere Manifestation der Erkrankung durch ein Thymom hervorgerufen werden (Jordan and Zierz 2016). Neurophysiologische Untersuchungen können die neuromuskuläre Transmissionsstörung abbilden und werden primär als repetitive 3Hz Stimulation und nur selten als Einzelfaser EMG (Elektromyographie) angewandt (Jordan and Zierz 2008, Chiou-Tan and Gilchrist 2015).

Im letzten Jahrzehnt haben sich die serologischen Möglichkeiten in der Diagnostik der MG erheblich erweitert (Evoli, Iorio et al. 2016, Sanders, Wolfe et al. 2016). Insbesondere konnten Patienten mit dem 2001 nachgewiesenen Antikörper gegen den muskelspezifischen Tyrosinkinase (MuSK)-Rezeptor (Hoch, McConville et al. 2001) spezifischeren klinischen Phänotypen zugeordnet und gezielter behandelt werden (Hain, Hanisch et al. 2004, Hain, Jordan et al. 2006).



Ca. 25 % der Patienten mit AChR-AK als auch seronegative Patienten remittieren komplett ohne jegliche Medikation; weitere 40% erreichen mindestens das Stadium der pharmakologischen Remission oder einen Zustand nur minimaler Manifestation nach MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America) Kriterien (Jaretzki, Barohn et al. 2000, Baggi, Andretta et al. 2013). Häufig beklagen Patienten eine nicht unerhebliche Belastungsintoleranz, obwohl die individuelle Dynamik der Antikörpertiter und Befunde der klinischen und neurophysiologischen Untersuchungen keine relevante myasthene Beeinträchtigung vermuten lassen. Es muss angenommen werden, dass der Komplex der Ermüdung (Fatigue) über die eigentliche Transmissionsstörung der MG hinausgeht (Kluger, Krupp et al. 2013). Fatigue wurde auch bei anderen immunologisch vermittelten neurologischen Erkrankungen, aber auch bei Dystrophien und Polyneuropathien berichtet (Schillings, Kalkman et al. 2007).

#### 1.1.2. Assoziierte Immunerkrankungen bei Myasthenia gravis

Die Häufigkeit einer zweiten Autoimmunerkrankung bei MG-Patienten beträgt 13-22% (Nacu, Andersen et al. 2015), wobei Patienten mit einer Frühmanifestation einer MG deutlich häufiger betroffen sind. Dabei scheint eine gewisse HLA (Human Leucocyte Antigen) B8-DR3 Prädisposition für die erhöhte Assoziation von MG Patienten mit Myositiden, systemischem Lupus erythematoses und Morbus Addison verantwortlich zu sein (Fang, Sveinsson et al. 2015), aber auch Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes Typ 1 und Morbus Sjögren werden beschrieben (Nacu, Andersen et al. 2015). Auch eine Assoziation mit Aquaporin-Antikörper positiver Neuromyelitis optica (Jordan, Eger et al. 2008) trat bei 16 vorwiegend weiblichen Patienten auf und folgte meist der MG trotz Thymektomie (Leite, Coutinho et al. 2012). Tabelle 1 gibt einen Überblick über begleitende Immunerkrankungen bei Patienten mit AChR-AK unter Einschluss der Thymompatienten sowie der Patienten mit MuSK-AK.

Tabelle 1. Häufigkeit assoziierter Immunerkrankungen bei Myasthenia gravis

	Häufigkeit der Erkrankung (%) bei Myasthenia gravis mit Antikörpern gegen		
	AChR		MuSK <sup>5</sup>
	Einschließlich thymomassoziierter MG <sup>1,4</sup>	Ohne thymomassozierte MG <sup>2,3</sup>	
Myasthenia gravis	100	100	100
Alopecia areata	0,5-12	0	
Isoliert aplastische Anämie ("pure red cell anemia")	0,5-5	0	-
Neuromyotonie	2-3	0,6	-
Immundefizienz	1	-	-
Limbische Enzephalitis	<1	-	-
Thyreoditis (Graves disease, M. Hashimoto)	2,5	6-10	3,6
SLE	1	1-8	1,2
Rheumatoide Arthritis	-	1-4	3
Addison disease	-	0	-
Neuromyelitis optica <sup>6</sup>	-	0,6-1	0
Diabetes mell. Typ 1	-	1,2	-
Perniziöse Anämie	-	2	-
Morbus Sjögren	-	-	1,2

Legende: AChR Azetylcholinrezeptor, MuSK Muskelspezifischer Tyrosinkinase Rezeptor, PNS paraneoplastisches Syndrom

<sup>1</sup>Evoli 2002 (N=207) <sup>4</sup>Suzuki 2013, <sup>2</sup>Nacu 2015, <sup>3</sup>Klein 2013 (N=323), <sup>5</sup>Nakata 2013 (N=83), <sup>6</sup>(Leite, Coutinho et al. 2012), N=16

## 1.2. Pathologie des Thymus bei Myasthenia gravis

### 1.2.1. Morphologie und Physiologie des gesunden Thymus

Der Thymus gilt bis zur Pubertät als wichtigstes Organ der T-Lymphozyten Reifung. Hier werden immunologisch kompetente Zellen mit spezifischen Eigenschaften gebildet, die zur zellgebundenen Immunität befähigt werden (Weksler and Lu 2014).

Der Thymus wird von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, davon ausgehend führen Bindegewebszüge in die Tiefe des Organs. Diese gliedern den Thymus in Läppchen bestehend aus einer zellreichen Rinde (Kortex) mit dicht gelagerten

Lymphozyten (Thymozyten) und einem zellärmerem Mark (Medulla). Verzweigte Retikulumzellen, sogenannte Thymus-Epithelzellen, sind in der Rinde dichter und im Mark etwas lockerer angeordnet. Sie ermöglichen die kontinuierliche Verbindung beider Organanteile. Im Mark befinden sich sogenannte Hassall-Körperchen, die zwiebelschalenartig angeordneten Epithelzellen mit häufig amorphen eosinophilen Resten untergegangener Zellen entsprechen (Jordan and Zierz 2016).

Der Thymus besitzt weder Lymphfollikel noch afferente Lymphgefäße. Die Lymphozytenstammzellen aus Dottersack, Leber und Knochenmark besiedeln zunächst die stark vaskularisierte kortikomedulläre Grenzregion des Thymus, deren Epithelzellen dicht mit MHC (Major Histocompatibility Complex) I und II Molekülen besetzt sind. Dabei schirmen die Fortsätze der kortikalen Thymus-Epithelzellen die sich entwickelnden T-Lymphozyten von zirkulierenden Antigenen ab. Auch besteht kein Kontakt zu den Blutgefäßen (Blut-Thymus-Schranke). Im Mark hingegen wird diese Trennung aufgehoben und die T-Zellen treten mit den Antigenen zur weiteren Reifung in Kontakt. Die zunächst in der Rinde stattfindende „positive Selektion“ umfasst den Untergang aller unreifen T-Lymphozyten, die mit ihrem T-Zell-Rezeptor keine Moleküle der MHC Klassen I und II erkennen können und somit für den Körper funktionslos sind. Im Rahmen der weiteren T-Zell-Proliferation und Reifung erfolgt die Festlegung über die zunächst duale CD4/CD8 Expression auf den jeweiligen CD4 und CD 8 Subtyp sowie die Entwicklung regulatorischer T-Zellen (CD25, CTLA-4 und FoxP3 (Forkhead-Box-Protein P3) Expression).

Die sich anschließende „negative Selektion“ in der Medulla eliminiert autoreaktive T-Zellen physiologisch. Dies geschieht durch die Präsentation von körpereigenen „Selbst-Peptiden“ insbesondere durch dendritische Zellen der Medulla, jedoch auch des Epithels und der Makrophagen. Es wird angenommen, dass ein als „autoimmun Regulator“ (AIRE) bezeichneter Transkriptionsfaktor im Thymusepithel der Medulla exprimiert wird und die Präsentation körpereigener Antigene vermittelt. Ein AIRE Gendefekt würde somit die Entstehung von Autoimmunerkrankungen begünstigen (Marx, Pfister et al. 2013, Weksler and Lu 2014). Die sich insbesondere in der Medulla entwickelnden regulatorischen T-Zellen gelten als Sicherheitsfaktor des Immunsystems.

Nach Erlangen der spezifischen Immunkompetenz zur zellgebunden Immunität gelangen die T-Lymphozyten durch Kapillarwände des Thymus in die Blutbahn und

effereente Lymphgefäße. Sie besiedeln periphere Lymphorgane wie Lymphknoten, Milzpulpa und Peyersche Plaques im Ileum. T-Lymphozyten sind langlebig und reduplizieren sich später in den peripheren Lymphorganen selbst.

Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt das Thymusgewicht etwa 15 g, in der Pubertät etwa 30-40 g. Nach der Pubertät fällt der Thymus der Involution (numerische Atrophie) anheim, wobei die Rückbildung in der Rinde beginnt und eher der medulläre Anteil verbleibt. Nach dem 50. Lebensjahr findet sich typischerweise nur noch ein Thymusrestkörper als vermehrtes Fettgewebe an der Stelle des Grundgewebes (den Bakker, Roden et al. 2014). Dennoch können einige Thymozyten verbleiben, die auch im Alter beträchtliche Mengen an Lymphozyten bilden können. Die Thymusinvolution wird unter anderem durch Geschlechtshormone, Steroide und ACTH (adrenocorticotropes Hormon) gefördert (Jordan and Zierz 2016).

Als Thymusektopie gelten Fehlanlagen des Thymusgewebes aufgrund einer Migrationsstörung in der 6. Gestationswoche. Dazu gehören auch irreführend als „mikroskopische Thymome“ bezeichnete epitheliale Proliferationen von weniger als 1 mm Durchmesser, die versprengte Thymusinseln bei ca. 5% unauffälliger Thymi darstellen (Tzankov 2016). Im Gegensatz werden Mikrothymome, bei denen Keimzentren und lymphozytäre Infiltrate fehlen, bei 0,6-1,6% bei Patienten ohne mediastinale Läsion nachgewiesen (Cheuk, Tsang et al. 2005, Hamaji, Vanderlaan et al. 2013). Insgesamt wird die diesbezügliche Nomenklatur jedoch weiter uneinheitlich eingesetzt (Marx, Chan et al. 2015).

### 1.2.2. Autoimmune Myasthenia gravis und Thymuspathologie

#### *Begriff der Thymushyperplasie*

Ca. 80% der Patienten mit generalisierter klassischer AChR-AK positiver MG weisen eine lymphofollikuläre Hyperplasie (LFH) (Abbildung 1, Tabelle 2) des Thymus (synonym „chronische Thymitis“) auf (Marx, Pfister et al. 2013). Dabei handelt es sich um hyperplastische Lymphfollikel, die sich im Thymusmark eines weitgehend normal strukturierten Thymusgewebes entwickeln. Sie gelten als prominente Keimzentren, ähnlich einem Lymphknoten, die Plasmazellen enthalten und entsprechend Immunglobuline (IgG) (und damit AChR Antikörper) synthetisieren (Abbildung 1).

Im Gegensatz zur histologischen LFH bei MG handelt es sich bei der „echten (einfachen) Thymushyperplasie“ um eine Erhöhung der Zellzahl, die zur Zunahme des Organgewichtes und -volumens über das physiologische Maß hinaus führt (Tabelle 2). Histologisch verändert sich das Thymusgewebe dabei nicht (Tzankov 2016).

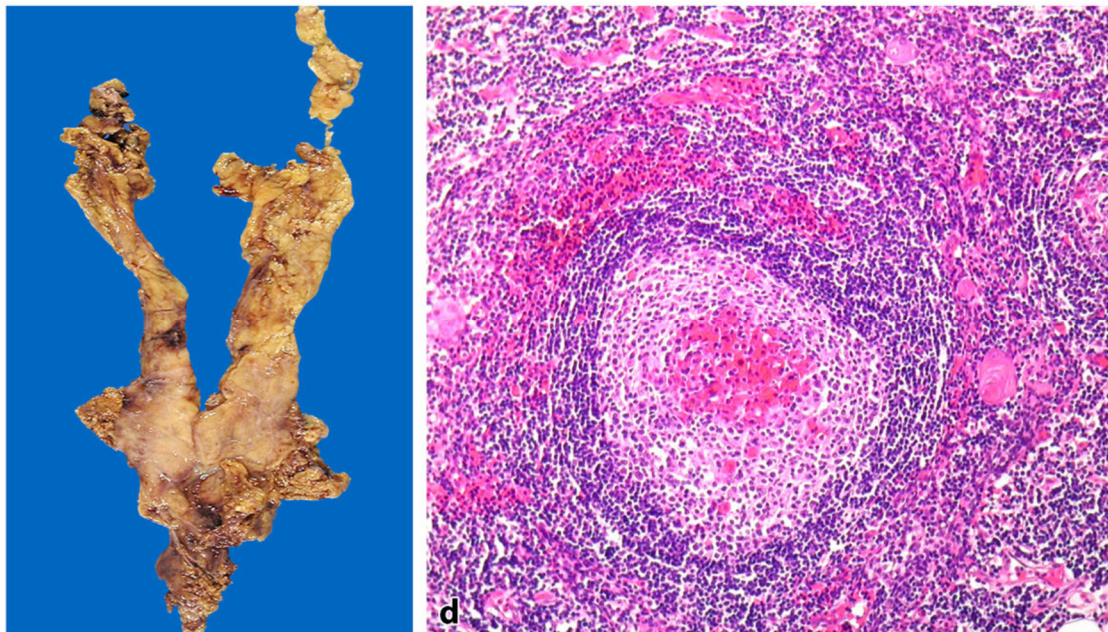


Abbildung 1. Lymphfollikuläre Thymushyperplasie; isometrische Vergrößerung der Thymuslappen (links), Thymusgewebe mit Plasmazellen und Immunglobulinexsudaten in Keimzentren (rechts), mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages (Tzankov 2016)

Tabelle 2. Formen der Thymushyperplasie (in Anlehnung an (Tzankov 2016))

	Isometrische oder anisometrische Zunahme von Volumen und Gewicht , jeweils regelrecht organisiertes Thymusgewebe
Einfache Thymushyperplasie	Vorkommen: a) Massiv (idiopathisch): 50% der Patienten sind lokal symptomatisch, Lymphozytose, keine Autoimmunerkrankungen a) reaktiv nach Chemotherapie als sog. Rebound-Thymushyperplasie insbesondere bei Lymphomen, aber auch nach Therapie mit Kortikosteroiden und Radiotherapie
Lymphofollikuläre Hyperplasie	Syn. follikuläre Thymitis, regelrecht organisiertes Thymusgewebe mit Keimzentren, vermehrt intrafollikulären Plasmazellen, Immunglobulinexsudaten, leichte Expansion der Medulla Vorkommen: Myasthenia gravis, M. Sjögren, rheumatoide Arthritis, M. Basedow, M. Hashimoto, Sarkoidose

### *Pathophysiologie*

Bei der klassischen AChR-AK positiven MG wird angenommen, dass myoide Zellen und medulläre Thymuszellen antigene Epitope tragen, die den Untereinheiten des AChR ähneln und somit Determinanten der pathogenen Antikörperinduktion bilden (Berrih-Aknin and Le Panse 2014). Autoreaktive primär CD4+ T-Zellen verlassen- begünstigt durch eine gewisse „thymic leakiness“ (Marx, Porubsky et al. 2015) nach entsprechender Sensibilisierung- den Thymus und stimulieren hochspezifisch die periphere B-Zell Antwort, ohne einer erneuten Aktivierung zu bedürfen (Gilhus and Verschuuren 2015). Insofern hat der Selektionsmechanismus der Selbsttoleranz und negativen Selektion des Thymus versagt. Nach der Thymektomie sinkt -korrelierend zur Höhe der im Thymus nachgewiesenen B-Zellen- mehrheitlich der Titer der AChR AK. Gleichzeitig bleibt eine von langlebigen Plasmazellen getragene Immunantwort in der Peripherie auch nach Thymektomie erhalten (Okumura, Ohta et al. 2003).

Zur Entwicklung der lymphofollikulären Thymushyperplasie tragen Neoangiogenese, vermutliche Trigger wie Virusinfektionen, defekte Mechanismen regulatorischer T-Zellen (TREG) als auch die B-Zell Proliferation fördernde Östrogene bei (Berrih-Aknin and Le Panse 2014).

Bei der Spätmanifestation der MG (nach dem 50. Lebensjahr) werden kaum myoide Zellen vermutet, histologisch findet sich dort mehrheitlich eine Thymusatrophie. Mitunter wurden jedoch auch hier Patienten mit LFH beschrieben, die von einer Thymektomie profitierten (Uzawa, Kawaguchi et al. 2015, Jordan, Kellner et al. 2016). Patienten mit MuSK- AK weisen keine Thymuspathologie auf und profitieren von einer Thymektomie nicht (Binks, Vincent et al. 2016). Bei LRP4-AK positiver MG ist das Thymusgewebe bei zwei Drittel der Patienten altersentsprechend zurückgebildet, es wurden jedoch auch einige Fälle mit Thymushyperplasie beschrieben (Gilhus and Verschuuren 2015) .

### 1.3. Thymomassozierte Myasthenia gravis

#### 1.3.1. Pathophysiologie thymomassoziierter paraneoplastischer Syndrome

Bei etwa 20% der Patienten mit MG wird ein Thymom nachgewiesen (Weis, Yao et al. 2015). Thymome (mit Ausnahme der WHO Typen A und B3) sind in der Lage, reife CD4 und CD8 positive T-Zellen zu bilden (Marx, Porubsky et al. 2015). Das Auftreten paraneoplastischer Syndrome bei Thymomen basiert auf einer aktiven Autoimmunisierung des Körpers gegen Antigene des Tumorgewebes (Berrih-Aknin and Le Panse 2014). Dabei exprimieren die neoplastische Epithelzellen muskelspezifische antigene Epitope wie zum Beispiel Untereinheiten des AChR als auch Titin (Cufi, Soussan et al. 2014). Myoide Zellen wurden bei Thymomen nicht beschrieben (Marx, Pfister et al. 2013). Es finden sich ebenfalls B-Zellen und Lymphfollikel (LFH), jedoch nicht so ausgeprägt wie im Thymusgewebe der Patienten mit klassischer Frühmanifestation der MG (Marx, Porubsky et al. 2015).

Paraneoplastische Syndrome (PNS) treten bei 30 - 50 % der Thymome auf (Evoli and Lancaster 2014). Bei ca. 50% der PNS handelt es sich um eine MG (Abbildung 2, Tabelle 5). Dabei liegt bei mehr als 50 % ein Thymom Typ B2 vor (Marx, Willcox et al. 2010). Korrelierend mit dem WHO Stadium geht der Anteil des medullären Thymusanteils bei Thymomen zurück. Somit ist die primär im Mark stattfindende Deletion reifer autoreaktiver T-Zellen (CD4+CD45RA+), auch als „negative Selektion“ bezeichnet, nicht mehr hinreichend effizient. Bei Typ B2 Thymomen, die früher als „kortikale Thymome“ bezeichnet wurden, ist dieses Missverhältnis zwischen geringer Medulla und dicht gepackten lymphoiden T-Zellen besonders ausgeprägt (Weksler and Lu 2014). Bei Thymuskarzinomen, die neben den Thymomen eine eigene Entität bilden, treten fast nie paraneoplastische Syndrome auf (Weis, Yao et al. 2015).

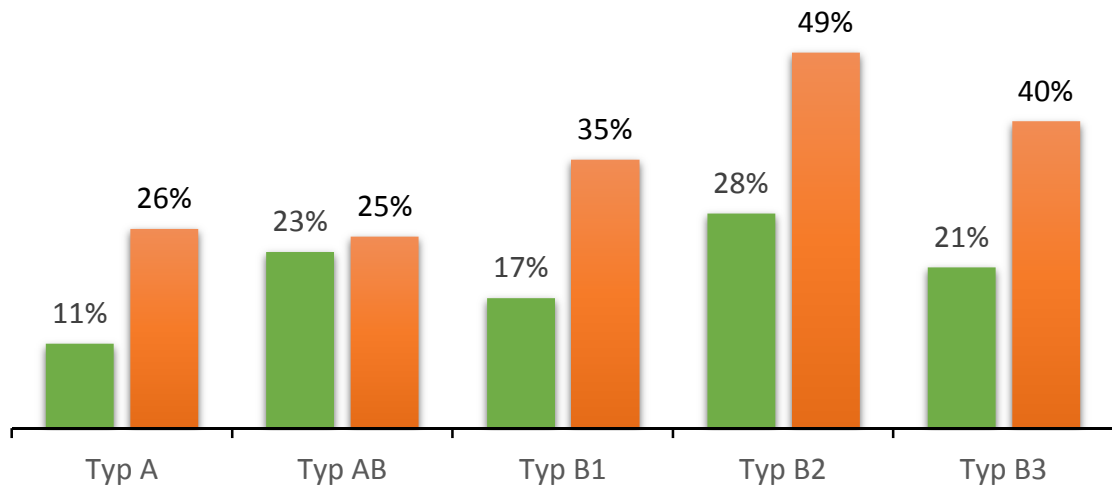


Abbildung 2. Häufigkeit der verschiedenen WHO Thymom Typen (grün) und assoziierte Häufigkeit der MG (orange) in Anlehnung an (Weis, Yao et al. 2015)

Bei Thymomen können somit unreife CD4+ T-Zellen in die Peripherie entsandt werden, die peripher paraneoplastische AK gegen den AChR induzieren (Strobel, Helmreich et al. 2002), während die CD8+T-Zellen eher die Induktion weiterer paraneoplastischer, z.B. hämatologischer Begleiterkrankungen, bei Thymomen bedingen (Abbildung 3). Die Tatsache, dass diese vom Thymom gebildeten autoreaktiven T-Zellen auch 20 Jahre nach Thymomektomie in der Peripherie nachweisbar sind, begründet die lebenslange Immunsuppression (Buckley, Douek et al. 2001, Bernard, Frih et al. 2016).

Das Versagen der immunregulatorischen Mechanismen bei Thymomen scheinen zusätzlich die verminderte Expression von MHC II Molekülen als auch des AIRE-Gens durch Tumorepithel zu begünstigen. Ferner spielen auch die Reduktion T-regulatorischer Zellen (TREG) neben dem Verlust des HLA Locus auf Chromosom 6p21 bei thymomassoziierter MG eine Rolle (Weksler and Lu 2014).

Mehrheitlich gehen die Symptome des PNS der Tumordiagnose voraus, so dass insbesondere der MG eine wichtige Indikatorfunktion bei der Erstdiagnose der Tumorerkrankung zukommt. Insbesondere internistische PNS (z.B. Immundefizienz, Alopecia areata) manifestieren sich trotz relativ stabiler remittierter myasthener Erkrankung erst nach Thymomresektion und sprechen nur begrenzt auf Immuntherapie an (Suzuki, Utsugisawa et al. 2013). Einen Überblick über die Häufigkeit PNS bei MG Patienten mit Thymomen gibt Tabelle 1.



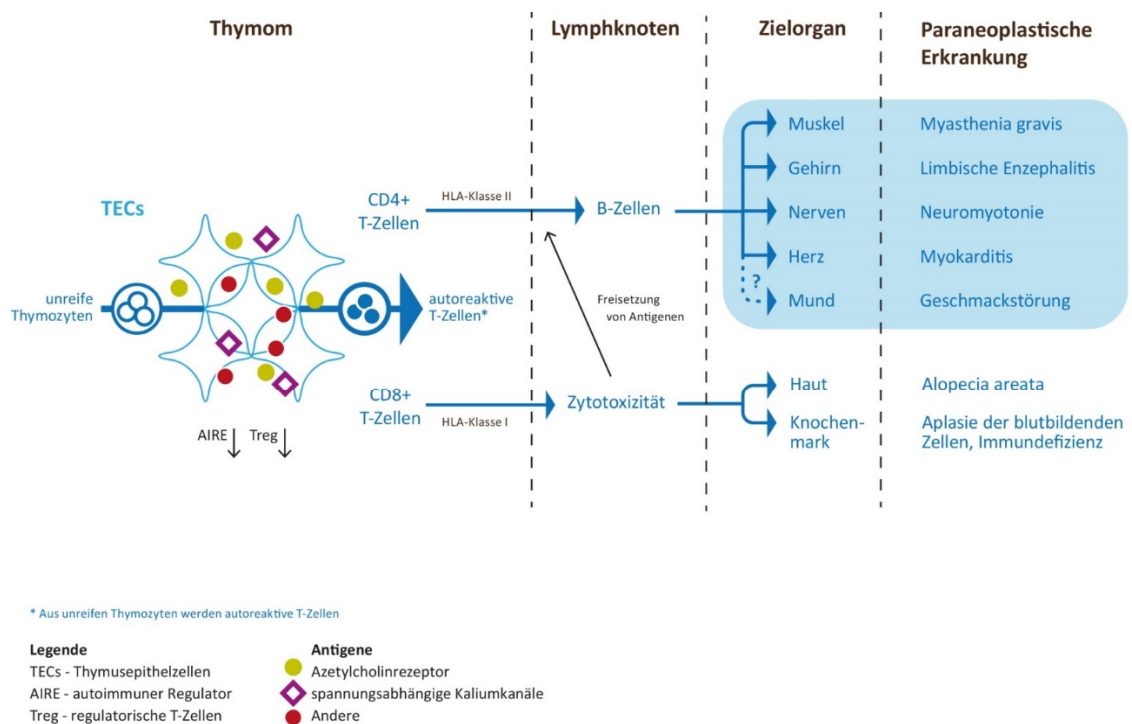


Abbildung 3. Pathophysiologie paraneoplastischer Syndrome bei Thymomen, in Anlehnung an (Suzuki, Utsugisawa et al. 2013)

### 1.3.2. Klinik der Thymom assoziierten Myasthenia gravis

Häufig zeigen Patienten mit einer Thymom assoziierten MG eine rasch generalisierende myasthene Symptomatik, die mit einer Kopfhalteschwäche und/oder bulbär betonten Symptomatik und nicht selten einer respiratorischen Krise beginnt (Hain, Hanisch et al. 2004, Evoli and Lancaster 2014). Mitunter tritt im Rahmen einer myasthenen Erkrankung ein „dropped head“ (Tamai, Hashimoto et al. 2015) oder auch eine Camptokormie (Abboud, Sivaraman et al. 2015) auf, die von der Camptokormie bei Muskeldystrophien differenziert werden muss (Jordan, Eger et al. 2011). Eine initiale rein okuläre Symptomatik schließt eine paraneoplastische Ursache nicht aus, erfahrungsgemäß generalisieren diese Patienten besonders rasch (Oosterhuis 1997). Grundsätzlich ähnelt der Verlauf der paraneoplastischen MG der klassischen Form mit AChR AK (Skeie and Romi 2008) und ist nur selten schwerwiegender (Evoli, Minisci et al. 2002, Jordan and Zierz 2014).

Bei mehr als 80% der Patienten mit Thymom assoziierter MG ist die Immunsuppression im weiteren Verlauf der Erkrankung nicht verzichtbar (Evoli and Lancaster 2014). Mehr

als die Hälfte der Patienten stabilisieren sich damit beschwerdefrei oder mit nur minimalen Einschränkungen. Bei fortgeschrittener Thymomerkkrankung führt die onkologische Problematik und ist prognostisch limitierend (Maggi, Andreetta et al. 2008). Die Thymom-Ektomie gilt als effektiv für die Grunderkrankung und den Verlauf der MG, jedoch nicht für den Verlauf weiterer begleitender PNS (Bernard, Frih et al. 2016).

Bei einer „*Post-Thymom-Ektomie Myasthenie*“ handelt es sich um eine seltene Form (Häufigkeit geringer als 1% aller MG Patienten), die sich mit einer Latenz von bis zu zehn Jahren nach Thymomektomie erstmals manifestiert (Yamada, Yoshida et al. 2015). Häufig wiesen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Thymom-Ektomie asymptomatische niedrige Titer gegen den AChR-AK auf (Marx, Pfister et al. 2013). Umstritten ist, ob eine inkomplette Resektion, Chemo- oder Strahlentherapie einen Risikofaktor für das im Nachgang auftretende PNS darstellen (Kondo and Monden 2005).

## 1.4. Thymome: Klassifikation, Therapie und Prognose

### 1.4.1. WHO Klassifikation der epithelialen mediastinalen Tumore

Thymome werden nach histologischen Merkmalen entsprechend der WHO Klassifikation als auch entsprechend der Stadien der biologischen Tumorausbreitung eingeteilt (den Bakker, Roden et al. 2014). Thymome sind meist gekapselt und gehören zu den epithelialen Tumoren des Mediastinums (neben Thymuskarzinomen, neuroendokrine Thymustumoren, Keimzelltumoren und Lymphomen). Als „organotypische“ Neoplasien weisen sie eine thymusähnliche Differenzierung auf, wobei sich je nach Histotyp die unterschiedlich starke intratumoröse Thymopoese am Vorkommen unreifer T-Zellen zeigt (Marx, Weis et al. 2016).

Die Einteilung erfolgt nach der revidierten WHO Klassifikation (den Bakker, Roden et al. 2014) in Thymom A (medulläres Thymom) einschließlich einer seltenen atypischen Variante, die zu Metastasen führt, Thymom AB (gemischtes Thymom), Thymom B1 (vorwiegend kortikales Thymom), Thymom B2 (kortikales Thymom), Thymom B3 (epitheliales Thymom), mikronoduläres Thymom mit Lymphoid Stroma, metaplastisches Thymom sowie seltene Entitäten wie mikroskopische und sklerosierende Thymome als auch Lipofibroadenome (Marx, Chan et al. 2015).

In den WHO Stadien Typ A und AB werden die neoplastischen Epithelzellen von Spindelzellen gebildet, in den höheren WHO Typ B Stadien jeweils der Graduierung entsprechend zunehmend von plumpen bis polygonalen epitheloiden Tumorzellen mit blasigen Kernen (den Bakker, Roden et al. 2014). Insbesondere Typ B1 Thymome besitzen einen hohen Anteil lymphoider unreifer T-Zellen; häufig werden auch LFH ähnliche Lymphfollikel mit reifen B-Zellen neben medullären Inseln beschrieben (den Bakker, Roden et al. 2014). Am häufigsten treten Thymome Typ B2 und AB auf, am seltensten Typ A (Weis, Yao et al. 2015) (Abbildung 2). Genetische Veränderungen korrelieren mit dem Thymomtyp (Petrini, Meltzer et al. 2014).

Thymuskarzinome (z.B. squamös, basaloid, epidermoid) werden von den Thymomen abgegrenzt. Insbesondere die differentialdiagnostischen Kriterien zum Thymom B3 (früher Thymuskarzinom, heute obsolet) wurden präzisiert. Sie leiten sich vermutlich ebenso von epithelialen Stammzellen des Thymus ab, sind jedoch keine „organotypischen“ Neoplasien (Strobel, Rosenwald et al. 2004). Sie zeigen damit keine thymusähnliche Differenzierung und keine intratumoröse Thymopoese. Selten

entstehen Thymuskarzinome auf dem Boden von Thymomen als „kombinierte Thymuskarzinome“. Thymuskarzinome werden durch lokale Symptome oder Fernmetastasen in bis zu 30% der Fälle manifest (Marx, Weis et al. 2016).

Bei Thymolipomen handelt es sich um langsam wachsende seltene Neubildungen, die 2-9% aller Thymustumore ausmachen und vereinzelt mit Lymphomen auftreten können. Sie wachsen gekapselt und bestehen aus reichlich Fettgewebe und Thymusresten jedoch ohne Zellatypien. Bei 50% der Thymolipome besteht eine Assoziation zu Autoimmunerkrankungen (MG, rheumatoide Arthritis, Lichen planus). Das Outcome ist exzellent, da nach Resektion keine Rezidive auftreten (Rieker, Schirmacher et al. 2010).

#### 1.4.2. Tumorstaging nach Masaoka-Koga und TNM

Die Stadieneinteilung der biologischen Invasivität folgte früher der Klassifikation nach Masaoka (Masaoka, Monden et al. 1981). Diese unterschied die Begrenzung des Tumors ausschließlich auf die Kapsel von dem Befall von Fett oder Pleura (häufig bei Typ B2 und Typ B3 Thymomen auftretend) sowie dem Einbruch in Nachbarorgane, große Gefäße bis hin zur Metastasierung. Lymphknotenmetastasen sind bei Thymomen mit 2% selten, eine pleurale Disseminierung wird in 15% der Fälle beobachtet. Die International thymic malignancy interest group (ITMIG) hat durch retrospektive Auswertung von 10800 Patienten eine neue TNM-Klassifikation des biologischen Ausbreitungsstadiums vorgeschlagen (Tabelle 3) (Detterbeck, Stratton et al. 2014). Eine prospektive Datenbank zum klinischen Verlauf unter prognostischem Aspekt wird von der ITMIG (<https://ccehubg.org/itmig>) geführt (Weis, Yao et al. 2015). Etwa 90 % der weniger aggressiv wachsenden Thymome der WHO Typen A, AB, B1 sind zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht in Nachbarorgane vorgedrungen (Strobel, Marx et al. 2005). Dies betrifft mehrheitlich Patienten, die mit einem paraneoplastischen Syndrom wie der MG diagnostiziert werden. Ein mitunter aggressiveres und damit invasives Wachstum in niedrigen WHO Stadien (Typ A und AB Thymome, früher sogenannte benigne Thymome) tritt insbesondere bei nekrotischen Thymomanteilen auf (den Bakker, Roden et al. 2014).

Tabelle 3. TNM Klassifikation der Thymome (Detterbeck, Stratton et al. 2014)

Stadium	Tumorausdehnung	Lymphknoten	Metastasen
I	T1 (a) über Kapsel bis ins mediastinales Fett T1 (b) bis in mediastinale Pleura	N 0	M 0
II	T2 Infiltration des Perikards	N 0	M 0
III A	T3 Infiltration Lunge, V. cava, Thoraxwand, N. phrenicus, hiläre extraperikardiale Gefäße,	N 0	M 0
III B	T 4 Infiltration Aorta, Gefäße ab Aortenbogen, intraperikardiale Pulmonalarterien, Myokard, Trachea, Ösophagus	N 0	M 0
IV A	Jedes T oder Jedes T	N 1 N0/1	M 0 M1a
IV B	Jedes T oder Jedes T	N 2 Jedes N	M0/1 a M 1 b

Legende: N 1 Lymphknoten perithymisch, N 2 intrathorakal und zervikal  
M 1a Knoten an Pleura und/oder Perikard (nicht per continuitatem)  
M 1b Lungenparenchym, Fernmetastasen

#### 1.4.3. Therapie und Prognose der Thymome aus onkologischer Sicht

Die Therapie der Thymome umfasst ein interdisziplinäres und mehrheitlich individuelles Vorgehen unter Einbezug von Operation, Strahlen- und Chemotherapie. Der WHO Typ der Thymome (der jedoch meist mit der Invasivität einhergeht) korreliert mit der Rezidivrate, jedoch nicht dem Gesamtüberleben der Tumorerkrankung. Die 5-Jahres-Rezidivraten betragen bei den Thymomen Typ A 4%, bei Typ AB 2%, bei Typ B1 8%, bei Typ B2 13% und bei Typ B3 14% (Weis, Yao et al. 2015).

Eine Multivarianzanalyse (N=4221 Thymome) zeigte, dass Alter, Tumorinvasivität und Resektionsstatus das Gesamtüberleben definieren (Weis, Yao et al. 2015). Schlechte prognostische Parameter sind die Masaoka Stadien III und IV sowie die inkomplette Resektion (Weis, Yao et al. 2015). Insofern wird zunächst eine Operation mit dem Ziel einer R0-Resektion auch im Fall eines Rezidivs angestrebt. Bei inkompletter Resektion (somit häufig die Tumore ab TNM Stadium II betreffend) ist unter Berücksichtigung der zu erwartenden Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten eine Nachbestrahlung gerechtfertigt. Diese wird derzeit nur bei klarer R0-Situation der Thymome WHO Typ A,

AB, B1 und evtl. B2 im Stadium I und II zurückgestellt (Girard, Ruffini et al. 2015). Die Thymome gelten sensibel insbesondere auf platin- und anthracyclinhaltige Chemotherapie-Kombinationen [Ansprechrate 70–80%]. Die antineoplastische Therapie ist Gegenstand zahlreicher Studien, wobei monoklonale Antikörper (anti-IGF1R), mTOR Inhibitoren, Angiogeneseinhibitoren, Somatostatin-Rezeptor bindende Substanzen als auch Tyrosinkinaseinhibitoren eingesetzt werden (Serpico, Trama et al. 2015)

#### 1.4.4. Neigung zu Zweitmalignomen

Patienten mit Thymomen wiesen ein 3-4 mal höheres Risiko für Zweitmalignome im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Weksler and Lu 2014). Ursächlich wird ein intrinsisches Risiko angenommen, wobei ein Einfluss der Thymektomie, fortgeführten Immunsuppression als auch Radiotherapie diskutiert werden. Häufig handelt es sich um gastrointestinale Tumore, Lungentumore, Lymphome und Leukämien als auch nicht melanozytäre Hautkrebserkrankungen (Weksler, Nason et al. 2012). Bei MG Patienten mit Thymom betrug die Rate der Zweitneoplasien 11% (23/207), wobei davon jeweils 17% auf ein Karzinom der Prostata, Lunge oder Mamma sowie 13% auf ein Schilddrüsenkarzinom entfielen (Evoli, Minicuci et al. 2007).

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Die nachfolgende Darstellung soll nachfolgende Inhalte aufzeigen:

1. Erweiterte serologische Methoden erlauben den Nachweis neu identifizierter Subtypen der MG neben der klassischen AChR-Antikörper positiven Form und begründen individualisierte Behandlungsstrategien.
2. Der Einsatz nuklearmedizinischer Diagnostik zur Visualisierung von Somatostatin Rezeptoren in Kombination mit radiologischer Bildgebung ermöglicht eine sensitivere Detektion potentieller Thymomerkkrankungen.
3. In der Behandlung von Patienten mit thymomassoziierter MG müssen weitere potentielle paraneoplastische Syndrome erkannt und interdisziplinäre erkrankungsspezifische Risiken berücksichtigt werden.
4. Motorische Ermüdung (Fatigue), die mit konventionellen diagnostischen Methoden bei stabilen pharmakologisch zumindest partiell remittierten Patienten nicht (mehr) fassbar ist, kann mit wenig aufwendigen Methoden unter Anwendung des linearen Trendes nachgewiesen und quantifiziert werden.
5. Auch kognitive Ermüdung (Fatigue) ist bei Patienten mit stabiler MG nachweisbar und wird im Zusammenhang mit assoziierten Schlafstörungen vermutet.

### 3. Diagnostische Verfahren und eigene Untersuchungen

#### 3.1. Kombinierte radiologische und nuklearmedizinische Thymusdiagnostik

##### 3.1.1. Einführung

Die radiologische Bildgebung ist wesentlicher Bestandteil der primären Diagnostik bei MG und schließt häufig die Erweiterung durch nuklearmedizinische Verfahren ein (Wiendl, Hohlfeld et al. 2015). Wenngleich Thymome mit einer jährlichen Inzidenz von 1,3- 2,5: 1 Million eine sehr seltene Erkrankung darstellen, gelten sie gleichzeitig als häufigstes Neoplasma des vorderen Mediastinums (Weis, Yao et al. 2015). Zur Diagnostik mediastinaler Raumforderungen in der klinischen Routine gehören die kontrastmittelgestützte Bildgebung des Thorax sowohl in der Computertomographie (CT) als auch Magnetresonanztomographie (MRT) (Priola and Priola 2014). Beide Verfahren ermöglichen eine Abschätzung der Invasivität des Thymoms, können jedoch keine Aussage zur histologischen WHO Klassifikation treffen. Der Vorteil der MRT liegt in der Beurteilung diskreter Thymusveränderungen (Pirroni, Rinaldi et al. 2002, Yabuuchi, Matsuo et al. 2015). Differenzialdiagnosen mediastinaler Raumforderungen bilden Lymphome, echte Thymuszysten, Keimzelltumore, Sarkome und Karzinoide (Priola and Priola 2014). Die Thymektomie gilt besonders bei Patienten mit LFH als effektiv und ist bei Thymomverdacht grundsätzlich indiziert (Binks, Vincent et al. 2016). Radiologische Fehldiagnosen können therapeutisch nicht indizierte Thymektomien nach sich ziehen (Ackman, Verzosa et al. 2015).

##### *Radiologische Methoden der Thymusdiagnostik*

Die radiologische Diagnostik des Thymus umfasst zunächst die Thorax CT als wesentlicher Bestandteil der klinischen Routine (de Kraker, Kluin et al. 2005, Priola and Priola 2014). Aufgrund der physiologischen Rückbildung verliert der Thymus nach der Pubertät seine ursprüngliche Konfiguration. Zunehmend von fettigen Anteilen durchsetzt ermöglichen nur noch Inseln des ursprünglichen Thymusgewebes die Abgrenzung von umgebenden mediastinalen Strukturen (Abbildung 4). Nach dem 40. Lebensjahr ist der Thymus bei 50% der Menschen ausschließlich durch Fett ersetzt und geht im mediastinalen Fettgewebe unter.



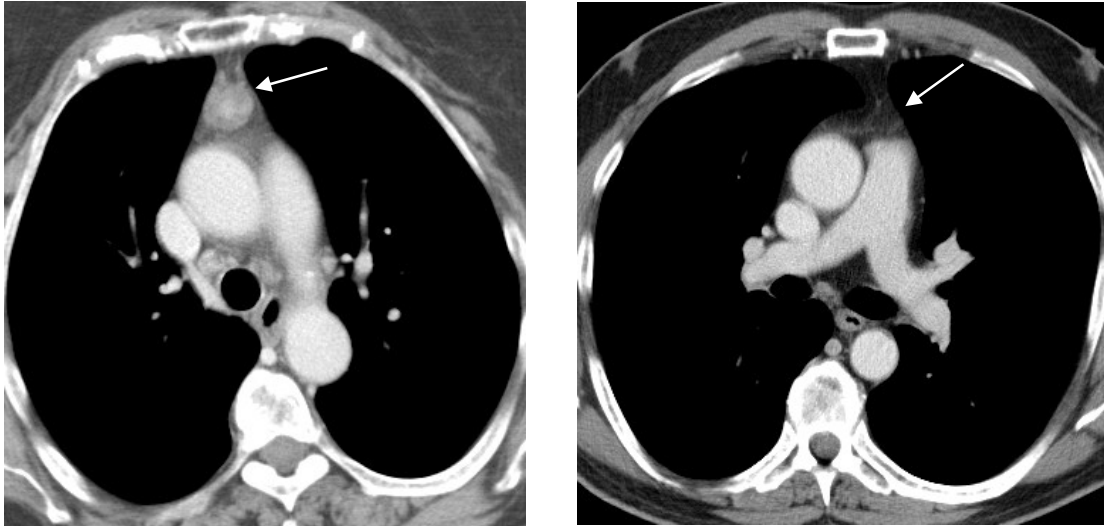


Abbildung 4. Thymus in der Thorax-CT mit Kontrastmittel (KM)  
 Links: Restthymus mit fokaler KM aufnehmender Läsion, histologisch Thymom Typ AB  
 Rechts: Restthymus, histologisch LFH

Von 22 MG Patienten mit Diagnose einer LFH zeigten 35% einen vergrößerten Thymus (somit eine echte/numerische/einfache Thymushyperplasie) und bei 20% lag er als fokale Thymusmasse vor (Nicolaou, Muller et al. 1996) (Tabelle 4). Gleichzeitig kann sich hinter einer fokalen Läsion auch ein kleines Thymom verbergen (Nicolaou, Muller et al. 1996, Priola and Priola 2014). Die restlichen 45 % der LFH-Patienten wiesen in der CT eine normale Thymuskonfiguration (meist dreieckig oder gekerbt konfiguriert) auf (Tabelle 4) (Nicolaou, Muller et al. 1996), die dann vom physiologischen Thymusgewebe nicht zu unterscheiden ist (Priola and Priola 2014). Aus prognostischen Aspekten muss bei LFH ektopes Thymusgewebe im gesamten Thoraxinneren bis hin zum kardiophrenischen Winkel erkannt und reseziert werden (Priola and Priola 2014). Zunehmend werden Erfahrungen mit diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen und der NMR Spektroskopie gewonnen (Priola and Priola 2014, Priola, Priola et al. 2016), die die Abgrenzung von Thymomen gegenüber physiologischem Thymusgewebe als auch der LFH erleichtern können. Bei invasiven Thymomen bilden sowohl CT, besser jedoch MRT, pleurale und perikardiale Absiedlungen unter Einschluss großer Gefäße ab. Dies ist sowohl für die präoperative Planung als auch die Nachsorge mit wiederholtem Staging von Vorteil (Gao, Kornblum et al. 2007).

Bei Vorliegen eines Thymoms betragen Sensitivität und Spezifität der CT-Untersuchung 75-100% bzw. 62-86.8%. (Nicolaou, Muller et al. 1996, Pirroni, Rinaldi et al. 2002, de Kraker, Kluin et al. 2005).

Tabelle 4. Verdachtsdiagnosen zur Thymuspathologie in der CT bei Myasthenia gravis

Histologie	Thymuskonfiguration in der CT			Sensitivität/ Spezifität Diagnose Thymom
	normal	Thymom	Hyperplasie	
<i>Nicolaou 1996, N=45</i>				
LFH (N=22)	10/22	5/22	7/22	100%/ 86.8%
Thymom (N=7)	0/7	7/7	0/7	
Phys. Thymus (N=16)	16/16	0	0	
<i>Pirronti 2002, N=104</i>				
LFH (N=44)	18/44	10/44	16/44	88.5%/ 77%
Thymom (N=52)	5/52	46/52	1/52	
Phys. Thymus (N=8)	4/8	2/8	2/8	

In Anlehnung an (Nicolaou, Muller et al. 1996, Pirronti, Rinaldi et al. 2002)

#### *Nuklearmedizinische Methoden der Thymusdiagnostik*

##### Somatostatin-Rezeptor basierte Verfahren

Von den 6 bekannten Somatostatin-Rezeptoren (SSR) des menschlichen Thymus wird insbesondere die Unterform SSR 2A von den epithelialen Thymuszellen (häufig auch TEC genannt) im Mark exprimiert. Korrelierend mit der physiologischen Thymusinvolution geht auch die Expression der epithelialen Thymuszellen zurück (Ferone, van Hagen et al. 1999). Weitere Formen der SSR sind in anderen Organsystemen (Zentralnervensystem, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Nieren, kardiovaskuläres System u. a.) anzutreffen.

Epitheliale Thymomzellen produzieren thymuseigene Peptide einschließlich Somatostatin als auch Regulationsfaktoren der zellulären Immunsystems. Die Expression von SSR wird therapeutisch z.B. bei Thymomen zur Behandlung mit Somatostatin Analoga genutzt (Kelly, Petrini et al. 2011). Zudem werden SSR auch in neuroendokrinen Tumoren gefunden (Reubi, Waser et al. 1993).

Die Dichte der Expression der SSR variiert zwischen äquivalenten Tumorhistologien und kann von Entzündungszellen und Endothelzellen, die Tumorprozesse begleiten, überschattet sein. Immunhistochemisch ist die standardisierte Membranfärbung verlässlicher als die zytoplasmatische Methode, den SSR 2A Besitz abzuschätzen

(Volante, Brizzi et al. 2007, Sasano, Iida et al. 2010). Bei epithelialen Thymuskarzinomen bleibt die Somatostatin Expression eher aus.

Das radioaktiv markierte Somatostatinanalogon Octreotid bindet mit hoher Affinität an den SSR 2 und vermittelt gleichzeitig stimulierende und inhibierende Effekte auf das neuroendokrine System und Immunsystem (Ferone, van Hagen et al. 1999). Die Bindung von Somatostatin bei neuroendokrinen Tumoren und Thymomen wurde nuklearmedizinisch zunächst in der Octreotid-Szintigraphie genutzt (Lastoria, Vergara et al. 1998, Marienhagen, Schalke et al. 1999). In einer retrospektiven Analyse korrelierte die SSR 2A Expression mit der Octreotid-Aufnahme in der <sup>111</sup>Indium-Pentetreotid (sog. <sup>111</sup>Indium-DTPA-[D-Phe<sup>1</sup>]-Octreotid, OctreoScan®) Szintigraphie zu 77% (Volante, Brizzi et al. 2007). Limitierend bei der Auswertung der Octreotid Szintigraphie sind die relativ hohe Strahlenbelastung als auch begrenzte Auflösung, die nur Läsionen größer von 15 mm abbildet (Lastoria, Vergara et al. 1998). Die langjährig angewandte Methode der planaren Octreotidszintigraphie wurde durch die dreidimensionale Bildakquisition mittels Einzelphotonen-Emissionscomputer-tomographie (single photon emission computed tomography, SPECT) Darstellung aufgewertet (Maas and Forrer 2011). Auch hier werden nur Läsionen bis zu 8 mm Größe dargestellt, weiterhin stört die überlagernde physiologische Leberaktivität.

#### Thallium Szintigraphie

Higuchi et al. führte bei 46 MG Patienten präoperativ vor der Thymektomie eine Thallium 201 (<sup>201</sup>Tl)- SPECT Szintigraphie durch (Higuchi, Taki et al. 2001). Die Studie basierte auf der Eigenschaft von Thallium, Gewebe mit erhöhter Stoffwechselaktivität und vermehrtem Blutfluss sichtbar zu machen (Elgazzar, Fernandez-Ulloa et al. 1993). Die Aufnahme von Thallium war bei Thymompatienten rasch erhöht und bei LFH Patienten im Vergleich dazu verzögert (Higuchi, Taki et al. 2001), die Anreicherung bei normaler Thymushistologie blieb jedoch aus. Später wurden diese Ergebnisse widerlegt (Yasukawa, Yoshikawa et al. 2004), so dass die Bedeutung dieser ergänzenden Untersuchung in der Thymusdiagnostik bislang umstritten war.

### Fluor-18-Desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie

Die Aufnahmeaktivität in der Fluor-18-Desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) differenziert histologisch aggressivere Thymome und Thymuskarzinome aufgrund der Stoffwechselaktivität von niedriggradigen Thymomen (Typ A-B2) (Benveniste, Moran et al. 2013). Dies ermöglicht, Patienten mit Anhalt für niedriggradige Thymome einer Resektion zuzuführen, währenddessen Patienten mit sehr hoher Anreicherung unter der Frage eines Thymuskarzinoms oder Lymphoms zunächst biopsiert werden sollten. Gleichzeitig kann das FDG-PET die Organinvasivität von Thymomen (insbesondere Perikardinfiltration und damit Abgrenzung Stadium II von Stadium III nach Masaoka) (Masaoka, Monden et al. 1981) aufgrund der limitierten Auflösung und überlappenden Aufnahmeaktivität nur begrenzt abbilden (Benveniste, Moran et al. 2013). Es ist wertvoll für die Detektion von Lymphknotenbeteiligung und hämatogener Metastasen beim Thymuskarzinom (Priola and Priola 2014).

Grundsätzlich kann eine Traceraufnahme des Thymusgewebes im FDG-PET auch Korrelat einer LFH sein oder physiologisch bei Kindern und Erwachsenen vor dem 40. Lebensjahr aufgrund der höheren Stoffwechselaktivität vorkommen (Kumar, Regmi et al. 2009, Priola and Priola 2014). Dabei können technische Faktoren und physiologische Gegebenheiten Aktivitätsschwankungen bis zu 50% des standardisierten Aufnahmewertes (standardized uptake value, SUV) verursachen.

#### 3.1.2. Fragestellung und Methoden

Ziel der Arbeit war es, Sensitivität und Spezifität der kombinierten Anwendung von Thorax-CT und Somatostatin-Rezeptor basierter Bildgebung des Thymus in der Diagnostik von Patienten mit MG zu beschreiben (Jordan, Kellner et al. 2016).

Es wurden 22 MG Patienten mit nachgewiesenen AChR-AK prospektiv untersucht, deren radiologische und serologische Vorbefunde (Nachweis von AK gegen Titin, Ryanodin-Rezeptor) Hinweise auf eine mediastinale Raumforderung lieferten. Zudem wurden Patienten, die formal keine Kriterien zur Thymektomie bei MG erfüllten (Spätmanifestation der Myasthenie, mehrjährige Erkrankungsdauer, relative operative Kontraindikationen bei Multimorbidität) sowie zur medizinisch indizierten Thymektomie zunächst ambivalent eingestellte Patienten eingeschlossen. Ziel der

dualen Bildgebung war die Frage nach Vorliegen eines Thymoms. Ergänzend wurde bei 7/22 Patienten die Thallium-Szintigraphie durchgeführt.

Die radiologische Beurteilung des Thorax-CT umfasste die Klassifikation der Befunde als „normal“ (kein Thymom) bzw. „Verdacht auf Thymom“. Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie wurde unter intravenöser Injektion von 175 MBq <sup>111</sup>In-DTPA-[D-Phe]-Octreotid der Firma Mallinckrodt pharmaceuticals® durchgeführt. Die Traceraufnahme wurde im Abstand von 4 Stunden und 24 Stunden nach Injektion abgelesen. Dabei wurden planare Ganzkörperaufnahmen als auch SPECT- und SPECT-CT Aufnahmen der zerviko-thorako-abdominalen als auch inguinalen Körperregionen erstellt. Die semiquantitative Auswertung durch drei verblindete Untersucher erfolgte durch Graduierung des Ausmaßes der Octreotid-Bindung in Relation zum Hintergrundrauschen (Skala 0-4). Die Thallium Szintigraphie wurde durch Injektion von 111 MBq <sup>201</sup>Tl-Chloride (Mallinckrodt pharmaceuticals®) durchgeführt. Die analoge Bildakquisition (planar und SPECT/CT) erfolgte jeweils 10 bzw. 180 min nach Injektion. Bei histologischer Diagnose eines Thymoms wurde die Rate des Zellproliferationsmarkers Ki 67 (MIB 1, Monoclonal Antibody) (Leonardo, Volante et al. 2007) ergänzt.

### 3.1.3. Ergebnisse

Histologisch wurde bei 37,5 % (9/24) Patienten ein Thymom, bei 4,2% (1/24) Patienten ein Thymuskarzinom nachgewiesen. Bei 29,1% (7/24) Patienten bestand eine LFH und bei weiteren 29,1% (7/22) Patienten eine Thymusinvolution. Die jeweilige diagnostische Sensitivität sowohl des Thorax-CT als auch der Octreotid-Szintigraphie zur Detektion eines Thymoms betragen 80 %, die diagnostische Spezifität der Octreotid-Szintigraphie 85,7% und des Thorax-CT 100 % (Jordan, Kellner et al. 2016). Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl war die Sensitivität der Thorax-CT damit etwas geringer als die der Vorarbeiten, die Spezifität etwas verbessert (Nicolaou, Muller et al. 1996, Pirroni, Rinaldi et al. 2002, de Kraker, Kluin et al. 2005) (Tabelle 4). In beiden Verfahren wurden jeweils 2/10 Patienten mit Thymom als nicht thymomverdächtig beurteilt (Jordan, Kellner et al. 2016).

Die kombinierte Anwendung von Thorax-CT und Octreotid Szintigraphie ergab eine diagnostische Sensitivität von 90 % zur Detektion des Thymoms wenn zumindest ein Verfahren auffällig war. Bei zwei Patienten wurde eine fragliche Rezeptorbindung von

Octreotid nachgewiesen, diese Patienten wiesen histologisch eine LFH auf (Jordan, Kellner et al. 2016). Diese Beobachtung wich von vorherigen Arbeiten ab, in denen Patienten mit LFH keine Octreotid Aufnahme zeigten (Lastoria, Vergara et al. 1998, Guidoccio, Grosso et al. 2011). In einem Fall reicherte auch ein Patient mit Thymuskarzinom an, was bei epithelialer Tumorgenese in ca. 50% auftreten kann. Dieser Patient bot auch ein Isaac Syndrom, so dass zumindest die Histologie hinterfragt und stattdessen ein höhergradiges Thymom in Betracht gezogen werden muss.

Die semiquantitative Octreotid Aufnahme korrelierte mit dem WHO Ausbreitungsstadium nach Masaoka ( $r=0,769$ ,  $p=0.017$ ) (Masaoka, Monden et al. 1981) und der Proliferationsrate ki67 ( $r=0,894$ ,  $p=0.001$ ). Die Thallium Szintigraphie zeigte nur bei einem von 4 Thymom- Patienten einen auffälligen Befund (Jordan, Kellner et al. 2016).

#### 3.1.4. Zusammenfassung

Die Kombination von Thorax-CT und Somatostatin Rezeptor basierter nuklearmedizinischer Diagnostik erhöht die Sensitivität der Thymom-Detektion bei Patienten mit MG gegenüber der alleinigen Thorax-CT. Für die Thallium Szintigraphie ergibt sich keine weitere diagnostische Fragestellung (Jordan, Kellner et al. 2016). Bei der Beurteilung muss berücksichtigt werden, dass die Expression von Somatostatin Rezeptoren durch Immunsuppressiva und Prednisolon reduziert wird (Ferone, van Hagen et al. 1999). Zudem kann die Persistenz physiologischer Somatostatin Rezeptoren bei Patienten mit LFH zu Fehlinterpretation der Befunde der Octreotid-Szintigraphie führen.

## 3.2. Paraneoplastische Polymyositis und Myasthenia gravis bei Thymomen

### 3.2.1. Einführung

7-15 % der Patienten mit Thymomen weisen zusätzlich zur MG ein weiteres PNS auf (Evoli and Lancaster 2014, Bernard, Frih et al. 2016), in Japan werden sogar 25% berichtet (Suzuki, Utsugisawa et al. 2013). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Häufigkeit wesentlicher PNS bei Thymompatienten.

Tabelle 5. Paraneoplastische Syndrome bei Thymomen (Marx, Willcox et al. 2010, Evoli and Lancaster 2014, Jordan and Zierz 2016)

Paraneoplastisches Syndrom	Häufigkeit bei Thymomen
Myasthenia gravis	44%
Pure red cell aplasia	2-5 %
Hypogammaglobulinämie	5-20%
Mukokutane Candidose	10%
Polymyositis	5%
Alopecia areata totalis	0.5- 17%
Systemischer Lupus erythematodes	2% - 10%
Neuromyotonie	3%- 5%
Morvan Syndrom (Neuromyotonie und Enzephalitis )	0,8% der Neuromyotonien
Autoimmune autonome Neuropathie	5%
Schilddrüsenerkrankungen	5%
Sehr selten (Häufigkeit <1%) : Lambert Eaton Syndrom, Stiff person Syndrom, paraneoplastische cerebelläre Degeneration, Rheumatoide Arthritis, M. Sjögren, Colitis ulcerosa, Perniziöse Anämie, Dermatomyositis, Paraneoplastischer pemphigus, Lichen planus, Glomerulonephritis	

### *Neuromuskuläre paraneoplastische Syndrome*

MG und Polymyositis gelten als häufigste neuromuskuläre PNS des Thymoms und können sowohl isoliert (Kapitel 1.3.2.) mitunter aber auch gemeinsam auftreten (Souadjian, Enriquez et al. 1974, Weiller, Durand et al. 1984, Raschilas, Mouthon et al. 1999, Marx, Willcox et al. 2010). Etwa 5% der Thymompatienten erkranken an einer Polymyositis, weniger als ein Prozent an einer Dermatomyositis (Jordan, Hanisch et al.

2011). Im Gegensatz zur MG ist die Polymyositis als thymomassoziierte Erkrankung wenig bekannt (Jordan, Eger et al. 2009).

Wesentlich seltener als MG und Polymyositis ist die Neuromyotonie (Tabelle 5), die nach ihrem Erstbeschreiber als „Isaac Syndrom“ benannt wird und in ca. 25% tumorassoziiert insbesondere bei Thymomen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen auftritt (Evoli and Lancaster 2014). In bis zu 90% gelingt immunhistochemisch der Nachweis von AK gegen präsynaptische Kalium-Kanäle. Es besteht eine Hyperexzitabilität der motorischen Endplatte, die sich klinisch als Faszikulationen und Myokymien, schmerzhaft Krämpfe und Steifigkeit, aber auch Schwäche und Muskelhypertrophie präsentieren kann. Auch autonome Symptome (davon 50% Hyperhidrosis) und sensorische Störungen (Häufigkeit ca. 30%) können auftreten. Das klinische Spektrum reicht bei ca. 20% über die „minor Variante“ des benignen Crampus-Faszikulations-Syndroms hinaus und wird dann als sog. Morvan-Syndrom bezeichnet (Irani, Pettingill et al. 2012). Dieses umfasst definitionsgemäß immer eine Neuromyotonie mit einer Enzephalitis mit Verwirrtheit (66%), Halluzinationen (52%), Schlaflosigkeit (90%) sowie eine autonome Dysfunktion (Hyperhidrosis 86%, kardiovaskuläre Auffälligkeiten 48%, Obstipation, Hypersalivation) und tritt tumorassoziiert aber auch idiopathisch auf (Evoli and Lancaster 2014, Bernard, Frih et al. 2016). Zwischenzeitlich konnten als die multifokal exprimierten Zielantigene contactin associated protein (CASPR2) und leucine-rich glioma inactivated protein (LGI1) identifiziert werden, die an der Synthese der spannungsabhängigen paranodalen Kv1 Kalium-Kanäle insbesondere myelinisierter Axone des ZNS und peripheren Nervensystems und des Hippokampus (LGI 1) beteiligt sind. LGI 1-AK treten eher ohne Tumorassoziation auf und führen zu faziobrachial dystonen Anfällen und limbischer Enzephalitis, wohingegen CASPR2-AK bei 29 Patienten mit thymomassoziiertes MG und Morvan Syndrom beschrieben wurden (Irani, Pettingill et al. 2012). Zudem sind bei Thymomen auch isolierte autonome Neuropathien (unter anderem mit Nachweis ganglionären AChR-AK) mit kardiovaskulären Effekten (durch eingeschränkte Herz-Raten-Varianz) aber auch gastrointestinalen Motilitätsstörungen bekannt (Peric, Rakocevic-Stojanovic et al. 2011, Evoli and Lancaster 2014).

In unserer Klinik wurde bei einer 70 jährigen Patientin nach Resektion eines Thymoms WHO Typ AB ein Stiff person Syndrom mit hochtitrigem Nachweis von AK gegen



Glutamatdecarboxylase (GAD) diagnostiziert. Die Patientin berichtete über langjährige thorakale und abdominale Krämpfe, die zu mehrfachen Darmoperationen mit dem Befund der chronischen mesenterialen Ischämie geführt hatten. Stiff person Syndrome treten mit einer Frequenz von weniger als 1% bei Thymompatienten und im Zusammenhang mit autoimmunen polyendokrinen Syndromen bei Defekten des AIRE Gens auf (Weksler and Lu 2014, Wolff, Karner et al. 2014).

#### *Hämatologische thymomassoziierte Erkrankungen*

Thymomassoziierte hämatologische Erkrankungen treten bei ca. 25% der MG Patienten auf und sind damit wesentlich häufiger als die Neuromyotonie (Suzuki, Utsugisawa et al. 2013, Weksler and Lu 2014). Bei der „pure red cell aplasia“ (PRCA) werden Vorläuferzellen der roten Zelllinie durch einen autoimmunen Prozess im Knochenmark zerstört. Seltener kann es auch zur aplastischen Anämie (mit Panzytopenie) und autoimmuner hämolytischer Anämie kommen (Holbro, Jauch et al. 2012). Beim nach dem Erstbeschreiber benannten GOODS Syndrom handelt es sich um ein primäres Immundefizienz Syndrom, das auf die Depletion peripherer B-Zellen mit konsekutiver Hypogammaglobulinämie aller Klassen zurückzuführen ist und häufig erst nach Thymomektomie auftritt (Kelesidis and Yang 2010). Diese Patienten neigen in ca. 40% zu viralen Infektionen, insbesondere mit dem CMV-Virus (Holbro, Jauch et al. 2012) und benötigen bei einer Mortalitätsrate von bis zu 46 % eine rasche Immunglobulin Substitution (Weksler and Lu 2014).

Ein Patient unserer Klinik mit thymomassoziiertes AChR-AK MG entwickelte 3 Jahre nach Thymomresektion eine krisenhafte nunmehr bulbäre MG mit MuSK-AK. Die daraufhin begonnene Behandlung mit Rituximab führte zur Normalisierung seiner bis dato diagnostisch unklaren Anämie und Hypogammaglobulinämie als auch rezidivierender ösophagealer Kandidosen (Jordan, Jordan, submitted), so dass zumindest die hämatologischen Begleitsymptome als thymomassoziiert gewertet werden müssen.

### *Sonstige thymomassozierte Erkrankungen*

Kaum bekannt ist die relativ häufige Alopecia areata, die auf peribulbäre CD8 T-Zell getragene Infiltrate der Haarfollikel zurückgeführt wird und in seltenen Fällen auch bei der autoimmunen klassischen MG vorkommt (Suzuki, Utsugisawa et al. 2013). Selbst ein Pruritus kann Initialsymptom eines Thymoms sein. Auch plötzlich aufgetretene Geschmackstörungen bei unbeeinträchtigter Riechfunktion werden in Assoziation mit thymomassoziierter MG berichtet (Kabasawa, Shimizu et al. 2013).

### 3.2.2. Fragestellung und Methodik

#### *Kasuistik*

Bei einem 60 jährigen Patienten mit Hyper-CK-Ämie (20 fach erhöht) und subakuter proximaler Tetraparese wurde zunächst myohistologisch gestützt durch die Befunde der EMG und entzündliche Veränderungen der proximalen Muskulatur in der MRT eine Polymyositis diagnostiziert (Jordan, Eger et al. 2009). Eine Immunsuppression mit Prednisolon und Azathioprin, später Methotrexat führte zur Normalisierung der CK, besserte die atrophe Tetraparese (Abbildung 6) jedoch nur mäßig. Die Persistenz der Symptomatik und im Verlauf zunehmende belastungsabhängige Schwäche begleitet von Schluckstörung und Doppelbildern (Abbildung 5) führten zur Diagnose einer AChR-AK positiven MG. Es wurde ein Thymom (medullär-spindelzelliger Typ, WHO Klassifikation Typ A) (Marx and Muller-Hermelink 1999, den Bakker, Roden et al. 2014) mit mikroskopischer Kapselinfiltration entsprechend Stadium II nach Masaoka (Marx, Strobel et al. 2014) reseziert. Beide Erkrankungen wurden als PNS des Thymoms gewertet.

#### *Systematischer Review*

Ziel der Untersuchung war bisherige Fälle zur Koinzidenz der MG und Polymyositis bei Thymompatienten und deren klinische Charakteristik zu identifizieren (Jordan, Eger et al. 2009). Eine systematische Literaturrecherche in den entsprechenden Datenbanken identifizierte seit 1940 zwölf Arbeiten mit insgesamt 60 Fällen. Aufgrund des langen Datenzeitraums waren Angaben zu Laborchemie, Histologie und Klinik mitunter

unvollständig, sodass bei den einzelnen Fragestellungen nicht alle Fälle berücksichtigt werden konnten.

### 3.2.3. Ergebnisse

#### *Epidemiologie und Myohistologie begleitender MG und Polymyositis*

In 85% (51/60) der identifizierten Fälle traten Myositis und MG zeitgleich auf. In 3% (2/60) der Fälle wurden subklinisch hochtitrige AK gegen den AChR nachgewiesen. Histologisch handelte es sich bei 70% um eine Polymyositis (wie auch bei unserem Patienten), bei 6,7% um eine Dermatomyositis sowie in 6,7% um eine granulomatöse Myositis. In 17% der kumulierten Fälle war die Zuordnung mit den vorliegenden myohistologischen Angaben nicht spezifischer möglich.

#### *Assoziierte Thymom Typen*

Die Metaanalyse zeigt übereinstimmend mit bisherigen Daten den Erkrankungsgipfel der PNS bei Thymomen vom WHO Typ B2 (hier für die MG 57%) (Weis, Yao et al. 2015). Auch 39% der 28 identifizierten Patienten mit Polymyositis wiesen Anteile von Typ B Thymomen auf.

Jedoch bestanden nach Auswertung der verschiedenen Untersuchungen auch bei 36% (10/28) der Fälle Thymuskarzinome. Dies ist ungewöhnlich, da insbesondere Thymuskarzinome aufgrund des Tumorzellreichtums und vernachlässigbaren lymphoiden Anteils nahezu keine PNS zugesprochen werden (Weksler and Lu 2014). Nach Festlegung neuer histopathologischer Kriterien zur Klassifikation der Thymome und Thymuskarzinome existieren nur noch seltene Fallberichte zur Polymyositis bei Thymuskarzinomen (Inoue, True et al. 2009, den Bakker, Roden et al. 2014). Vermutlich ist davon auszugehen, dass häufig Typ B3 Thymome als Thymuskarzinome eingeordnet wurden, da sie als maligne galten (Ströbel, Weis et al. 2016).

#### *Kardiale Beteiligung bei Polymyositis*

Bei Thymompatienten mit Polymyositis wurden mehrheitlich letale Myokarditiden in einer Häufigkeit von 40% - 62.5% (Weiller, Durand et al. 1984, Raschilas, Mouthon et al. 1999) berichtet. Pathognomonisch für die entzündliche Erkrankung waren Riesenzellen in der Skelettmuskel- und Myokardbiopsie bei 9/15 Patienten (Suzuki, Utsugisawa et al. 2009, Kon, Mori et al. 2013).



Abbildung 5. Okulomotorikstörung bei MG



Abbildung 6. Proximale Atrophie bei Polymyositis

#### 3.2.4. Zusammenfassung

Die insgesamt sehr seltene Koinzidenz einer thymomassoziierten MG mit Polymyositis soll für wesentliche differenzialdiagnostische Aspekte beider Erkrankungen sensibilisieren. Es konnten 60 Fälle aus 12 Publikationen analysiert werden, wobei für die Häufigkeit basierend auf der Grundgesamtheit der Thymome die Datenlage nicht hinreichend dezidiert war. Basierend auf der neuen histopathologischen Klassifikation ist die Assoziation PNS mit Thymuskarzinomen als Seltenheit zu betrachten.

An der Diagnose einer ausschließlichen MG stören die Persistenz von Paresen, eine CK-Erhöhung als auch pathologische Spontanaktivität in der EMG. Insbesondere die Berücksichtigung einer potentiellen kardialen Beteiligung bei Polymyositispatienten indiziert erweiterte Diagnostik und Risikoreduktion für potentiell vital bedrohliche Komplikationen.

### 3.3. Serologische Subgruppen der Myasthenia gravis

#### 3.3.1. Klassische Antikörper bei Myasthenia gravis

AK gegen den muskulären nikotinischen AChR werden bei ca. 85% der Patienten mit generalisierter und ca. 50% okulärer MG nachgewiesen (Phillips and Vincent 2016). Ihre Pathogenität wurde in vitro und in vivo belegt. Sie vermitteln die Schädigung der postsynaptischen Membran zum einen durch Aktivierung des Komplementsystems, bivalente Antikörperbindung mit anschließender Rezeptorendozytose und mitunter eine direkte Blockierung des AChR. Der daraus entstehende Mangel an postsynaptischen AChR als auch Natriumkanälen führt zu einem deutlich geringeren Miniaturendplattenpotential. Dies wiederum führt dazu, dass der nötige Schwellenwert zur Auslösung eines Aktionspotentials nicht erreicht werden kann. Bei ca. 15-20% der Patienten mit generalisierter MG können mit der üblichen Methode des Radioimmunopräzipitations-Assay (RIPA) keine AK gegen den löslichen AChR (Rodriguez Cruz, Al-Hajjar et al. 2015) nachgewiesen werden. Im letzten Jahrzehnt ist es gelungen, bei vielen dieser vermeintlich „seronegativen“ Patienten neue und vermutlich pathogene AK der myasthenen Symptomatik zu identifizieren (Binks, Vincent et al. 2016), sodass nur noch bei weniger als 5% der Patienten mit myasthener Symptomatik die immunologische Zuordnung ausbleibt (Jordan and Zierz 2014, Evoli, Iorio et al. 2016).

#### 3.3.2. Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur

Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur sind bei ca. zwei Dritteln der Patienten mit thymomassoziierter MG nachweisbar und richten sich insbesondere gegen intrazelluläre Antigene wie den Titin- und den Ryanodin-Rezeptor (RyR) (Romi, Skeie et al. 2005, Marx, Porubsky et al. 2015). Diese Antigene werden von den neoplastischen Epithelzellen exprimiert, so dass deren Nachweis bei Patienten unter 50 Jahren als Thymomhinweis gilt (Tabelle 6) (Evoli and Lancaster 2014, Jordan and Zierz 2014). Sie werden aber auch bei Spätmanifestation der MG nachgewiesen und korrelieren hier häufig mit dem Titer der AChR-AK (Hapnes, Willcox et al. 2012). Vermutlich handelt es sich hierbei um eine sekundäre durch einen Muskelschaden entstandene Immunantwort (Voltz, Albrich et al. 1997). Im Gegenzug weisen fehlende AK gegen

Titin und RyR bei der spät beginnenden MG vermutlich eher auf eine LFH des Thymus hin (Gilhus and Verschuuren 2015, Jordan, Kellner et al. 2016). Titin-AK wurden inzwischen auch bei MG gemeinsam mit MuSK-AK und LRP4-AK als auch seronegativen Patienten nachgewiesen, wobei diese Qualität der Nachweisverfahren (sensitiver RIPA) deutlich verbessert wurde. RyR-AK weisen bei klassischer MG auf eine bulbäre Beteiligung und Kopfhalteschwäche hin (Skeie, Aarli et al. 2006). Bei Auftreten eines Thymomrezidivs blieben AChR-als auch Titin-AK unverändert (Buckley, Newsom-Davis et al. 2001).

AK gegen spannungsabhängige Kv1.4 Kalium-Kanäle wurden bei 70/650 (10.8%) japanischer MG Patienten beschrieben, davon wiesen 70% EKG Veränderungen und 47% klinische Zeichen einer Myokarditis auf (Suzuki, Baba et al. 2014). Dies waren insbesondere Patienten mit einem Rezidiv des Thymoms und/oder einer myasthenen Krise (Jordan, Eger et al. 2009, Suzuki, Nishimoto et al. 2013), die in der Biopsie häufig keinen Anhalt für Riesenzellen boten. Im Gegensatz dazu treten in der kaukasischen Bevölkerung Kv1.4.-AK eher bei Frauen mit Spätmanifestation einer meist okulären und milden Form der MG auf (Romi, Suzuki et al. 2012). Insgesamt sind Relevanz, korrespondierender AK-Phänotyp und Mechanismus der kardialen Schädigung noch unzureichend verstanden.

Tabelle 6. Häufigkeit der Antikörper bei Myasthenia gravis und Thymomen (Jordan and Zierz 2014, Marx, Porubsky et al. 2015)

Antikörper gegen	Thymomen	Häufigkeit bei	
		Early onset MG	Late onset MG
AChR	99 %	100 %	90%
Titin	95 %	< 10 %	44-58 % (90% ab 7.LD)
Ryanodin-Rezeptor	50-70 %	< 5 %	6-20 %
IFN $\alpha$	70 %	<5 %	ca. 40%
IL 12	50 %	<10 %	ca. 30%

### 3.3.3. Nachweis neuer Antikörper bei Myasthenia gravis

#### *Low affinity Antikörper gegen AChR*

Schon lange wurde beobachtet, dass viele seronegative MG Patienten sich klinisch nicht von den klassischen AChR-AK positiven Patienten unterscheiden und eine LFH aufwiesen. 2008 konnten in cell based assays (CBA) sogenannte „low affinity AK“ bei 25/38 (66%) seronegativer Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 7). Damit gelang auch die Identifikation eines pathogenen AK bei 50% der vermeintlich seronegativen Patienten mit okulärer MG (Jacob, Viegas et al. 2012, Pitz, Jordan et al. 2013). Dabei werden menschliche embryonale Nierenzellen (sog. HEK Zellen) mit komplementärer cDNA (komplementäre DNA) von AChR und Rapsyn zur Verankerung auf der Oberfläche versetzt (Leite, Jacob et al. 2008). Somit ermöglicht ein dicht mit AChR angereichertes Medium die Bindung auch niedrig konzentrierter AChR-AK vom IgG1 Subtyp. Diese könnten in Lösung kein stabiles divalentes Bindungsverhalten (daher: „low affinity“) aufweisen und sind den bisherigen Messmethoden aufgrund ihrer geringen Affinität im konventionellen RIPA entgangen. Die Auswertung basiert auf indirekter Immunfluoreszenz und ist derzeit wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten (Evoli, Iorio et al. 2016). Die Pathogenität dieser komplementaktivierenden IgG1-AK wurde im Tiermodell bewiesen. „Low affinity AChR AK“ kamen bei 16% (6/37) (Devic, Petiot et al. 2014) sowie 38 % (16/42) (Rodriguez Cruz, Al-Hajjar et al. 2015) der doppelt seronegativen (negativ für AK gegen AChR und MuSK) MG Patienten vor.

Klinik: Diese Patienten unterschieden sich nicht von denen mit klassischer AChR-AK positiver MG und zeigten Früh- und Spätmanifestationen mit entsprechenden Thymusveränderungen als auch Thymome (Devic, Petiot et al. 2014, Kraya, Jordan et al. 2014). In der englischen Arbeitsgruppe zeigten diese Patienten gehäuft eine präpubertale Manifestation und vorwiegend rein okuläre (62.5%) oder mild bulbäre (25%) Symptomatik bei fehlender respiratorischer Beeinträchtigung (Rodriguez Cruz, Al-Hajjar et al. 2015). Die low affinity AChR-AK könnten auch die Prädominanz juveniler milder okulärer Erkrankungen bei Frauen im asiatischen Raum erklären. Eine langfristige Immunsuppression war nur bei 12,5 % der Patienten erforderlich. Bei präpubertaler Manifestation und mildem Verlauf wird aufgrund hoher Remissionsraten bei Nachweis von low affinity AChR AK von einer Thymektomie

abgeraten, währenddessen die generalisierte juvenile MG als Indikation gilt (Rodriguez Cruz, Al-Hajjar et al. 2015). In Thymektomien einzelner Patienten konnten Keimzentren (in geringerer Ausprägung als bei der klassischen Form) als auch eine Thymushyperplasie und ein Thymom nachgewiesen werden (Jacob, Viegas et al. 2012).

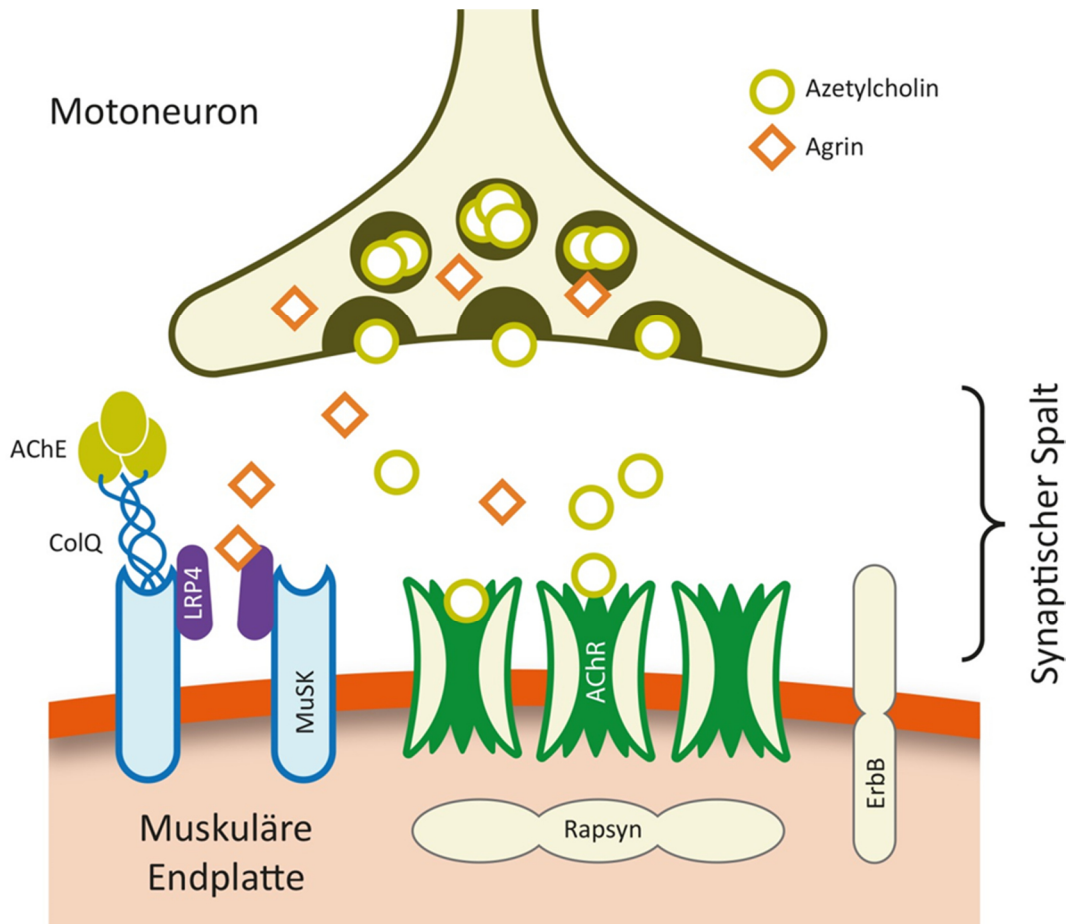


Abbildung 7. Neuromuskuläre Endplatte und Überträgerstoffe, in Anlehnung an (Berrih-Aknin and Le Panse 2014)

Legende: AChE Azetylcholinesterase, AChR Azetylcholinrezeptor, ColQ Collagen Q, LRP 4 Low-density lipoprotein receptor-related protein 4, MuSK Muskelspezifischer Tyrosinkinase-Rezeptor, ErbB Rezeptor für Neuregulin

#### *Antikörper gegen den muskelspezifischen Tyrosinkinase-Rezeptor (MuSK)*

2001 identifizierte Hoch et al. bei seronegativen MG Patienten einen AK gegen die MuSK-Rezeptor Tyrosinkinase (Hoch, McConville et al. 2001). MuSK ist Bestandteil des postulierten Agrin-Rezeptors der neuromuskulären Endplatte (Abbildung 7), der (nach Bindung an den Co-Rezeptor low-density Lipoprotein receptor-related Protein 4 (LRP 4) die Expression und Aggregation der AChR unter Einbindung von DOK 7, der AChR  $\beta$



Untereinheit und Rapsyn vermittelt. Die Bindung an die Ig-like Region der MuSK Ektodomäne verhindert die Aktivierung des Agrin-LRP4-MuSK Komplexes. MuSK-AK gehören zur IgG4-Subklasse und nur zu einem geringen Anteil zu IgG1 bis IgG3 (Tabelle 7). Sie können das Komplementsystem nicht aktivieren sowie sich aufgrund der Einzelkettenkonfiguration nicht verlinken.

Im Mausmodell konnte wie auch bei der AChR-AK positiven MG eine Reduktion der postsynaptischen AChR und der Endplattenpotentiale nachgewiesen werden (Berrih-Aknin and Le Panse 2014). Gleichzeitig blieb jedoch bei der MuSK-AK MG die kompensatorische Mehrausschüttung der präsynaptischen Azetylcholin-Quanten aus (Reddel, Morsch et al. 2014). Dies könnte die häufig schwere myasthene Symptomatik bei vielen Patienten erklären, die wir in unserer Arbeitsgruppe wiederholt beobachten (Hain, Hanisch et al. 2004, Hain, Jordan et al. 2006). Gleichzeitig wird vermutet, dass zusätzlich die IgG1 bis IgG 3 Anteile des AK auch Muskelgruppen mit hoher MuSK Expression schädigen können (Phillips and Vincent 2016).

MuSK-Antikörper werden bei ca. 30-40 % aller bislang seronegativen MG Patienten nachgewiesen, wobei deutliche regionale Unterschiede vermutlich auf verschiedene genetische Prädisposition und Umweltfaktoren zurückzuführen sind (Evoli, Iorio et al. 2016, Jordan, Schilling et al. 2016). Analog der AChR-AK Diagnostik können auch MuSK-AK im CBA nachgewiesen werden. Die Häufigkeit des Nachweises bei dreifach seronegativen MG Patienten (unter Einschluss von low affinity AChR-AK) betrug 83/633 (13%) (Tsonis, Zisimopoulou et al. 2015) und 11/145 (8%) (Rodriguez Cruz, Huda et al. 2015).

Klinik: Auf der deutlichen Endplattendestruktion beruhen der bei 30-70% der MuSK-AK Patienten ausbleibende Effekt des Pyridostigmins und die schwere cholinerge Hypersensitivität in ca. 10% der Fälle (Pasnoor, Wolfe et al. 2010). Im Tiermodell nahmen unter Pyridostigmin sogar der Verlust des AChR und die neuromuskuläre Transmissionsstörung zu (Phillips and Vincent 2016). Die neurophysiologische Diagnostik muss aufgrund limitierter Aussagekraft (auch bedingt durch die Endplattendestruktion) primär auf klinisch betroffene Muskeln ausgerichtet werden (Farrugia, Kennett et al. 2006, Jordan and Zierz 2014). Der klinische Phänotyp der MuSK-AK MG ist regional verschieden. Ein Drittel der Patienten präsentiert sich mit Ptosis und Doppelbildern. Weiterhin manifestieren sich 40% der Patienten mit

prädominanten bulbären Symptomen, die dann bei ca. zwei Drittel innerhalb von 6 Monaten zu einer respiratorischen Krise führen, wie wir in unserer Arbeitsgruppe zeigen konnten (Hain, Hanisch et al. 2004, Jordan, Schilling et al. 2016). Im Verlauf entwickelt sich häufig ein fazio-bulbärer Schwerpunkt, zum Teil mit neuromuskulärer Ventilationsstörung, Schwäche der Nackenmuskulatur und pharyngealen und lingualen Atrophien. Die Effektivität der Immunglobulingabe ist geringer als bei der MG mit AChR-AK. Überzeugend ist mehrheitlich das Ansprechen auf Plasmapherese (Hain, Hanisch et al. 2004, Hain, Jordan et al. 2006, Guptill, Sanders et al. 2011). Mildere Verläufe wurden bei Patienten mit MuSK-AK im CBA beobachtet, dabei trat auch eine Thymushyperplasie bei 23% der Patienten auf (Tsonis, Zisimopoulou et al. 2015). Im Gegensatz zur AChR-AK positiven MG scheint eine Korrelation zwischen MuSK-AK Titer und Schwere der Klinik vorzuliegen (Berrih-Aknin and Le Panse 2014).

#### *Antikörper gegen LRP 4*

2011 wurden im CBA erstmalig AK gegen das low-density Lipoprotein receptor-related Protein 4 (LRP 4) nachgewiesen (Higuchi, Hamuro et al. 2011). LRP 4 fungiert als Agrinrezeptor der neuromuskulären Synapse (Abbildung 7). Nach Bindung von Agrin aktiviert LRP 4 die muskelspezifischen Tyrosinkinase (MuSK) durch Phosphorylierung und vermittelt so die Zusammensetzung der postsynaptischen AChR. LRP4-AK gehören den IgG 1-3 Subklassen an. Im Tiermodell konnte die Komplementaktivierung gezeigt werden, die zur reduzierten LRP 4 Expression führte (Shen, Lu et al. 2013).

Der Anteil der Patienten mit LRP4-AK variierte in den verschiedenen seronegativen Patientengruppen zwischen 3-54 % (Kraya, Jordan et al. 2014, Binks, Vincent et al. 2016). Vermutlich ist dies auf verschiedene Methoden der Antikörpertestungen (Luciferase reporter Immunpräzipitation, ELISA, CBA) aber auch ethnische Hintergründe (Evoli, Iorio et al. 2016) zurückzuführen. Die mit uns kooperierende Arbeitsgruppe von Professor Angela Vincent, University of Oxford, wies LRP4-AK nur bei 2/145 (2,1%) der seronegativen (AChR; MuSK RIA) Patienten nach. Auch das gemeinsame Auftreten mit AChR-AK (Zisimopoulou, Evangelakou et al. 2014) als auch MuSK-AK (Rodriguez Cruz, Huda et al. 2015) sowie ätiologisch unklare LRP 4-AK bei ALS Patienten wurden berichtet.

Klinik: LRP4 AK positive Patienten zeigen initial häufig eine okuläre oder okulobulbäre Symptomatik, seltener sind die Extremitäten betroffen (Tabelle 7). Im Verlauf kann eine moderate bulbäre Erkrankung persistieren. Schwerere Verläufe u.a. mit respiratorischen Krisen treten häufig bei dualem Nachweis von LRP4-AK und MuSK-AK auf (Zisimopoulou, Evangelakou et al. 2014). Mitunter können bei LRP4-AK positiven Patienten hyperplastische Thymusveränderungen auftreten (Kraya, Jordan et al. 2014).

#### *Weitere neu identifizierte Antikörper bei Myasthenia gravis*

Vor kurzem wurden bei bisher weniger als 40 Patienten Antikörper gegen *Agrin* im ELISA und CBA nachgewiesen. Gleichzeitig traten diese bisher mehrheitlich gemeinsam mit AK gegen MuSK, LRP4 und/oder AChR und nur in 2 Fällen isoliert auf (Gasperi, Melms et al. 2014). Ihre Relevanz ist somit noch unzureichend bekannt. Antikörper gegen Cortactin und Collagen Q (CoLQ), die die Azetylcholinesterase verankern, treten gemeinsam mit anderen pathogenen AK der MG auf und sind in ihrer Spezifität noch nicht hinreichend eingeordnet (Evoli, Iorio et al. 2016). Cortactin AK scheinen bei seronegativen Patienten insbesondere bei milden und okulären Verläufen vorzuliegen (Jordan and Zierz 2014, Cortes-Vicente, Gallardo et al. 2016). Tabelle 7 gibt einen Überblick über klinische Charakteristika der Antikörper assoziierten Myasthenieformen.

Tabelle 7. Antikörper Subgruppen bei Myasthenia gravis (Berrih-Aknin and Le Panse 2014, Gilhus and Verschuuren 2015, Binks, Vincent et al. 2016, Evoli, Iorio et al. 2016, Jordan and Zierz 2016)

	Azetylcholinrezeptor- Antikörper (AK) MG				MuSK-AK	LRP4-AK
	Early onset	Thymom	Late onset	Low affinity AChR-AK		
Anteil an MG	85%			3-4 %	5-8%	2%
AK-Subklasse	IgG 1, IgG 3			IgG 1	IgG 4 (IgG1-3)	IgG 1 (IgG 2-3)
Komplement-aktivierung	ja			Ja	nein	ja
Korrelation AK ~ Klinik	nein	nein	nein	?	ja	?
Erstmanifestation (Lebensdekade, LD)	3. LD	5./6. LD	6./7. LD	präpubertal, im Alter	variabel, häufig junge Frauen	variabel, häufig junge Frauen
Geschlecht m:w	1 : 3	1: 1	1,7: 1		1: 4,5	1: 2
Okulärer Anteil	10-15 %	2-3%	20-25%	gehäuft	sehr selten	20%
Befallsmuster	variabel, eher generalisiert	variabel, häufig rasch generalisiert	beliebig	häufig nur okulär, zum Teil auch bulbär und generalisiert	Bulbär betont, respirat. Krisen, häufig auch mild (low affinity AK)	variabel
Thymuspathologie	Häufig	Thymome Typ B1-3	Atrophie, mitunter LFH	Zum Teil auch LFH und Thymome	Unauffällig, bei CBA Fällen auch LFH	2/3 Atrophie, mitunter LFH
Empfehlung zur Thymektomie	Ja	ja, onkologische Indikation	In Einzelfällen	Eher ja, nein wenn nur mild okulär	nein	eher nein

### 3.4. Erfassung kognitiver Fatigue bei Myasthenia gravis

#### 3.4.1. Einleitung

Der Begriff Fatigue beschreibt eine Erschöpfung als physiologische Reaktion auf prolongierte physische oder kognitive Aufgaben (Walker, Berard et al. 2012, Kluger, Krupp et al. 2013). Von den Physiologen wurde der Begriff Fatigue ursprünglich für die Abnahme der Muskelkraft während einer tonischen Muskelkontraktion („time on task performance decrement“) verwendet (Mathis and Hatzinger 2011). Inzwischen wird Fatigue jedoch als ein Symptomkomplex verstanden, der sich sowohl aus der subjektiven Wahrnehmung (Fatigue perception) als auch der der objektiv messbaren Performance Fatigability (Ermüdung) zusammensetzt (Abbildung 8) (Kluger, Krupp et al. 2013). Damit sind auch die einfließenden Komponenten zentraler und peripherer Fatigue verständlich abgebildet (Dobkin 2008). Zugleich wird auch deutlich, dass Unsicherheiten in der Abgrenzung von psychologischen Komorbiditäten als auch Schläfrigkeit bestehen können.

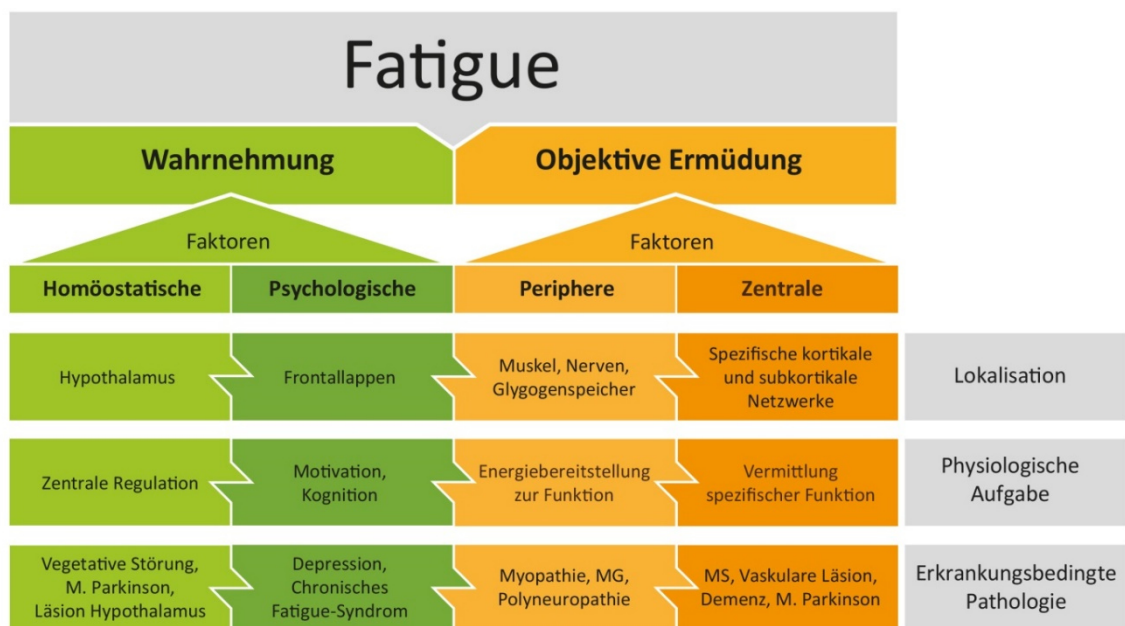


Abbildung 8. Definition des Fatigue Komplexes, in Anlehnung an (Kluger, Krupp et al. 2013)

Ein „Chronic fatigue Syndrom“ bezeichnet das subjektive Gefühl der psychischen und körperlichen Leistungsintoleranz bei einer physiologischen Anstrengung (Mathis and Hatzinger 2011). Dieses ist von Dysregulation des autonomen Nervensystems und erhöhter Vulnerabilität für Schmerz und sensorische Reize geprägt. Infektiöse

Ursachen werden unter anderem angenommen und zunehmende Evidenz für immunologische Pathomechanismen geschaffen (Loebel, Grabowski et al. 2016). Insbesondere bei der MG bedingt die krankheitsspezifisch beeinträchtigte neuromuskuläre Transmissionsstörung einen nicht unerheblichen Teil der peripheren motorischen Fatigue, die auch als „Fatigability“ bezeichnet wird (Dobkin 2008). Zusätzlich gibt es sicher auch hier zentrale Faktoren, die nur schwer zu evaluieren sind (Symonette, Watson et al. 2010, Haran 2011, Lou 2012).

#### 3.4.2. Fragestellung und Methodik

Patienten mit MG berichten häufig nicht nur motorische, sondern auch kognitive Fatigue und sogar kognitive Einschränkungen (Paul, Cohen et al. 2002, Elsais, Wyller et al. 2013, Hoffmann, Ramm et al. 2016). Bisherige Untersuchungen zur kognitiven Fatigue bei Myasthenie basierten ausschließlich auf Selbstbeurteilungsverfahren im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Paul, Cohen et al. 2000, Paul, Cohen et al. 2002, Elsais, Wyller et al. 2013, Hoffmann, Ramm et al. 2016). Etwa 50% der Patienten mit motorischer Fatigue berichteten auch kognitive Ermüdung (Kluger, Krupp et al. 2013). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine direkte pathogenetische Affektion des zentralen Nervensystems nicht angenommen wird (Keeseey 1999), ist ein Modell kognitiver Fatigue bei MG nur schwer zu konstruieren. Zentrale neuronale zytokinvermittelte Mechanismen aber auch schlafbezogene Atmungsstörungen könnten zu kognitiven Einschränkungen und Ermüdung beitragen (Kaminski 2009, Martinez-Lapiscina, Erro et al. 2012, Fernandes Oliveira, Nacif et al. 2015).

In unserer Arbeitsgruppe haben wir uns mit motorischer und kognitiver Fatigue bei Patienten mit langfristig stabiler generalisierter MG beschäftigt (Jordan, Mehl et al. 2016, Jordan, Schweden et al. 2016). Dabei handelte es sich mehrheitlich um Patienten, die entsprechend der MGFA Kriterien im Stadium der kompletten oder pharmakologischen Remission bzw. bei Notwendigkeit der weiteren Einnahme von Pyridostigmin den Kriterien der „minimalen Manifestation“ genügten (Jaretzki, Barohn et al. 2000). In der üblichen klinischen Untersuchung (Belastungstests nach Besinger, repetitive Nervenstimulation) wiesen sie keine oder nur diskrete neuromuskuläre Defizite auf (Barnett, Brill et al. 2013). Ziel war es, die Dynamik der Leistung innerhalb eines Zeitintervalles zu messen und mit der Berechnung des linearen Trendes

abzubilden (Reinard , Bortz 1999, Burschka, Keune et al. 2012). Eine abfallende Leistung wurde als Erschöpfung (fatigability) erfasst und quantifiziert (Jordan, Mehl et al. 2016, Jordan, Schweden et al. 2016).

*Patienten:* 33 stabile Patienten mit MG (Ossermann Stadium II und III, jeweils nach MGFA Kriterien den Stadien der minimalen Manifestation (75,8%), pharmakologischen und kompletten Remission (24,2%) entsprechend sowie 17 gesunde Kontrollpersonen wurden prospektiv untersucht. Die Patienten nahmen ihre reguläre Medikation ein (84,8 % Immunsuppressiva, 75,8 % Pyridostigmin). Die MG Gruppe beinhaltete auch 12/33 Patienten (36.4 %) mit einer paraneoplastischen MG bei Thymom. Die Thymomerkkrankung war zum Untersuchungszeitpunkt vollständig remittiert. Als Ausschlusskriterien galten psychiatrische und kognitive Störungen sowie relevante den Testablauf beeinträchtigende Sehstörungen inklusive Doppelbilder und Ptosis, Hörstörungen, Feinmotorikstörungen sowie pulmonale und kardiale Erkrankungen, die zu (nächtlicher) Hypoxie oder aktueller Belastungsintoleranz prädisponieren könnten.

*Testablauf:* Zur Erfassung der kognitiven Leistung wurden der „d2-R Test“ (Brickencamp, Schmidt-Atzert et al. 2010) als Konzentrations- und Aufmerksamkeitstest neben dem PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) (Gronwall 1977, Schelling, Niemann et al. 2003) angewandt. Der d2-R Test wurde wiederholt, um im Verlauf die Leistung (Konzentrationsleistung zur Beurteilung des Lerneffektes) als auch die jeweilige individuelle Ermüdung innerhalb des Testes (linearer Trend) vergleichen zu können. Es wurde eine jeweils den Tests nachfolgende „Time tap“ Aufgabe, bei der in einem definierten Zeitraum die Taste A des PC angeschlagen werden musste (Perez, Masline et al. 1987, Mueller 2012) durchgeführt. Diese belegte stabile motorische Fähigkeiten über den gesamten Testverlauf. Der „Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)“ wurde als kognitiver Test zur Erfassung des verbalen Wortschatzes eingesetzt und diente der kognitiven Beanspruchung in der Testsituation (Aschenbrenner, Tucha et al. 2000). Er wurde nicht separat ausgewertet. Die subjektive Beurteilung der kognitiven Fatigue und Lebensqualität erfolgte mit Hilfe der Fragebögen: Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (FSMC) (Penner, Raselli et al. 2009) , Myasthenia Gravis Fatigue Scale (MGFS) (Grohar-Murray, Becker et al. 1998), Allgemeine Depressionsskala (ADS) in Kurzversion (ADS-K) (Radloff 1977), Pittsburgh Schlafqualitäts Index (PSQI) (Buysse, Reynolds et al. 1989). Ein potentieller

Einfluss der Schlafqualität sowie der Stimmung (gemessen in PSQI und ADS-K Skala) auf die kognitive Leistung und Wahrnehmung der Fatigue Perzeption konnte in jeweiligen linearen Regressionsanalysen nicht belegt werden.

Zur Beschreibung der individuellen Leistungskurve wurde der lineare Trend als statistisches Trendmodell angewandt (Bortz 1999, Burschka, Keune et al. 2012). Dafür wurden jeweils für beide d2-R Testungen als auch den PASAT die individuellen Leistungen pro konstantem Subintervall zu Grunde gelegt. Das individuelle Leistungsniveau der getesteten Person ist nicht ausschlaggebend, die Quantifizierung der Erschöpfung basiert auf der Dynamik der eigenen Leistung (Bortz 1999). Bei stabiler Leistung ergibt der lineare Trend den Wert „null“, bei Verbesserung innerhalb der Aufgabe ist er „positiv“, bei Leistungsabfall (Fatigue) „negativ“.

### **3.4.3. Ergebnisse**

1. Die Konzentrationsleistung im d2-R Test der MG Patienten war sowohl im ersten als auch im zweiten Testdurchgang den Kontrollen signifikant unterlegen (Tabelle 8). Der Lerneffekt (Steigerung der Konzentrationsleistung) trat in beiden Gruppen ein.
2. Im zweiten Durchgang des d2-R Testes war der Mittelwert des linearen Trends in der MG Gruppe negativ und unterschied sich signifikant von den Kontrollen (Tabelle 8). Dieses Ergebnis der MG Gruppe wurde als kognitive Erschöpfung (Fatigue) interpretiert. Die Kontrollen zeigten im Mittel ein stabiles Leistungsverhalten, das als fehlende Erschöpfung interpretiert wurde. Im individuellen Vergleich beider Durchgänge (t-Test für verbundene Stichproben) fiel der lineare Trend der MG Patienten im zweiten d2-R Test signifikant ab (Tabelle 8).
3. Übereinstimmend mit bisherigen Daten zeigte die Selbstbeurteilung der Fatigue bei MG Patienten signifikant erhöhte Scores im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Subjektive Fatigue und linearer Trend korrelierten nicht.
4. Sowohl die objektive als auch subjektive kognitive Fatigue unterschieden sich zwischen klassischer und paraneoplastischer MG in der Subgruppenanalyse nicht. Der lineare Trend korrelierte mit dem Titer der AChR-AK ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,005$ ), jedoch nicht dem aktuellen klinischen MG-Score (Besinger-Score) (Jaretzki, Barohn et al. 2000).



5. Es bestand ein signifikanter Leistungsabfall im d2-R insbesondere in der Subgruppe der MG Patienten mit Tagesmüdigkeit. Kontrollpersonen als auch nicht tagesmüde MG Patienten wiesen diesen Leistungsabfall nicht auf (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen).

Tabelle 8. d2-R Test und linearer Trend bei MG und Kontrollen (Jordan, Schweden et al. 2016)

	<b>MG Patienten</b> N=33 Mittelwert (SD; SE)	<b>Kontrollen</b> N=17 Mittelwert (SD; SE)	<b>p-Wert</b> (t-test, nicht verbunden)
<b><u>d2-R Test</u></b>			
KL d2-R 1. Durchgang	124,3 (45,3; 7,9)	161,7 (47,3; 11,5)	< 0,05
KL d2-R 2. Durchgang	139,9 (47,3; 8,2)	181,2 (44,4; 10,7)	< 0,005
KL Differenz (1. und 2. Durchgang d2-R) <sup>1</sup>	-15,6 (16,9; 3,0)***	-20,2 (16,6; 4,0)***	
LT d2-R 1. Durchgang	0,02 (0,09; 0,02)	0,02 (0,16; 0,04)	n.s.
LT d2-R 2. Durchgang	-0,06 (0,10; 0,02)	0,01 (0,12; 0,03)	< 0,05
LT Differenz (1. und 2. Durchgang d2-R) <sup>1</sup>	0,08 (0,12; 0,02)***	0,02 (0,18; 0,04) <sup>2</sup>	

KL Konzentrationsleistung, LT linearer Trend, n.s. nicht signifikant

<sup>1</sup>t-Test für verbundene Stichproben zum individuellen Vergleich des LT und der KL im 1. und 2. d2-R Test, \*\*\* t-Test p < 0,001, <sup>2</sup>t-test: p = 0,682

Eine Subgruppenanalyse zur Identifikation klinischer Prädiktoren für kognitive Fatigue (z.B. Anamnese respiratorischer Krisen, maximale Ausprägung der MG im Verlauf, dominante bulbäre Affektion, Thymektomie Status, Remissionsstatus) gelang aufgrund der geringen Anzahl der Patienten nicht.

#### 3.4.4. Zusammenfassung

Das statistische Modell des linearen Trendes bildet die Dynamik einer Leistung innerhalb eines Zeitintervalls ab (Jordan, Schweden et al. 2016). Bei MG-Patienten konnte im Vergleich zu Kontrollen ein signifikanter Abfall der kognitiven Leistung im d2-R Test gezeigt werden, der als Fatigue interpretiert wurde. Der lineare Trend ist unabhängig vom Leistungsniveau des Teilnehmers und gestattet somit den Vergleich von Individuen unterschiedlicher Ausgangsvoraussetzungen. Damit kann mit in der klinischen Routine umsetzbaren Untersuchungen kognitive Erschöpfung objektiv

erfasst und quantifiziert werden. Als geeigneter neuropsychologischer Test erwies sich der d2-R Test, wohingegen der PASAT nicht ausreichend sensitiv war. Die subjektive Erfassung von Fatigue ist mit den Testergebnissen nicht in Einklang zu bringen. Die Ursache der kognitiven Fatigue konnte mit der vorliegenden Arbeit noch nicht hinreichend eingegrenzt werden. Es wird postuliert, dass Fatigue auf bei MG Patienten häufig vorliegende schlafassoziierte Atmungsstörungen zurückzuführen sein könnte (Prudlo, Koenig et al. 2007).

### 3.5. Erfassung motorischer Fatigue bei Myasthenia gravis

#### 3.5.1. Hintergrund

Bei zahlreichen neuromuskulären Erkrankungen wurde motorische Fatigue entweder in Selbstbeurteilungs-Fragebögen oder auch in objektiven Messverfahren erfasst (Schillings, Kalkman et al. 2007). Objektive Messungen erfolgten vorwiegend mit dem Dynamometer. Damit kann in verschiedenen Muskelgruppen die Kraft bei maximaler Kontraktion über einen Zeitabschnitt quantifiziert werden. Nach einer kurzen Erholungszeit wird mit der Ausgangskraft verglichen (Symonette, Watson et al. 2010). Aufgrund der krankheitsspezifischen neuromuskulären Transmissionsstörung scheint es schwierig, motorische Fatigue von der definitionsgemäßen Ermüdung (fatigability) der MG zu trennen. Eine Studie quantifizierte Kraft und Fatigue bei bisher weder symptomatisch noch immunsuppressiv behandelten MG Patienten (Vinge and Andersen 2016, Vinge, Jakobsen et al. 2016).

#### 3.5.2. Fragestellung und Methodik

Ziel des Projektes war (Jordan, Mehl et al. 2016) bei MG Patienten mit langfristig stabiler generalisierter Symptomatik, deren klinischen Befunde in den Belastungstests als auch der Neurophysiologie weitestgehend unauffällig waren (Burns, Conaway et al. 2008, Dobkin 2008), motorische Fatigue zu untersuchen und zu quantifizieren. Dabei wurde mit Hilfe des linearen Trendes (Reinard , Burschka, Keune et al. 2012) die Erschöpfung (peripheral fatigability) bei repetitiven Bewegungen der proximalen Muskulatur gemessen. In die Berechnung dieses Trendverhaltens geht somit die Maximalkraft der Testperson nicht ein.

Patienten: 32 stabile Patienten mit generalisierter MG sowie 17 gesunde Kontrollpersonen wurden prospektiv untersucht. In die MG-Gruppe wurden 13 Patienten mit onkologisch remittierender Thymom-Erkrankung und paraneoplastischer MG eingeschlossen (Marx and Muller-Hermelink 1999). 78 % der Patienten waren im klinischen MGFA (Ossermann) Stadium II bei dominierender Beteiligung der Extremitäten (Jaretzki, Barohn et al. 2000). Den MGFA Kriterien der kompletten und pharmakologischen Remission entsprachen 31,2% sowie dem Stadium der minimalen Manifestation 68,2% der Patienten (Jaretzki, Barohn et al. 2000). Von der

Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten und Kontrollpersonen mit relevanten Antriebsstörungen, kardiopulmonalen und orthopädischen Einschränkungen, die den wiederholten Bewegungsablauf mechanisch, internistisch oder auch schmerzbedingt beeinträchtigen könnten.

Testablauf: Die Studienteilnehmer wurden im standardisierten 6 Minuten Gehstest (6MWT) (Laboratories 2002) als auch einem Armbewegungstest (90 Grad Bewegung einer 500 g Flasche mit ausgestrecktem Arm horizontal in Schulterebene) untersucht. Die Leistungen wurden pro konstantem Subintervall konsekutiv erfasst (Gehstrecke pro 60 sec über 8 min bzw. Aufsetzen der Flasche (taps) pro 15 sec über 90 sec) und daraus der lineare Trend berechnet (Bortz 1999, Burschka, Keune et al. 2012). Bei beiden Aufgaben war eine möglichst schnelle und gleichmäßig über einen Zeitraum andauernde repetitive Bewegung erforderlich. Zusätzlich wurde mit einem Handdynamometer (©2008, Rehaforum MEDICAL) die maximale Handkraft in drei Durchgängen ermittelt. Nachfolgend sollte mit 80-prozentiger Maximalkraft das Dynamometer über einen zu messenden Zeitraum gedrückt gehalten werden.

Die subjektive Einschätzung von Fatigue, Lebensqualität und Stimmung erfolgte in etablierten Fragebögen: MG Fatigue Scale (MGFS) (Grohar-Murray, Becker et al. 1998), MG Activity of Daily Living Scale (MG-ADL) (Wolfe, Herbelin et al. 1999), MG Quality-of-Life scale (MG-QoL) (Burns, Grouse et al. 2011), allgemeine Depressionsskala (ADS) in Kurzversion (ADS-K) (Radloff 1977) und Pittsburgh Schlafqualitäts Index (PSQI) (Buysse, Reynolds et al. 1989).

### 3.5.3. Ergebnisse

1. Sowohl im 6 MWT ist als auch im Armbewegungstest zeigten die MG Patienten einen negativen linearen Trend, der als motorische Ermüdung (Fatigability) interpretiert wurde. Die gesunden Kontrollen zeigten einen dazu signifikant abweichenden stabilen Verlauf (Tabelle 9). Charakteristisch für ein physiologisches Leistungsverhalten ist das Ansteigen der individuelle Leistung durch Mobilisierung von Kraftreserven zum Ende der Untersuchung (Abbildung 9) (Burschka, Keune et al. 2012).

Tabelle 9. Motorische Fatigue bei MG und gesunden Kontrollen (Jordan, Mehl et al. 2016)

	MG Patienten N=32, (M; SD)	Kontrollen N=17, (M; SD)
<u>Dynamometer</u>		
Handkraft [Newton]	283,3; 129.9	328,6; 135,1
Haltedauer [sec]	47,0; 112.6	14,8; 6,2
<u>Armbewegungstest</u>		
Anzahl der Taps/15 Sek.	16,0; 5,1**	22,56; 6,3
Linearer Trend	-0,14; 0,56**	0,32; 0,38
<u>6 Minuten Geh Test (6MWT)</u>		
Entfernung /1 min, m	61,6; 21.8**	90,1; 17,3
Linearer Trend	-0.62; 1.43*	0,24; 0,73

\*\* $P < 0.005$ , \* $P < 0.05$  (T-test, 2 seitig)

2. Der lineare Trend korrelierte bei MG Patienten im Armbewegungstest signifikant mit der mittleren individuellen Anzahl der Taps ( $r = 0,64$ ), jedoch nur gering ( $r = 0,41$ ) mit der mittleren Wegstrecke pro 60 sec im 6MWT. Patienten, die sich durchschnittlich schneller bewegten, ermüdeten geringer als sich langsam bewegende. Bei nur 2/32 Patienten wurde ein mildes pathologisches Dekrement in der 3/Sekunde Stimulation des N. accessorius nach Belastung nachgewiesen. MG Patienten entwickelten am Dynamometer eine geringere Kraft, hielten jedoch deutlich länger als die Kontrollen; die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Dies geht mit der klinischen Beobachtung einher, dass distale Muskeln bei dieser Erkrankung eher selten betroffen sind (Barnett, Bril et al. 2013). Die Korrelation des linearen Trends im Armbewegungstest mit dem quantitativen MG Score (Besinger, Toyka et al. 1983) war nur marginal ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ). Der lineare Trend korrelierte mit dem Titer der AChR-AK ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,005$ ) und dem Ersterkrankungsalter ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,005$ ).

3. Linearer Trend und subjektive motorische Fatigue waren unabhängig vom Vorliegen einer Thymomerkrankung.

4. Übereinstimmend mit Vordaten waren die Scores der subjektiven Fatigue bei MG Patienten signifikant erhöht. Eine Korrelation zum linearen Trend bestand nicht.

### 3.5.4. Zusammenfassung

Motorische Ermüdung konnte als Abfall der Geschwindigkeit proximaler repetitiver Bewegungen bei stabilen und zumindest partiell remittierten MG Patienten gezeigt werden (Jordan, Mehl et al. 2016). Quantifiziert wurde dies anhand des linearen Trendes über den gesamten Zeitabschnitt. Diese Methode unterscheidet sich von der bisherigen Erfassung der Fatigue am Dynamometer, wo Ermüdung als prozentualer Abfall der Maximalkraft einer initial isometrischen Kontraktion gemessen wurde (Katsiaras, Newman et al. 2005, Symonette, Watson et al. 2010, Vinge and Andersen 2016). Es bestand eine deutliche Korrelation der motorischen Ermüdung mit dem Titer der AChR-AK, jedoch nicht dem aktuellen klinischen MG (Besinger) Score. Die angewandten Tests sind für den klinischen Alltag geeignet. Eine Korrelation zur subjektiven motorischen Fatigue bestand nicht. Auch unterschieden sich Patienten mit paraneoplastischer MG nicht von denen mit klassischer Erkrankungsform.

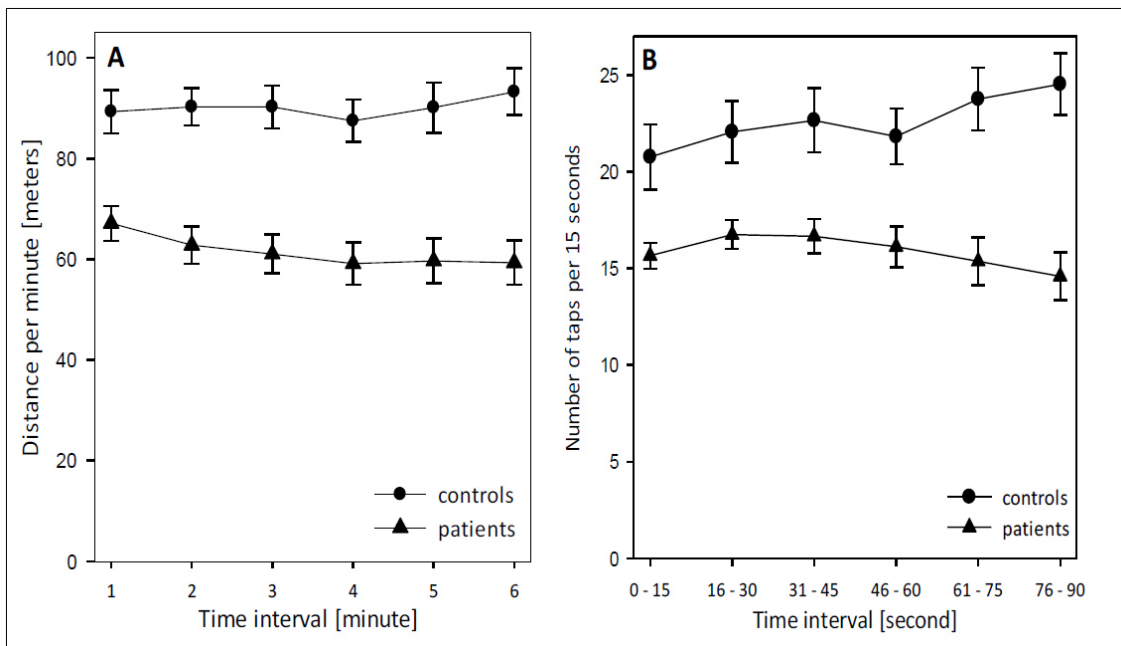


Abbildung 9. Verlauf der Leistung im (A) 6-min-Geh-test (6MWT) und (B) Armbewegungstest entsprechend der Zeitintervalle. Darstellung als Mittelwert mit SD. Während bei den Kontrollen die Leistung einen U-förmigen Verlauf zeigt bleibt die Beschleunigung der Leistung zum Ende bei den MG Patienten aus (Jordan, Mehl et al. 2016).

## 4. Diskussion

### 4.1. Radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik bei Thymomen

#### 4.1.1. Indikationsstellung zur Thymektomie

Die radiologische Bildgebung des Thorax gehört grundsätzlich zur Basisdiagnostik bei Erstdiagnose einer myasthenen Erkrankung (Wiendl, Hohlfeld et al. 2015). Auch Patienten mit isolierter okulärer Symptomatik sollten ein Thorax-MRT (oder Thorax-CT) erhalten, da bei Thymompatienten eine initial isolierte Augenbeteiligung durchaus auftreten kann (Oosterhuis 1997). Gleichzeitig ist natürlich die Wahrscheinlichkeit einer Altersmyasthenie vom okulären Typ durchaus höher (Vincent, Clover et al. 2003). Die ergänzende Anwendung SSR basierter Verfahren neben der Thorax-CT erhöht die Sensitivität der Thymomdetektion bei MG Patienten auf 90% (Jordan, Kellner et al. 2016). Eine fehlende Somatostatinaufnahme muss differentialdiagnostisch eher an Thymuskarzinome oder andere mediastinale Raumforderungen (Lymphome, Hamartome) denken lassen (Ackman, Verzosa et al. 2015). Zu beachten sind Fehlbeurteilungen aufgrund der Expression von SSR bei LFH als auch der Rückgang der SSR unter Prednisolon Therapie (Ferone, van Hagen et al. 1999, Jordan, Kellner et al. 2016). Im prospektiven Vergleich der nuklearmedizinischen Verfahren bei neuroendokrinen Tumoren besitzt die SSR basierte Bildgebung weiterhin ihren Stellenwert (Binderup, Knigge et al. 2010). Das für SSR nicht spezifische FDG-PET kann komplementär bei negativem SSR Status oder hohen Proliferationsstadien zur Abgrenzung von Thymuskarzinomen oder auch Lymphomen eingesetzt werden (Benveniste, Moran et al. 2013). 2016 wurde die erste prospektive Vergleichsstudie publiziert, die den bisher nur in Fallsammlungen beschriebenen Nutzen der Thymektomie bei generalisierter AChR-AK positiver MG in den ersten Erkrankungsjahren (hier Erkrankungsdauer maximal 5 Jahre, postoperative Nachbeobachtung mindestens 3 Jahre) belegen (Wolfe, Kaminski et al. 2016). Bei Thymomverdacht besteht unabhängig davon immer eine onkologische Indikation zur Thymektomie (Harnath, Marx et al. 2012).

Die kombinierte Anwendung der radiologischen und nuklearmedizinischen Diagnostik vermag nicht nur MG Patienten mit potentieller Thymomerkkrankung zu identifizieren, sondern erhärtet auch die Indikation zur Thymektomie bei isolierter okulärer MG oder

Ambivalenz des Patienten zur Operation (Jordan, Kellner et al. 2016). Ebenso sollte bei rasch progredienter klinischer AChR AK positiver MG die Bildgebung wiederholt werden, da Mikrothymome der initialen Darstellung entgehen können (Cheuk, Tsang et al. 2005, Mori, Nomori et al. 2007).

#### 4.1.2. Staging und „targeted Therapie“ bei Patienten mit Thymomen

SSR basierte Verfahren werden sowohl präoperativ als auch postoperativ zur Beurteilung des Resektionsstatus sowie in der Nachsorge zur Frage des Therapieansprechens und potentieller Rezidive (in Kombination mit radiologischer Diagnostik) empfohlen (Vladislav, Gokmen-Polar et al. 2013).

Bei Vorliegen invasiver Thymomstadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose können SSR basierte Verfahren präoperative Aussagen zum Befall benachbarter Organe sowie seltener Metastasen liefern. Die Untersuchung wird daher für die Darstellung des gesamten Körpers angestrebt. Wenngleich der WHO Klassifikation entsprechende „niedriggradige“ Thymome, die mehrheitlich Ursachen der paraneoplastischen MG sind, selten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein invasives Stadium erreicht haben, so lagen dennoch bei 4,1 % der Typ A und AB Thymome zum Resektionszeitpunkt bereits Invasionsgrade entsprechend des Masaoka Stadium III und bei 1,7 % sogar des Masaoka Stadiums IV vor (Green, Marx et al. 2015). Dies erfordert jeweils ein individuell interdisziplinäres Therapiekonzept (Kelly, Petrini et al. 2011).

Eine maximale Resektion gilt als bedeutendster Prognosefaktor bei Thymomen (Ried, Marx et al. 2016). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erreichten 28% der Thymome WHO Typ B2 bereits Masaoka Stadium III und 11% Masaoka IV (Travis, Brambilla et al. 2015). Selbst bei kompletter Resektion eines Typ B2 Thymoms beträgt die Rezidivrate im Masaoka Stadium II 32% und im Stadium III 41% (Gomez, Komaki et al. 2011). Im Rezidivstadium der Thymome treten häufig ausschließlich Lokalrezidive auf, deren möglichst komplette Resektion unter prognostischem Aspekt angestrebt wird und bei zwei Drittel der Patienten möglich ist (Harnath, Marx et al. 2012). Insbesondere postoperativ ist die Beurteilung der SSR basierten Aufnahmen durch posttherapeutische und unspezifische Veränderungen (wie auch beim FDG PET) erschwert (Leondi, Koutsikos et al. 2005, Gao, Kornblum et al. 2007). Zudem gilt ein



positiver SSR Status bei fortgeschrittener Thymomerkrankung als Target einer SSR basierten Therapie (Kelly, Petrini et al. 2011).

#### 4.1.3. Entwicklung der Somatostatin-Rezeptor basierten Bildgebung

Mit dem Peptidanalogen des Somatostatins DOTATOC (DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotid, Edotreotid) wurde ein sensitiveres Verfahren der SSR basierten Bildgebung entwickelt, das zunehmend die Octreotidszintigraphie ablöst (van Essen, Sundin et al. 2014). In Verbindung mit dem Positronenstrahler Gallium-68 zeigt der Tracer eine 9fach höhere Aktivität zum SSR als Indium-Octreotid (Gabriel, Decristoforo et al. 2007, Miederer, Seidl et al. 2009) und ermöglicht als DOTATOC PET-CT eine deutlich höhere Ortsauflösung bis zu 2-3 mm (im Vergleich SPECT 8 mm) (Maas and Forrer 2011). Damit einher geht eine deutlich geringere Strahlenbelastung von nur ca. 3,5 mSv (entsprechend der natürlichen Nuklidbelastung ähnlich dem SPECT) gegenüber der Octreotidszintigraphie von etwa 12 mSv (Maas and Forrer 2011).

Durch die höhere Nachweisempfindlichkeit des DOTATOC-PET entziehen sich SSR besetzte Leberläsionen im Gegensatz zum SPECT nicht mehr dem Nachweis bei deutlich geringeren Untersuchungszeiten (ca. 110 min Halbwertszeit). Mit Hilfe des DOTATOC PET-CT gelingt es, bei MG Patienten den SSR Besatz diskreter Läsionen, die histologisch Thymomen entsprachen, darzustellen (Abbildung 10 und 11). Somit können nun auch Mikrothymome, deren Größe weniger als 10 mm beträgt, zunehmend visualisiert werden (Cheuk, Tsang et al. 2005, Mori, Nomori et al. 2007).

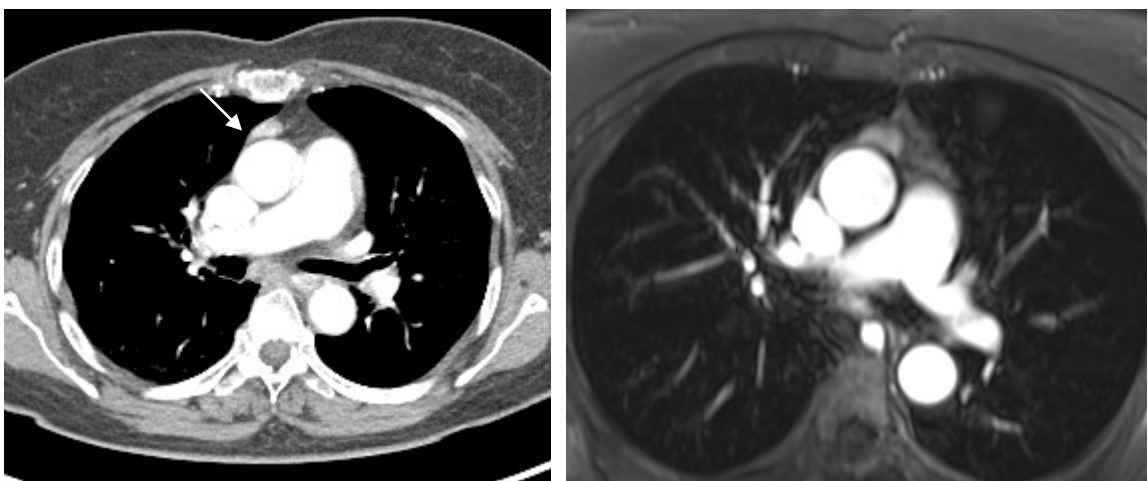


Abbildung 10. Thymusrest mit KM aufnehmender fokaler Läsion in der Thorax-CT (links) und MRT (rechts), histologisch einem Thymom AB, Masaoka Stadium I, entsprechend

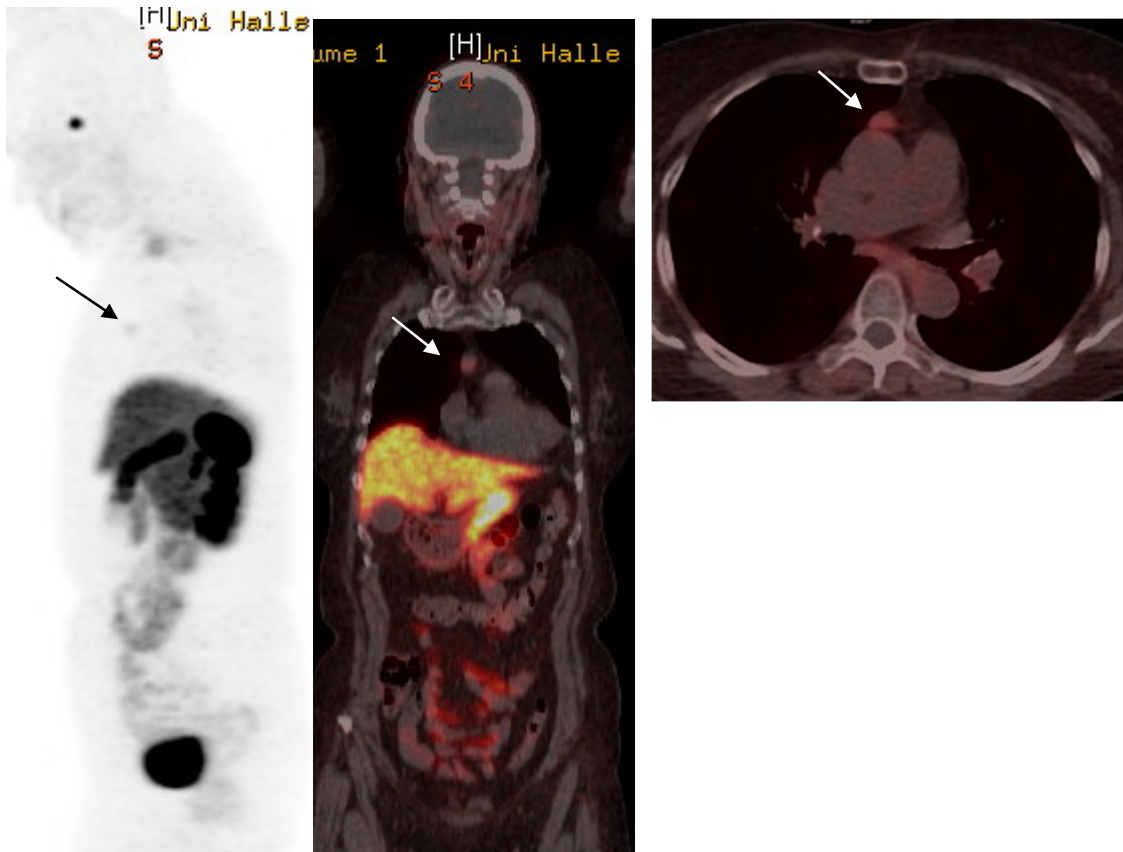


Abbildung 11. Somatostatin Rezeptor basierte Darstellung des Thymoms bei der gleichen Patientin; Octreotidszintigraphie, sagittale Übersicht (links); DOTATOC-PET/CT mit Herdbefund des Somatostatin Rezeptor positiven Thymoms neben physiologischer Aktivität (mittig) und transversal (rechts)

## 4.2. Diagnostik und Therapie paraneoplastischer Syndrome bei Thymomen

### 4.2.1. Koinzidenz von Myasthenia gravis und Polymyositis

Myasthenia gravis (Häufigkeit 44% bei Thymomen) und Polymyositis (Häufigkeit 5% bei Thymomen) sind die häufigsten neuromuskulären PNS der insgesamt seltenen Thymomerkkrankung. Mitunter treten beide Erkrankungen gemeinsam auf (Jordan, Eger et al. 2009).

#### *Klinische Differentialdiagnose der Polymyositis und MG*

Diese umschließt bei beiden Erkrankungen eine proximale Schwäche, wobei die Belastungsabhängigkeit und Doppelbilder für eine Polymyositis ungewöhnlich sind (Jordan, Hanisch et al. 2011, Dalakas 2015). Im Gegensatz zur Dermatomyositis ist die Polymyositis häufig schmerzlos, zeigt jedoch im Vergleich zur MG eine subakute Erhöhung der CK. Sowohl mimische Beteiligung als auch Schluckstörung sind im Verlauf einer Polymyositis mitunter möglich, gelten jedoch als klassische myasthene Symptome. Respiratorische Krisen können im Verlauf beider Erkrankungen durchaus auftreten. Proximale Paresen können bei der MG als Defektzustand (Defekt-Myasthenie) fehlinterpretiert werden (Oosterhuis and Bethlem 1973, Jordan, Mehl et al. 2016) und gleichzeitig auf eine Polymyositis hinweisen (Dalakas 2015). Selbst ein pathologisches Dekrement in der repetitiven Stimulation stützt zwar den dringenden Verdacht einer MG, dennoch kann der Befund auch unspezifisch bei Myositiden und Motoneuronenerkrankungen auftreten (Howard 2013). Gleichzeitig kann das pathologische Dekrement im Stadium einer sich manifestierenden subakuten MG noch fehlen (Liik and Punga 2016). Myopathische Potentiale können auch bei der MG in Extremitäten als auch mimischer Muskulatur auftreten, gleichzeitig weist pathologische Spontanaktivität eher auf einen floriden unter anderem myogenen Prozess hin (Nikolic, Basta et al. 2016). Letztlich sollte das Ansprechen auf Azetylcholinesterasehemmer bei der MG effektiver sein.

#### *Myohistologie der Polymyositis*

Die in der Analyse (Jordan, Eger et al. 2009) berücksichtigten histologischen Befunde müssen retrospektiv in der histologischen Klassifikation kritisch bewertet werden. Erst in den letzten Jahrzehnten wurden diagnostische myohistologische Kriterien der

Myositis revidiert und durch ergänzende immunhistochemische Charakterisierung CD4 und CD8 positiver T-lymphozytärer Infiltrate spezifischer aufgewertet. Dies führte dazu, dass die Polymyositis mit einem Anteil von 5-10% aller entzündlichen Muskelerkrankungen wesentlich seltener diagnostiziert wird (Chahin and Engel 2008). Die Polymyositis tritt meist als Overlap Myositis bei Vaskulitiden und Kollagenosen auf. Die Koinzidenz der Polymyositis und MG bei 85% der recherchierten Fälle erscheint ungewöhnlich hoch (Jordan, Eger et al. 2009). Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei ca. 33 % der Patienten mit MG entzündliche Muskelinfiltrate als Epiphänomen beschrieben wurden. Zur Differenzierung der Myositis kann der CD 45 RA Status der infiltrierenden T-Lymphozyten genutzt werden (Zamecnik, Vesely et al. 2007).

#### *Myopathien mit SRP-Antikörpern*

Bei dem dargestellten Patienten (Jordan, Eger et al. 2009) wurden 10 Jahre nach Thymomektomie unter Immunsuppression mit Azathioprin AK gegen SRP (Signal recognition peptide) nachgewiesen. Dieser AK wurde in 15% der nekrotisierenden autoimmunen Myopathie beschrieben. Diese immunvermittelte Muskelerkrankung wurde erst im letzten Jahrzehnt als eigenständige Entität definiert, bei der dominante Muskelnekrosen ohne primäres entzündliches Infiltrat bei deutlicher CD68 positiver makrophagozytärer Abräumreaktion auftreten (Dalakas 2015). SRP-AK assoziierte Myopathien kommen unter anderem bei Tumoren, Overlap-Phänomenen aber auch idiopathisch vor (Dalakas 2015). Die initiale Myohistologie, die zur Diagnose der Polymyositis in unserem dargestellten Fall führte, zeigte eine für eine Polymyositis typische endomysiale Infiltration CD8 positiver T-Lymphozyten in nicht nekrotische Muskelfasern, wobei eine Makrophagendominanz auffiel. Das Auftreten myositis-spezifischer AK (Jordan, Hanisch et al. 2011) ist bei Thymom assoziierten Myositiden sehr ungewöhnlich. Auch bisherige Fälle paraneoplastischer SRP assoziierter Myopathien waren nicht auf ein Thymom zurückzuführen (Kassardjian, Lennon et al. 2015, Picard, Vincent et al. 2016). Gleichzeitig kann postuliert werden, dass die SRP-AK Synthese nur Epiphänomen der breiten Autoimmunisierung in Folge des Thymoms ist (Evoli and Lancaster 2014). SRP-AK assoziierte nekrotisierende Myositiden remittieren häufig nur partiell und sind therapieresistent (Watanabe, Uruha et al. 2016). Bei dem dargestellten Patienten bestand in der Verlaufskontrolle nach 10 Jahren unter

Azathioprin eine nur partiell remittierte Erkrankung mit führender proximaler beinbetonter atropher Tetraparese bei normalisierter CK und fehlender myasthener Reaktion, was für die MG eher ungewöhnlich ist.

#### *Herzmuskelbeteiligung bei Polymyositis*

Bei klassischer Polymyositis und Dermatomyositis ist eine, häufig auch subklinische, kardiale Beteiligung nicht selten (Bazzani, Cavazzana et al. 2010). Diese geht auf die entzündliche Mitbeteiligung des Myokards (Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen) als auch der Koronarien durch Vaskulitis zurück. Die entzündlichen Veränderungen können am besten in der Herz-MRT dargestellt werden. Die Formation von Riesenzellen in Skelettmuskel- und Myokardbiopsie geht auf die Endozytose durch phagozytierende Makrophagen zurück, die apoptotisches Material hinterlassen und fusionieren (Chambers and Spector 1982). Gleichzeitig werden Riesenzellen auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel der ulcerösen Kolitis, dem Morbus Crohn, der rheumatoiden Arthritis, dem Lupus erythematodes, der orbitalen Myositis, der Dermatomyositis, perniziösen Anämie, insulinabhängigen Diabetes mellitus berichtet (Kon, Mori et al. 2013).

Aus der Gruppe der AK gegen quergestreifte Muskulatur scheinen AK gegen den spannungsabhängigen Kaliumkanal 1.4 (KV 1.4) mit kardialen Auffälligkeiten assoziiert zu sein. Diese AK wurden in Japan bei 4/6 Thymompatienten, die parallel an Myokarditis und/oder Myositis erkrankten, nachgewiesen (Suzuki, Utsugisawa et al. 2009, Suzuki, Nishimoto et al. 2013). Diese Patienten wiesen eine schwere Tetraparese mit respiratorischer Insuffizienz neben der kardialen Beteiligung auf und benötigten eine rasche Immuntherapie. Dieses Phänomen mag im Nachgang plötzliche Herztode durch letale Arrhythmien bei zuvor kardial unauffälligen Patienten erklären, zumal entzündliche Infiltrate in der Biopsie fehlen können (Jordan, Kellner et al. 2016). Gleichzeitig wird angenommen, dass betroffene Patienten von immunsuppressiver Therapie kardial profitieren (Suzuki, Baba et al. 2014). Insgesamt ist die Relevanz der Kv1.4-AK noch nicht hinreichend verstanden, da sie auch bei milder MG als auch MK mit kardialer Problematik auftreten können (Suzuki, Baba et al. 2014). Eine klinische Vigilanz bei allen MG Patienten scheint daher angemessen.

#### 4.2.2. Therapeutische Besonderheiten und Nachsorge bei Thymom Patienten

Auch nach der Thymomektomie indiziert die Persistenz der antigenen Epitope eine immunsuppressive Therapie bei Patienten mit paraneoplastischem Syndrom (Evoli and Lancaster 2014). Über diese ist unter Berücksichtigung onkologischer Begleittherapien und deren Risiken (Chemotherapie, mediastinale Radiotherapie) zu entscheiden.

Neben der zuvor dargestellten kardialen Diagnostik beschwerdefreier Patienten mit paraneoplastischer Polymyositis müssen bei Patienten mit Thymomen weitere internistische Risiken bedacht werden. Bei immunvermittelter Immundefizienz (Goods Syndrom) besteht eine nicht unerhebliche Infektionsrate mit *Hämophilus influenzae* (11/51), CMV (5/51), *Candida* (11/51) sowie Infektionen des Darm und Harntrakts (Tarr, Sneller et al. 2001) neben viralen Infektionen. Ein engmaschiges Monitoring des Immunstatus (FACS) unter Einschluss der B-Zellen kann dafür sensibilisieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Immunsuppression relevant, die per se ein potentiell Infektionsrisiko birgt (Gotterer and Li 2016). Bei Diagnose einer Immundefizienz profitieren die Patienten von Immunglobulinen. Darüber hinaus müssen potentielle Anämien (PRCA) und Panzytopenien als PNS bei Thymomen Anlass zu engmaschigem Monitoring und Therapie geben (Holbro, Jauch et al. 2012, Weksler and Lu 2014, Bernard, Frih et al. 2016).

Die eine erhöhte Infektionsneigung von Thymompatienten wird zusätzlich auf die Existenz funktionell relevanter Anti-Zytokin Antikörper (Tabelle 6) zurückgeführt, die insbesondere zu chronischer mukokutaner Candidose prädisponieren (Weksler and Lu 2014). In einer retrospektiven Analyse von 29 Thymompatienten litten 24% an einer Infektion, 10% an einer Autoimmunerkrankung und 45% an einer Kombination aus beiden (Holbro, Jauch et al. 2012). Die Koexistenz potentieller Infektionskomplikationen und die Notwendigkeit der Immunsuppression aufgrund weiterer Autoimmunerkrankungen gestaltet die medikamentöse Therapie bei diesen Patienten zu einer erheblichen Gratwanderung. Gleichzeitig kommt es trotz Immunsuppression zu einem deutlichen Anstieg von AK gegen Interleukin (IL) 12 und Interferon (IFN)  $\alpha$  bei Thymomrezidiven (Buckley, Newsom-Davis et al. 2001).

In der Tumornachsorge ist die relativ hohe Rezidivrate der Thymome in den ersten 10 Jahren, die auch bei R0 Resektion besteht, zu beachten. Entsprechend den Empfehlungen sind in den ersten 2 Jahren postoperativ alle 6 Monate und dann nachfolgend jährlich radiologische Kontrollen durchzuführen ([www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thymic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thymic.pdf) 2016). Hinsichtlich der erhöhten Zweitneoplasierate bei Thymomen wird eine lebenslange Vigilanz unter Einschluss von Kontrolluntersuchungen und Beachtung des UV-Schutzes unter Immunsuppression empfohlen (Weksler, Nason et al. 2012).

### 4.3. Besonderheiten der Therapie serologischer Subgruppen der Myasthenie

#### 4.3.1. Indikation zur Thymektomie

Mehrheitlich generalisieren Patienten in den ersten 2 Erkrankungsjahren und nur 15-20% zeigen langfristig einen isolierten okulären Verlauf der MG. Ca. 70% der Patienten mit AChR-AK stabilisieren sich im Erkrankungsverlauf unter Immunsuppression und erreichen Stadien der kompletten und pharmakologischen Remission sowie der minimalen Manifestation nach MGFA Kriterien (Baggi, Andreetta et al. 2013). Der Effekt der Thymektomie bei Frühmanifestation einer generalisierten AChR-AK positiven MG als Option rascherer Remission in den frühen Erkrankungsjahren wurde nunmehr auch erstmalig prospektiv belegt (Wolfe, Kaminski et al. 2016).

Die Indikation zur Thymektomie bei den neuen MG Formen wird kontrovers geführt (Evoli, Iorio et al. 2016) und basiert auf bisherigen Fallserien und histologischen Befunden von Einzelfällen. Zusammenfassend wird die Thymektomie bei MG-Patienten mit MuSK-AK, LRP4-AK und low affinity AChR-AK nicht empfohlen (Sanders, Wolfe et al. 2016). Gleichzeitig gibt es Subgruppen bei Patienten mit low affinity AChR-AK, die einen objektiven Effekt der Thymektomie und histologisch eine LFH aufwiesen (Rodriguez Cruz, Al-Hajjar et al. 2015).

#### 4.3.2. Medikamentöse Therapieoptionen

Ca. 11-30% mit isolierter okulärer MG remittieren spontan ohne jegliche Immunsuppression oder symptomatische Therapie. Als Risikofaktoren für eine Generalisierung der Erkrankung wurden Seropositivität, das Vorliegen begleitender Immunerkrankungen und einer LFH identifiziert (Wong, Petrie et al. 2016). Prednison hat dabei einen präventiven Effekt (Benatar, Sanders et al. 2012).

Ebenso sind bisher keine Prädiktoren bekannt, die MG Patienten mit rasch progredienter Erkrankung und respiratorischen Krisen identifizieren können (Binks, Vincent et al. 2016). Somit berücksichtigt die Therapie der MG nicht nur die Klinik sondern basiert auch auf der Identifikation assoziierter AK (Evoli, Iorio et al. 2016). Insbesondere bei der häufig klinisch schwer bulbär und therapieresistent verlaufenden MG mit MuSK-AK mit respiratorischen Krisen hat sich die frühe und effiziente Immuntherapie mit CD20 B-Zell depletierenden Antikörpern (Rituximab) bewährt, die



unsere Arbeitsgruppe erstmalig publizierte (Hain, Jordan et al. 2006). Rituximab depletiert prä-B und B-Lymphozyten, jedoch keine langlebigen Plasmazellen, deren AK-Synthese anhält (Sun, Ladha et al. 2014, Phillips and Vincent 2016). Zwischenzeitlich wurden fast 200 Patienten mit Rituximab behandelt. Eine Meta-Analyse zeigte eine Ansprechrate von 88% bei Patienten mit MuSK-AK im Vergleich zu 80% bei Patienten mit AChR-AK bei nur geringem Nebenwirkungsprofil (Iorio, Damato et al. 2015). Verschiedene Vorgehensweisen existieren hinsichtlich der Dosisfindung und Applikationsintervalle (Blum, Gillis et al. 2011, Evoli, Iorio et al. 2016).

Unserem Neuromuskulären Zentrum wurde ein Patient mit MG zugewiesen, der nach Resektion eines Typ B3 Thymoms trotz Immunsuppression und rückläufigen Titern der AChR-AK eine schwere bulbäre Symptomatik mit respiratorischer Insuffizienz erlitt. Nach Identifikation eines zusätzlichen mehr als 20fach erhöhten MuSK-AK Titers führte eine Plasmapherese zu prompter Besserung und Rituximab zu eindrücklicher langfristiger Stabilisierung der Symptomatik (Jordan, Schilling et al. 2016). Dieser Fall veranschaulicht zudem einen seltenen Wechsel assoziierter AK bei MG Patienten.

Aufgrund der cholinergen Nebenwirkungen ist die Therapie mit Azetylcholinesterasehemmern bei Patienten mit MuSK-AK nur begrenzt und meist wenig effektiv möglich. Im Einzelfall kann jedoch die Einnahme von 3,4 Diaminopyridin effektiv sein (Evoli, Alboini et al. 2016); im Tierexperiment wurde korrespondierend präsynaptisch ein erhöhter Quantengehalt an Azetylcholin gezeigt (Morsch, Reddel et al. 2013).

Bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine myasthene Symptomatik jedoch fehlendem AK Nachweis sollte die serologische Diagnostik unter Anwendung der cell based assays komplettiert werden (Binks, Vincent et al. 2016). Insbesondere die Bestimmung der low affinity AChR-AK muss in die Differentialdiagnostik des häufig nur okulären kongenitalen myasthenen Syndroms bei Kindern und jungen Erwachsenen einbezogen werden.

## 4.4. Erfassung von Fatigue bei Myasthenia gravis

### 4.4.1. Quantifizierung motorischer Ermüdung

Motorische Ermüdung ist zunächst das krankheitsspezifische Charakteristikum einer neuromuskulären Transmissionsstörung. Zahlreiche klinische Belastungstests werden angewandt, um Ermüdung zu quantifizieren (Barnett, Brill et al. 2013). Gleichzeitig versagen diese Tests häufig bei stabilen Patienten im späteren Erkrankungsverlauf (Barohn, McIntire et al. 1998). Dann kontrastieren mitunter ärztlicher klinischer Eindruck und vom Patienten berichtete Belastungsintoleranz. Diese Beobachtung geht einher mit unauffälligen Befunden in der 3/Sekunde Stimulation (Barnett, Katzberg et al. 2012, Liik and Punga 2016). Letzteres ist nicht nur durch die verbesserte neuromuskuläre Übertragung in Folge der Medikation zu interpretieren. Häufig limitieren trotz maximaler Stimulation nur niederamplitudige Potentiale (ca. 1 mV) am M. trapezius eine Aussage zum Abfall bei wiederholter Stimulation.

Der lineare Trend ermöglicht die Erfassung motorischer Ermüdung bei relativ geringem Untersuchungsaufwand im klinischen Alltag (Jordan, Mehl et al. 2016). Durch repetitive Bewegungen der proximalen Muskulatur wird die Leistungsdynamik evaluiert und unabhängig vom individuellen Leistungsniveau betrachtet. Der Leistungsabfall wird als eigentliche Ermüdung (fatigability) wahrgenommen (Dobkin 2008), wenngleich damit nur ein Bestandteil des Fatigue-Komplexes erfasst wird (Zwarts, Bleijenberg et al. 2008, Elsaï, Wyller et al. 2013, Kluger, Krupp et al. 2013). Da unsere Arbeitsgruppe erstmals diese Methode einsetzte fehlen derzeit noch Daten zur motorischen Ermüdung bei Patienten mit anderen Erkrankungen.

Insbesondere zeigen diese Ergebnisse auch, dass das Vorhandensein einer Parese nicht notwendigerweise eine motorische Fatigue nach sich zieht. Dies wird durch Studien gestützt, in der ältere Versuchspersonen trotz begleitender Schwäche ein ausdauerndes stabiles Verhalten ohne Ermüdung zeigten (Katsiaras, Newman et al. 2005). Insofern ist davon auszugehen, dass eine residuale Parese oder Atrophie bei MG Patienten nicht zwangsläufig zur motorischen Ermüdung prädisponiert (Oosterhuis and Bethlem 1973).

Bei der Erfassung des linearen Trendes als objektive Performance werden zentrale Anteile des Fatigue Modells subsumiert und nicht separat erfasst (Haran 2011). Dies

wurde bereits in Vorarbeiten diskutiert und könnte durch Einsatz von Methoden transkranieller Magnetstimulation verbessert werden (Schillings, Stegeman et al. 2005, Zwarts, Bleijenberg et al. 2008, Cantor 2010, Symonette, Watson et al. 2010).

Häufig bei MG auftretende psychische Erkrankungen insbesondere Angststörungen und Depression (Magni, Micaglio et al. 1988) überlappen mit potentieller Fatigue (Elsais, Wyller et al. 2013). Zudem gab es statistisch keinen Hinweis auf eine Korrelation des linearen Trends mit Assessment Scores der Stimmungslage (ADS-K), Schlafqualität (PSQI) und fatigue assessment scores (FSMC, MGFS). Die Differenzierung von geschilderter myasthener Belastungsintoleranz von psychosomatischen oder depressiven Begleitsymptomen kann durch den linearen Trend erleichtert werden (Jordan, Mehl et al. 2016). Die Diskrepanz zwischen objektiv erhobenen Befunden und subjektiver Fatigue legt nahe, dass bei fehlenden objektiven Zeichen einer motorischen Ermüdung eher an eine psychotrope Medikation als eine Erhöhung der Pyridostigmin-Dosis gedacht werden sollte (Jordan, Mehl et al. 2016). Zum anderen ist eine Aussage zur objektivierbaren persistierenden Belastungsintoleranz ein belastbares Argument und sowohl in der Therapiemodifikation als auch in der Bewertung funktionell relevanter Beeinträchtigungen hilfreich (Paul, Nash et al. 2001). Da sich klinischer Langzeitverlauf der MG bei klassischer und paraneoplastischer MG nicht unterscheiden, (Evoli, Minicuci et al. 2007) können fehlende Unterschiede in der Beurteilung der motorischen Fatigue gut erklärt werden. Zudem erhielten nur 7/13 Thymompatienten nach der Thymomektomie ergänzende onkologische Therapien (primär mediastinale Radiotherapie).

Die ausgeprägte negative Korrelation zwischen linearem Trend im Armbewegungstest und aktuellem Titer der AChR AK ( $r=-0.6$ ,  $p<0.005$ ) ist schwierig zu interpretieren. Studien und klinische Erfahrung sprechen dafür, dass AChR-AK Titer und klinischer Schweregrad nicht korrelieren, sondern der serologische Befund lediglich in der individuellen Dynamik aufschlussreich ist (Howard, Lennon et al. 1987). Patienten mit erhöhten AK-Titern ermüdeten deutlich ausgeprägter, gleichzeitig war die Korrelation zum klinischen Befund im Besinger-Score nur marginal ausgeprägt (Jaretzki, Barohn et al. 2000). Es kann letztlich nur angenommen werden, dass sekundäre immunologische Mechanismen an der Vermittlung der Fatigue beteiligt sind (Greim, Engel et al. 2007).

#### 4.4.2. Quantifizierung kognitiver Ermüdung

Die Erfassung kognitiver Fatigue bei MG Patienten ermöglicht die Erfassung einer durchaus die Lebensqualität beeinträchtigenden Einschränkung. Wenngleich kognitive Fatigue in der Selbstbeurteilung von Patienten berichtet wird (Hoffmann, Ramm et al. 2016) fehlen doch pathogenetische Modelle, kognitive Fatigue zu erklären. Eine direkte Affektion des Antikörpers im zentralen Nervensystem wird nicht angenommen, gleichzeitig fallen wiederholt kognitive Störungen bei MG Patienten auf (Keeseey 1999). Ursächlich könnten zunehmende Hinweise auf schlafbezogene Atmungsstörungen und kryptische Hypoxie bei MG-Patienten sein (Martinez-Lapiscina, Erro et al. 2012, Kassardjian, Murray et al. 2013). Bei ca. 40-60% der MG Patienten treten bei stabiler Erkrankung und fehlenden respiratorischen Einschränkungen nächtliche Störungen von Schlaf und Atmung auf (Prudlo, Koenig et al. 2007, Fernandes Oliveira, Nacif et al. 2015, Yeh, Lin et al. 2015).

In unserer Untersuchung wurde eine signifikante kognitive Ermüdung bei MG Patienten im wiederholten d2-R Test nachgewiesen, wenngleich eine Steigerung der Konzentrationsleistung im Rahmen des (erwarteten) physiologischen Trainingseffektes deutlich wurde. Besonders auffällig waren dabei Ergebnisse von Patienten mit Tagesmüdigkeit (Jordan, Schweden et al. 2016). Ausgeprägte Tagesmüdigkeit berichten ein Drittel der MG Patienten (Culebras 2005).

Die Prävalenz der Schlafapnoe ist mit 36% bei MG Patienten deutlich gegenüber der Gesamtbevölkerung (hier 20%) erhöht (Nicolle, Rask et al. 2006). Daher scheint bei MG die Erschlaffung bulbärer Muskeln relevanter für eine Beeinträchtigung zu sein als eine vom Zwerchfell getriggerte Hypoventilation (Nicolle, Rask et al. 2006). Insbesondere kann diese auch nach Stabilisierung der bulbären Symptomatik anhalten und ist daher im klinischen Alltag mit konventionellen respirometrischen Untersuchungen eher nicht fassbar. Als Prädiktoren einer Schlafstörung galt ein erhöhter BMI, jedoch konnte keine Assoziation zu AK Konzentration und klinischem Befund aufgezeigt werden (Yeh, Lin et al. 2015). In unserer Studie korrelierte der BMI nicht mit dem Ausmass der erfassten kognitiven Ermüdung.

Pathogenetisch ist weiterhin denkbar, dass Phasen akuter bulbärer und neuromuskulärer Ventilationsstörungen, die bei ca. 20% der Patienten mit

generalisierter Erkrankung auftreten (Prudlo, Koenig et al. 2007), zu residualen kognitiven Einschränkungen im Erkrankungsverlauf führen können.

Auch in diesen Studien konnte der Einfluss der Stimmung als Confounder ausgeschlossen werden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe zur motorischen Fatigue (Jordan, Mehl et al. 2016) korrelierte auch hier der lineare Trend deutlich mit dem AChR –AK Titer ( $r=-0,51$ ,  $p < 0.005$ ).

Eine nachfolgende gezielte Untersuchung von MG Patienten mit objektiver kognitiver Ermüdung als auch beschwerdefreier Patienten sollte unbedingt eine dezidierte Polysomnographie einschließen. Möglichweise gelingt es dann, einen Zusammenhang zur objektiven Fatigue (auch unter Einschluss der motorischen Fatigue) herzustellen als auch prädisponierte klinische Subgruppen in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsverlaufes in einer größeren Patientenkohorte zu identifizieren.

## 5. Zusammenfassung

Die Diagnostik der autoimmunen Myasthenia gravis und daraus resultierende Behandlungsstrategien haben sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Die pathogenetische Zuordnung der Erkrankung geht serologisch über den Nachweis der Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor hinaus. In Folge der Identifikation der Antikörper gegen den MuSK-Rezeptor und LRP 4 als auch die Entwicklung sensitiverer Testverfahren zum Nachweis von „low affinity“ Antikörpern gelten nunmehr nur noch weniger als 5% der Patienten mit Myasthenia gravis als „seronegativ“. Insbesondere bei krisenhafter bulbärer Myasthenie mit MuSK-Antikörpern wird häufig eine Indikation zur individuellen etwas aggressiveren Immuntherapie mit CD 20 Antikörpern gestellt.

Bei der Detektion von Thymomen als Ursache der paraneoplastischen Myasthenie mit Azetylcholinrezeptor-Antikörpern werden ergänzend sensitivere nuklearmedizinische Verfahren angewandt. Diese basieren auf der Visualisierung der Somatostatin-Expression von Thymomen und erlauben aufgrund verbesserter Affinität eine Auflösung bis zu einer Läsionsgröße von 2-3 mm. Dies ermöglicht zunehmend nicht nur den Nachweis sogenannter Mikrothymome sondern indiziert insbesondere bei älteren Patienten die anderweitig nicht empfohlene Thymektomie.

Die klinische Aufmerksamkeit für die Entwicklung weiterer paraneoplastischer Syndrome bei Thymomen kann durch gezielte serologische Diagnostik ergänzt werden. Bei der Betreuung der Patienten mit thymomassoziierter Myasthenia gravis addieren sich Risiken einer Immunsuppression und der primär autoimmun vermittelten Infektionsrisiken als auch Zytopenien. Da die Immunsuppression aufgrund der Persistenz autoreaktiver T-Zellen auch nach Thymomektomie meist nicht verzichtbar ist müssen Dosierung und klinisches Monitoring entsprechend der Komorbiditäten angepasst werden.

Das Auftreten einer „Herz-Myasthenie“ als Korrelat einer primär autoimmun vermittelten paraneoplastischen Affektion kann sowohl das Gewebe von Myokard und Konorarien, aber auch Untereinheiten der spannungsabhängigen Kaliumkanäle betreffen und zu letalen Rhythmusstörungen führen. Die engmaschige Begleitung eines Thymompatienten durch den Neurologen erfordert somit erweiterte

internistische Diagnostik, die über die Frage eines Tumorrezidivs und assoziierter Zweitneoplasien hinausgeht.

Das Modell des linearen Trendes ermöglicht die Abbildung einer über konstante konsekutive Zeitabschnitte andauernden Leistung. Bei Patienten mit stabiler Myasthenie, die in üblichen klinischen Belastungstests unauffällige Befunde zeigten, konnte damit in repetitiven proximalen Muskelbewegungen eine signifikante Ermüdung gegenüber gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse erlauben die Quantifizierung der im klinischen Alltag häufig berichteten jedoch meist nicht objektivierbaren körperlichen Belastungsintoleranz. Das individuelle Leistungsniveau ist für den linearen Trend nicht relevant.

Zudem ermüdeten Myasthenie Patienten auch in kognitiven Testverfahren (d2-R Test für Aufmerksamkeit und Konzentration), sodass auch kognitive Fatigue bei der Erkrankung anzunehmen ist. Da eine Affektion des zentralen Nervensystems durch pathogene Antikörper bei der Myasthenie nicht angenommen wird müssen sekundäre Ursachen der kognitiven Fatigue vermutet werden. Möglich wäre eine Assoziation mit schlafbedingten Atmungsstörungen, die unabhängig von bulbärer und respiratorischer myasthener Symptomatik als obstruktive Schlafapnoesyndrome bei etwa einem Drittel der Patienten mit Myasthenie auftreten. Bei klinischen Verdachtsmomenten sollten die Testung der kognitiven Ermüdung sowie eine gezielte Schlafanamnese unter Einschluss einer Polysomnographie veranlasst werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abboud, H., I. Sivaraman, D. Ontaneda and J. Tavee (2015). "Camptocormia and Pisa syndrome as manifestations of acute myasthenia gravis exacerbation." J Neurol Sci **359**(1-2): 8-10.
- Ackman, J. B., S. Verzosa, A. E. Kovach, A. Louissaint, Jr., M. Lanuti, C. D. Wright, J. A. Shepard and E. F. Halpern (2015). "High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts?" Eur J Radiol **84**(3): 524-533.
- Aschenbrenner, A., O. Tucha and L. K. (2000). "RWT Regensburger Word Fluency test. ." Hogrefe Verlag, Goettingen, Germany.
- Baggi, F., F. Andreetta, L. Maggi, P. Confalonieri, L. Morandi, F. Salerno, P. Bernasconi, C. Montomoli, M. Barberis, R. Mantegazza and C. Antozzi (2013). "Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis." Neurology **80**(2): 188-195.
- Barnett, C., H. Katzberg, M. Nabavi and V. Bril (2012). "The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers." J Clin Neuromuscul Dis **13**(4): 201-205.
- Barnett, T. C., V. Bril and A. M. Davis (2013). "Performance of individual items of the quantitative myasthenia gravis score." Neuromuscul Disord **23**(5): 413-417.
- Barohn, R. J., D. McIntire, L. Herbelin, G. I. Wolfe, S. Nations and W. W. Bryan (1998). "Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score." Ann N Y Acad Sci **841**: 769-772.
- Bazzani, C., I. Cavazzana, A. Ceribelli, E. Vizzardì, L. Dei Cas and F. Franceschini (2010). "Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies." J Cardiovasc Med (Hagerstown) **11**(12): 906-911.
- Benatar, M., D. B. Sanders, G. I. Wolfe, M. P. McDermott and R. Tawil (2012). "Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial." Ann N Y Acad Sci **1275**: 17-22.
- Benveniste, M. F., C. A. Moran, O. Mawlawi, P. S. Fox, S. G. Swisher, R. F. Munden and E. M. Marom (2013). "FDG PET-CT aids in the preoperative assessment of patients with newly diagnosed thymic epithelial malignancies." J Thorac Oncol **8**(4): 502-510.
- Bernard, C., H. Frih, F. Pasquet, S. Kerever, Y. Jamilloux, F. Tronc, B. Guibert, S. Isaac, M. Devouassoux, L. Chalabreysse, C. Broussolle, P. Petiot, N. Girard and P. Seve (2016). "Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review." Autoimmun Rev **15**(1): 82-92.
- Berrih-Aknin, S. and R. Le Panse (2014). "Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms." J Autoimmun **52**: 90-100.
- Besinger, U. A., K. V. Toyka, M. Homberg, K. Heining, R. Hohlfeld and A. Fateh-Moghadam (1983). "Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity." Neurology **33**(10): 1316-1321.
- Binderup, T., U. Knigge, A. Loft, J. Mortensen, A. Pfeifer, B. Federspiel, C. P. Hansen, L. Hojgaard and A. Kjaer (2010). "Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET." J Nucl Med **51**(5): 704-712.
- Binks, S., A. Vincent and J. Palace (2016). "Myasthenia gravis: a clinical-immunological update." J Neurol **263**(4): 826-834.
- Blum, S., D. Gillis, H. Brown, R. Boyle, R. Henderson, D. Heyworth-Smith, P. Hogan, P. Kubler, C. Lander, N. Limberg, P. Pillans, K. Prain, C. Staples, M. Walsh, P. McCombe and R. Wong (2011). "Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(6): 659-663.
- Bortz, J. (1999). "Statistik für Sozialwissenschaftler , 5. Auflage." Springer Verlag 264-273.



Brickencamp, R., L. Schmidt-Atzert and D. Liepmann (2010). "D2-R Attention stress test." Hogrefe(Göttingen, Germany).

Buckley, C., D. Douek, J. Newsom-Davis, A. Vincent and N. Willcox (2001). "Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis." Ann Neurol **50**(1): 64-72.

Buckley, C., J. Newsom-Davis, N. Willcox and A. Vincent (2001). "Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence?" Neurology **57**(9): 1579-1582.

Burns, T. M., M. R. Conaway, G. R. Cutter, D. B. Sanders and G. Muscle Study (2008). "Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite." Muscle Nerve **38**(6): 1553-1562.

Burns, T. M., C. K. Grouse, G. I. Wolfe, M. R. Conaway, D. B. Sanders, M. G. Composite and M.-O. S. Group (2011). "The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis." Muscle Nerve **43**(1): 14-18.

Burschka, J. M., P. M. Keune, U. Menge, U. Hofstadt-van Oy, P. Oschmann and O. Hoos (2012). "An exploration of impaired walking dynamics and fatigue in multiple sclerosis." BMC Neurol **12**: 161.

Buyse, D. J., C. F. Reynolds, 3rd, T. H. Monk, S. R. Berman and D. J. Kupfer (1989). "The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research." Psychiatry Res **28**(2): 193-213.

Cantor, F. (2010). "Central and peripheral fatigue: exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis." PM R **2**(5): 399-405.

Chahin, N. and A. G. Engel (2008). "Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM." Neurology **70**(6): 418-424.

Chambers, T. J. and W. G. Spector (1982). "Inflammatory giant cells." Immunobiology **161**(3-4): 283-289.

Cheuk, W., W. Y. Tsang and J. K. Chan (2005). "Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of the thymic epithelium (so-called microscopic thymoma)." Am J Surg Pathol **29**(3): 415-419.

Chiou-Tan, F. Y. and J. M. Gilchrist (2015). "Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature." Muscle Nerve **52**(3): 455-462.

Cortes-Vicente, E., E. Gallardo, M. A. Martinez, J. Diaz-Manera, L. Querol, R. Rojas-Garcia and I. Illa (2016). "Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin." JAMA Neurol.

Cufi, P., P. Soussan, F. Truffault, R. Fetouchi, M. Robinet, E. Fadel, S. Berrih-Aknin and R. Le Panse (2014). "Thymoma-associated myasthenia gravis: On the search for a pathogen signature." J Autoimmun **52**: 29-35.

Culebras, A. (2005). "Sleep disorders and neuromuscular disease." Semin Neurol **25**(1): 33-38.

Dalakas, M. C. (2015). "Inflammatory Muscle Diseases." N Engl J Med **373**(4): 393-394.

de Kraker, M., J. Kluin, N. Renken, A. P. Maat and A. J. Bogers (2005). "CT and myasthenia gravis: correlation between mediastinal imaging and histopathological findings." Interact Cardiovasc Thorac Surg **4**(3): 267-271.

den Bakker, M. A., A. C. Roden, A. Marx and M. Marino (2014). "Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases." J Thorac Oncol **9**(9 Suppl 2): S125-130.

Detterbeck, F. C., K. Stratton, D. Giroux, H. Asamura, J. Crowley, C. Falkson, P. L. Filosso, A. A. Frazier, G. Giaccone, J. Huang, J. Kim, K. Kondo, M. Lucchi, M. Marino, E. M. Marom, A. G. Nicholson, M. Okumura, E. Ruffini, P. Van Schil, Staging, C. Prognostic Factors, B. Members of the Advisory and D. Participating Institutions of the Thymic (2014). "The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors." J Thorac Oncol **9**(9 Suppl 2): S65-72.

Devic, P., P. Petiot, T. Simonet, T. Stojkovic, E. Delmont, J. Franques, A. Magot, C. Vial, E. Lagrange, A. S. Nicot, V. Risson, B. Eymard and L. Schaeffer (2014). "Antibodies to clustered acetylcholine receptor: expanding the phenotype." *Eur J Neurol* **21**(1): 130-134.

Dobkin, B. H. (2008). "Fatigue versus activity-dependent fatigability in patients with central or peripheral motor impairments." *Neurorehabil Neural Repair* **22**(2): 105-110.

Elgazzar, A. H., M. Fernandez-Ulloa and E. B. Silberstein (1993). "201Tl as a tumour-localizing agent: current status and future considerations." *Nucl Med Commun* **14**(2): 96-103.

Elsais, A., V. B. Wyller, J. H. Loge and E. Kerty (2013). "Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness?" *BMC Neurol* **13**: 132.

Evoli, A., P. E. Alboini, V. Damato and R. Iorio (2016). "3,4-Diaminopyridine may improve myasthenia gravis with MuSK antibodies." *Neurology* **86**(11): 1070-1071.

Evoli, A., R. Iorio and E. Bartoccioni (2016). "Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis." *Expert Rev Clin Immunol* **12**(2): 157-168.

Evoli, A. and E. Lancaster (2014). "Paraneoplastic disorders in thymoma patients." *J Thorac Oncol* **9**(9 Suppl 2): S143-147.

Evoli, A., G. M. Minicuci, R. Vitaliani, A. Battaglia, G. Della Marca, L. Lauriola and A. Fattorossi (2007). "Paraneoplastic diseases associated with thymoma." *J Neurol* **254**(6): 756-762.

Evoli, A., C. Minisci, C. Di Schino, F. Marsili, C. Punzi, A. P. Batocchi, P. A. Tonali, G. B. Doglietto, P. Granone, L. Trodella, A. Cassano and L. Lauriola (2002). "Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome." *Neurology* **59**(12): 1844-1850.

Fang, F., O. Sveinsson, G. Thormar, M. Granqvist, J. Askling, I. E. Lundberg, W. Ye, L. Hammarstrom, R. Pirskanen and F. Piehl (2015). "The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study." *J Intern Med* **277**(5): 594-604.

Farrugia, M. E., R. P. Kennett, J. Newsom-Davis, D. Hilton-Jones and A. Vincent (2006). "Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis." *Muscle Nerve* **33**(4): 568-570.

Fernandes Oliveira, E., S. R. Nacif, N. Alves Pereira, N. T. Fonseca, J. J. Urbano, E. A. Perez, V. Cavalcante, C. Santos Oliveira, G. Insalaco, A. S. Oliveira and L. V. Oliveira (2015). "Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review." *J Phys Ther Sci* **27**(6): 2013-2018.

Ferone, D., P. M. van Hagen, A. Colao, L. Annunziato, S. W. Lamberts and L. J. Hofland (1999). "Somatostatin receptors in the thymus." *Ann Med* **31** Suppl 2: 28-33.

Gabriel, M., C. Decristoforo, D. Kendler, G. Dobrozemsky, D. Heute, C. Uprimny, P. Kovacs, E. Von Guggenberg, R. Bale and I. J. Virgolini (2007). "68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT." *J Nucl Med* **48**(4): 508-518.

Gao, Z. R., C. Kornblum, S. Flacke, T. Logvinski, M. Yuksel, R. An, T. Klockgether, H. J. Biersack and S. Ezziddin (2007). "Somatostatin receptor scintigraphy in the follow-up of myasthenia gravis." *Neurol Sci* **28**(4): 175-180.

Gasperi, C., A. Melms, B. Schoser, Y. Zhang, J. Meltoranta, V. Risson, L. Schaeffer, B. Schalke and S. Kroger (2014). "Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis." *Neurology* **82**(22): 1976-1983.

Gilhus, N. E. and J. J. Verschuuren (2015). "Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies." *Lancet Neurol* **14**(10): 1023-1036.

Girard, N., E. Ruffini, A. Marx, C. Faivre-Finn, S. Peters and E. G. Committee (2015). "Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* **26** Suppl 5: v40-55.

Gomez, D., R. Komaki, J. Yu, H. Ikushima and A. Bezjak (2011). "Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies." *J Thorac Oncol* **6**(7 Suppl 3): S1743-1748.

Gotterer, L. and Y. Li (2016). "Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis." *J Neurol Sci* **369**: 294-302.

Green, A. C., A. Marx, P. Strobel, M. Mason, E. Lim, S. Jordan, G. Ladas, M. Dusmet, A. Rice and A. G. Nicholson (2015). "Type A and AB thymomas: histological features associated with increased stage." *Histopathology* **66**(6): 884-891.

Greim, B., C. Engel, A. Apel and U. K. Zettl (2007). "Fatigue in neuroimmunological diseases." *J Neurol* **254**: 1102-106.

Grohar-Murray, M. E., A. Becker, S. Reilly and M. Ricci (1998). "Self-care actions to manage fatigue among myasthenia gravis patients." *J Neurosci Nurs* **30**(3): 191-199.

Gronwall, D. (1977). "Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. ." *Percept Mot Skills*. **44**(2): 367–373.

Guidoccio, F., M. Grosso, M. Maccauro, F. Orsini, M. Perri, G. Boni, E. Banti, G. Grassetto, D. Rubello, G. Mariani and D. Volterrani (2011). "Current role of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy in diagnosis of thymic masses." *Tumori* **97**(2): 191-195.

Guptill, J. T., D. B. Sanders and A. Evoli (2011). "Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts." *Muscle Nerve* **44**(1): 36-40.

Hain, B., F. Hanisch and M. Deschauer (2004). "[Seronegative] myasthenia with antibodies against muscle-specific tyrosine-kinase]." *Nervenarzt* **75**(4): 362-367.

Hain, B., K. Jordan, M. Deschauer and S. Zierz (2006). "Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab." *Muscle Nerve* **33**(4): 575-580.

Hamaji, M., P. A. Vanderlaan, D. J. Sugarbaker and C. J. McNamee (2013). "A microthymoma and no germinal centre in myasthenia gravis." *Eur J Cardiothorac Surg* **44**(6): 1146-1147.

Hapnes, L., N. Willcox, B. E. Oftedal, J. F. Owe, N. E. Gilhus, A. Meager, E. S. Husebye and A. S. Wolff (2012). "Radioligand-binding assay reveals distinct autoantibody preferences for type I interferons in APS I and myasthenia gravis subgroups." *J Clin Immunol* **32**(2): 230-237.

Haran, M. (2011). "Muscle strength and fatigue in patients with generalized myasthenia gravis." *Muscle Nerve* **43**(1): 145; author reply 145-146.

Harnath, T., A. Marx, P. Strobel, E. Bolke, R. Willers and S. Gripp (2012). "Thymoma-a clinico-pathological long-term study with emphasis on histology and adjuvant radiotherapy dose." *J Thorac Oncol* **7**(12): 1867-1871.

Higuchi, O., J. Hamuro, M. Motomura and Y. Yamanashi (2011). "Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis." *Ann Neurol* **69**(2): 418-422.

Higuchi, T., J. Taki, S. Kinuya, M. Yamada, M. Kawasuji, O. Matsui, A. Nonomura, H. Bunko and N. Tonami (2001). "Thymic lesions in patients with myasthenia gravis: characterization with thallium 201 scintigraphy." *Radiology* **221**(1): 201-206.

Hoch, W., J. McConville, S. Helms, J. Newsom-Davis, A. Melms and A. Vincent (2001). "Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies." *Nat Med* **7**(3): 365-368.

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

Holbro, A., A. Jauch, D. Lardinois, A. Tzankov, S. Dirnhofer and C. Hess (2012). "High prevalence of infections and autoimmunity in patients with thymoma." *Hum Immunol* **73**(3): 287-290.

Howard, F. M., Jr., V. A. Lennon, J. Finley, J. Matsumoto and L. R. Elveback (1987). "Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis." *Ann N Y Acad Sci* **505**: 526-538.

Howard, J. F., Jr. (2013). "Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission." *Phys Med Rehabil Clin N Am* **24**(1): 169-192.

Inoue, Y., L. D. True and R. G. Martins (2009). "Thymic carcinoma associated with paraneoplastic polymyositis." *J Clin Oncol* **27**(22): e33-34.

Iorio, R., V. Damato, P. E. Alboini and A. Evoli (2015). "Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis." *J Neurol* **262**(5): 1115-1119.

Irani, S. R., P. Pettingill, K. A. Kleopa, N. Schiza, P. Waters, C. Mazia, L. Zuliani, O. Watanabe, B. Lang, C. Buckley and A. Vincent (2012). "Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases." *Ann Neurol* **72**(2): 241-255.

Jacob, S., S. Viegas, M. I. Leite, R. Webster, J. Cossins, R. Kennett, D. Hilton-Jones, B. P. Morgan and A. Vincent (2012). "Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis." Arch Neurol **69**(8): 994-1001.

Jaretzki, A., 3rd, R. J. Barohn, R. M. Ernstoff, H. J. Kaminski, J. C. Keesey, A. S. Penn and D. B. Sanders (2000). "Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America." Neurology **55**(1): 16-23.

Jordan, B., K. Eger, S. Koesling and S. Zierz (2011). "Camptocormia phenotype of FSHD: a clinical and MRI study on six patients." J Neurol **258**(5): 866-873.

Jordan, B., K. Eger, M. Kornhuber and S. Zierz (2008). "Neuromyelitis optica: a separate disease entity associated with aquaporin-4-antibodies " Fortschr Neurol Psychiatr **76**: 21-27

Jordan, B., K. Eger and S. Zierz (2009). "[Polymyositis associated with thymoma]." Nervenarzt **80**(6): 708-711.

Jordan, B., F. Hanisch and Z. Zierz (2011). "Myositiden." Nervenheilkunde **10**: 776-786.

Jordan, B., J. Kellner, K. Jordan, M. Bahre, C. Behrmann and S. Zierz (2016). "Thymic pathologies in myasthenia gravis: a preoperative assessment of CAT scan and nuclear based imaging." J Neurol **263**(4): 641-648.

Jordan, B., T. Mehl, T. L. Schweden, U. Menge and S. Zierz (2016). "Assessment of physical fatigability and fatigue perception in Myasthenia gravis." Muscle Nerve: doi10.1002/mus.25386.

Jordan, B., S. Schilling and S. Zierz (2016). "Switch to double positive late onset MuSK myasthenia gravis following thymectomy in paraneoplastic AChR antibody positive myasthenia gravis." J Neurol **263**(1): 174-176.

Jordan, B., T. L. Schweden, T. Mehl, U. Menge and S. Zierz (2016). "Cognitive fatigue in Myasthenia gravis " Muscle Nerve, accepted

Jordan, B. and S. Zierz (2008). Myasthenia gravis und andere Erkrankung der neuromuskulären Übertragung. Harrisons Innere Medizin. M. Dietel, N. Suttrop and M. Zeitz. Berlin, ABW Wissenschaftsverlag. **17. Auflage**: 3301-3307.

Jordan, B. and S. Zierz (2014). Myasthenia gravis und myasthene Syndrome. Muskelerkrankungen. S. Zierz, Thieme Verlag. **4. Auflage**: 311-339.

Jordan, B. and S. Zierz (2016). "Myasthenie und Thymus " Nervenheilkunde (10): 665-672.

Kabasawa, C., Y. Shimizu, S. Suzuki, M. Masuda, Y. Nagane, K. Utsugisawa, Y. Suzuki, H. Utsumi, K. Fujihara, N. Suzuki and S. Uchiyama (2013). "Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study." Eur J Neurol **20**(1): 205-207.

Kaminski, H. J. (2009). Myasthenia gravis and related disorders, 2nd Edition. New York Humana Press, c/o Springer Science & Business Media.

Kassardjian, C. D., V. A. Lennon, N. B. Alfugham, M. Mahler and M. Milone (2015). "Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy." JAMA Neurol **72**(9): 996-1003.

Kassardjian, C. D., B. J. Murray, S. Kokokyi, D. Jewell, C. Barnett, V. Bril and H. D. Katzberg (2013). "Effects of napping on neuromuscular fatigue in myasthenia gravis." Muscle Nerve **48**(5): 816-818.

Katsiaras, A., A. B. Newman, A. Kriska, J. Brach, S. Krishnaswami, E. Feingold, S. B. Kritchevsky, R. Li, T. B. Harris, A. Schwartz and B. H. Goodpaster (2005). "Skeletal muscle fatigue, strength, and quality in the elderly: the Health ABC Study." J Appl Physiol (1985) **99**(1): 210-216.

Keesey, J. C. (1999). "Does myasthenia gravis affect the brain?" J Neurol Sci **170**(2): 77-89.

Kelesidis, T. and O. Yang (2010). "Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence." Clin Immunol **135**(3): 347-363.

Kelly, R. J., I. Petrini, A. Rajan, Y. Wang and G. Giaccone (2011). "Thymic malignancies: from clinical management to targeted therapies." J Clin Oncol **29**(36): 4820-4827.

Kluger, B. M., L. B. Krupp and R. M. Enoka (2013). "Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy." *Neurology* **80**(4): 409-416.

Kon, T., F. Mori, K. Tanji, Y. Miki, T. Kimura and K. Wakabayashi (2013). "Giant cell polymyositis and myocarditis associated with myasthenia gravis and thymoma." *Neuropathology* **33**(3): 281-287.

Kondo, K. and Y. Monden (2005). "Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma." *Eur J Cardiothorac Surg* **28**(1): 22-25.

Kraya, T., B. Jordan, M. Kornhuber, M. Deschauer and S. Zierz (2014). "Myopathien." *Nervenheilkunde* **33**: 686-692.

Kumar, A., S. K. Regmi, R. Dutta, R. Kumar, S. D. Gupta, P. Das, D. Halanaik and T. Jindal (2009). "Characterization of thymic masses using (18)F-FDG PET-CT." *Ann Nucl Med* **23**(6): 569-577.

Laboratories, A. C. o. P. S. f. C. P. F. (2002). "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test." *Am J Respir Crit Care Med* **166**(1): 111-117.

Lastoria, S., E. Vergara, G. Palmieri, W. Acampa, P. Varrella, C. Caraco, R. A. Bianco, P. Muto and M. Salvatore (1998). "In vivo detection of malignant thymic masses by indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide scintigraphy." *J Nucl Med* **39**(4): 634-639.

Leite, M. I., E. Coutinho, M. Lana-Peixoto, S. Apostolos, P. Waters, D. Sato, L. Melamud, M. Marta, A. Graham, J. Spillane, A. M. Villa, D. Callegaro, E. Santos, A. M. da Silva, S. Jarius, R. Howard, I. Nakashima, G. Giovannoni, C. Buckley, D. Hilton-Jones, A. Vincent and J. Palace (2012). "Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients." *Neurology* **78**(20): 1601-1607.

Leite, M. I., S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox and A. Vincent (2008). "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis." *Brain* **131**(Pt 7): 1940-1952.

Leonardo, E., M. Volante, M. Barbareschi, A. Cavazza, A. P. Dei Tos, G. Bussolati and M. Papotti (2007). "Cell membrane reactivity of MIB-1 antibody to Ki67 in human tumors: fact or artifact?" *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **15**(2): 220-223.

Leondi, A., J. Koutsikos and C. Zerva (2005). "Interpretation of the post-surgical Somatostatin Receptor Scintigram of a Primary Neuroendocrine Tumor of the Thymus: a case report and literature review." *Int Semin Surg Oncol* **2**(1): 7.

Liik, M. and A. R. Punga (2016). "Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized Myasthenia Gravis." *Clin Neurophysiol* **127**(11): 3480-3484.

Loebel, M., P. Grabowski, H. Heidecke, S. Bauer, L. G. Hanitsch, K. Wittke, C. Meisel, P. Reinke, H. D. Volk, O. Fluge, O. Mella and C. Scheibenbogen (2016). "Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome." *Brain Behav Immun* **52**: 32-39.

Lou, J. S. (2012). "Techniques in assessing fatigue in neuromuscular diseases." *Phys Med Rehabil Clin N Am* **23**(1): 11-22, ix.

Maas, O. and F. Forrer (2011). "Ga-68-DOTATOC-PET/CT – ein neuer Standard zur Diagnostik von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren." *Schweiz Med Forum* **11**((1-2)): 11-13.

Maggi, L., F. Andretta, C. Antozzi, F. Baggi, P. Bernasconi, P. Cavalcante, F. Cornelio, G. Muscolino, L. Novellino and R. Mantegazza (2008). "Thymoma-associated myasthenia gravis: outcome, clinical and pathological correlations in 197 patients on a 20-year experience." *J Neuroimmunol* **201-202**: 237-244.

Magni, G., G. F. Micaglio, R. Lalli, L. Bejato, M. R. Candeago, H. Merskey and C. Angelini (1988). "Psychiatric disturbances associated with myasthenia gravis." *Acta Psychiatr Scand* **77**(4): 443-445.

Marienhagen, J., B. Schalke, H. Aebert, P. Held, C. Eilles and U. Bogdahn (1999). "Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application." *Pathol Res Pract* **195**(8): 575-581.

Martinez-Lapiscina, E. H., M. E. Erro, T. Ayuso and I. Jerico (2012). "Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity." Muscle Nerve **46**(2): 174-180.

Marx, A., J. K. Chan, J. M. Coindre, F. Detterbeck, N. Girard, N. L. Harris, E. S. Jaffe, M. O. Kurrer, E. M. Marom, A. L. Moreira, K. Mukai, A. Orazi and P. Strobel (2015). "The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes." J Thorac Oncol **10**(10): 1383-1395.

Marx, A. and H. K. Muller-Hermelink (1999). "From basic immunobiology to the upcoming WHO-classification of tumors of the thymus. The Second Conference on Biological and Clinical Aspects of Thymic Epithelial Tumors and related recent developments." Pathol Res Pract **195**(8): 515-533.

Marx, A. and H. K. Muller-Hermelink (1999). "Thymoma and thymic carcinoma." Am J Surg Pathol **23**(6): 739-742.

Marx, A., F. Pfister, B. Schalke, G. Saruhan-Direskeneli, A. Melms and P. Strobel (2013). "The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes." Autoimmun Rev **12**(9): 875-884.

Marx, A., S. Porubsky, D. Belharazem, G. Saruhan-Direskeneli, B. Schalke, P. Strobel and C. A. Weis (2015). "Thymoma related myasthenia gravis in humans and potential animal models." Exp Neurol **270**: 55-65.

Marx, A., P. Strobel, S. S. Badve, L. Chalabreyse, J. K. Chan, G. Chen, L. de Leval, F. Detterbeck, N. Girard, J. Huang, M. O. Kurrer, L. Lauriola, M. Marino, Y. Matsuno, T. J. Molina, K. Mukai, A. G. Nicholson, D. Nonaka, R. Rieker, J. Rosai, E. Ruffini and W. D. Travis (2014). "ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting." J Thorac Oncol **9**(5): 596-611.

Marx, A., C.-A. Weis and P. Ströbel (2016). "Thymome." Pathologe **5**(37): 412-424.

Marx, A., N. Willcox, M. I. Leite, W. Y. Chuang, B. Schalke, W. Nix and P. Strobel (2010). "Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis." Autoimmunity **43**(5-6): 413-427.

Masaoka, A., Y. Monden, K. Nakahara and T. Tanioka (1981). "Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages." Cancer **48**(11): 2485-2492.

Mathis, J. and M. Hatzinger (2011). "Praktische Diagnostik bei Müdigkeit/Schläfrigkeit " Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie **162**(8): 300-309.

Miederer, M., S. Seidl, A. Buck, K. Scheidhauer, H. J. Wester, M. Schwaiger and A. Perren (2009). "Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(1): 48-52.

Mori, T., H. Nomori, K. Ikeda, H. Kobayashi, K. Iwatani, M. Yoshioka and K. Iyama (2007). "Microscopic-sized "microthymoma" in patients with myasthenia gravis." Chest **131**(3): 847-849.

Morsch, M., S. W. Reddel, N. Ghazanfari, K. V. Toyka and W. D. Phillips (2013). "Pyridostigmine but not 3,4-diaminopyridine exacerbates ACh receptor loss and myasthenia induced in mice by muscle-specific kinase autoantibody." J Physiol **591**(Pt 10): 2747-2762.

Mueller, S. T. (2012). "PEBL: The Psychology Experiment Building Language (version 0.12) [Computer experiment programming language]." Retrieved from <http://pebl.sourceforge.net>.

Nacu, A., J. B. Andersen, V. Lisnic, J. F. Owe and N. E. Gilhus (2015). "Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review." Autoimmunity **48**(6): 362-368.

Nicolaou, S., N. L. Muller, D. K. Li and J. J. Oger (1996). "Thymus in myasthenia gravis: comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy." Radiology **201**(2): 471-474.

Nicolle, M. W., S. Rask, W. J. Koopman, C. F. George, J. Adams and S. Wiebe (2006). "Sleep apnea in patients with myasthenia gravis." Neurology **67**(1): 140-142.

Nikolic, A., I. Basta, V. R. Stojanovic, Z. Stevic, S. Peric and D. Lavrnic (2016). "Myopathic changes detected by quantitative electromyography in patients with MuSK and AChR positive myasthenia gravis." *J Clin Neurosci* **27**: 126-129.

Okumura, M., M. Ohta, Y. Takeuchi, H. Shiono, M. Inoue, K. Fukuhara, Y. Kadota, S. Miyoshi, Y. Fujii and H. Matsuda (2003). "The immunologic role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: implication of thymus-associated B-lymphocyte subset in reduction of the anti-acetylcholine receptor antibody titer." *J Thorac Cardiovasc Surg* **126**(6): 1922-1928.

Oosterhuis, H. (1997). "Myasthenia gravis." *Groningen Neurological Press*.

Oosterhuis, H. and J. Bethlem (1973). "Neurogenic muscle involvement in myasthenia gravis. A clinical and histopathological study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **36**(2): 244-254.

Pasnoor, M., G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini and S. Oh (2010). "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience." *Muscle Nerve* **41**(3): 370-374.

Paul, R. H., R. A. Cohen and J. M. Gilchrist (2002). "Ratings of subjective mental fatigue relate to cognitive performance in patients with myasthenia gravis." *J Clin Neurosci* **9**(3): 243-246.

Paul, R. H., R. A. Cohen, J. M. Goldstein and J. M. Gilchrist (2000). "Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis." *Muscle Nerve* **23**(9): 1402-1406.

Paul, R. H., J. M. Nash, R. A. Cohen, J. M. Gilchrist and J. M. Goldstein (2001). "Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis." *Muscle Nerve* **24**(4): 512-516.

Penner, I. K., C. Raselli, M. Stocklin, K. Opwis, L. Kappos and P. Calabrese (2009). "The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue." *Mult Scler* **15**(12): 1509-1517.

Perez, W. A., P. J. Masline, E. G. Ramsey and K. E. Urban (1987). "Unified Tri-services cognitive performance assessment battery: Review and methodology." *DTIC Document ADA181697*.

Peric, S., V. Rakocevic-Stojanovic, T. Nisic, S. Pavlovic, I. Basta, S. Popovic, S. Damjanovic and D. Lavrnic (2011). "Cardiac autonomic control in patients with myasthenia gravis and thymoma." *J Neurol Sci* **307**(1-2): 30-33.

Petrini, I., P. S. Meltzer, I. K. Kim, M. Lucchi, K. S. Park, G. Fontanini, J. Gao, P. A. Zucali, F. Calabrese, A. Favaretto, F. Rea, J. Rodriguez-Canales, R. L. Walker, M. Pineda, Y. J. Zhu, C. Lau, K. J. Killian, S. Bilke, D. Voeller, S. Dakshanamurthy, Y. Wang and G. Giaccone (2014). "A specific missense mutation in GTF2I occurs at high frequency in thymic epithelial tumors." *Nat Genet* **46**(8): 844-849.

Phillips, W. D. and A. Vincent (2016). "Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms." *F1000Res* **5**.

Picard, C., T. Vincent, J. C. Lega, S. Hue, F. Fortenfant, D. Lakomy, R. L. Humbel, J. Goetz, N. Molinari, N. Bardin, D. Bertin, C. Johanet, P. Chretien, S. Dubucquoi, N. Streichenberger, S. Desplat-Jego, X. Bossuyt, J. Sibilia, I. Abreu, A. Chevaller and N. Fabien (2016). "Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study." *Immunol Res* **64**(3): 677-686.

Pirronti, T., P. Rinaldi, A. P. Batocchi, A. Evoli, C. Di Schino and P. Marano (2002). "Thymic lesions and myasthenia gravis. Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings." *Acta Radiol* **43**(4): 380-384.

Pitz, S., B. Jordan and S. Zierz (2013). "Ocular myasthenia gravis." *Ophthalmologe* **110**: 471-480.

Priola, A. M. and S. M. Priola (2014). "Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor." *Clin Radiol* **69**(5): e230-245.

Priola, A. M., S. M. Priola, D. Gned, M. T. Giraudo, A. Fornari and A. Veltri (2016). "Comparison of CT and chemical-shift MRI for differentiating thymoma from non-thymomatous conditions in myasthenia gravis: value of qualitative and quantitative assessment." *Clin Radiol* **71**(3): e157-169.

Prudlo, J., J. Koenig, S. Ermert and J. Juhasz (2007). "Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis." *Eur J Neurol* **14**(3): 321-326.

Radloff, L. S. (1977). "The CES-D Scale. A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population." *Applied psychological measurement* **1**(3): 385-401.

Raschilas, F., L. Mouthon, M. H. Andre, J. Azorin, A. Couvelard and L. Guillevin (1999). "Concomitant polymyositis and myasthenia gravis reveal malignant thymoma. A case report and review of the literature." *Ann Med Interne (Paris)* **150**(5): 370-373.

Reddel, S. W., M. Morsch and W. D. Phillips (2014). "Clinical and scientific aspects of muscle-specific tyrosine kinase-related myasthenia gravis." *Curr Opin Neurol* **27**(5): 558-565.

Reinard, J. "Communication research statistics." *SAGE Publications 2006*: Thousand Oaks, California.

Reubi, J. C., B. Waser, U. Horisberger, E. Krenning, S. W. Lamberts, J. O. Gebbers, P. Gersbach and J. A. Laissue (1993). "In vitro autoradiographic and in vivo scintigraphic localization of somatostatin receptors in human lymphatic tissue." *Blood* **82**(7): 2143-2151.

Ried, M., A. Marx, A. Gotz, O. Hamer, B. Schalke and H. S. Hofmann (2016). "State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma." *Eur J Cardiothorac Surg* **49**(6): 1545-1552.

Rieker, R. J., P. Schirmacher, P. A. Schnabel, K. Moser, H. Hoffmann, H. Dienemann and J. Pfannschmidt (2010). "Thymolipoma. A report of nine cases, with emphasis on its association with myasthenia gravis." *Surg Today* **40**(2): 132-136.

Rodriguez Cruz, P. M., M. Al-Hajjar, S. Huda, L. Jacobson, M. Woodhall, S. Jayawant, C. Buckley, D. Hilton-Jones, D. Beeson, A. Vincent, M. I. Leite and J. Palace (2015). "Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia Gravis." *JAMA Neurol* **72**(6): 642-649.

Rodriguez Cruz, P. M., S. Huda, P. Lopez-Ruiz and A. Vincent (2015). "Use of cell-based assays in myasthenia gravis and other antibody-mediated diseases." *Exp Neurol* **270**: 66-71.

Romi, F., G. O. Skeie, N. E. Gilhus and J. A. Aarli (2005). "Striation antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance." *Arch Neurol* **62**(3): 442-446.

Romi, F., S. Suzuki, N. Suzuki, A. Petzold, G. T. Plant and N. E. Gilhus (2012). "Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis." *J Neurol* **259**(7): 1312-1316.

Sanders, D. B., G. I. Wolfe, M. Benatar, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. Illa, N. Kuntz, J. M. Massey, A. Melms, H. Murai, M. Nicolle, J. Palace, D. P. Richman, J. Verschuuren and P. Narayanaswami (2016). "International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary." *Neurology* **87**(4): 419-425.

Sasano, H., S. Iida and A. Kasajima (2010). "[Immunohistochemical evaluation of somatostatin receptor subtypes in surgical pathology specimens of neuroendocrine tumors]." *Pathologe* **31 Suppl 2**: 199-203.

Schelling, D., H. Niemann and B. Schächtele (2003). "Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test." *Swets Test Services*: Frankfurt am Main, Germany.

Schillings, M. L., J. S. Kalkman, H. M. Janssen, B. G. van Engelen, G. Bleijenberg and M. J. Zwarts (2007). "Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders." *Clin Neurophysiol* **118**(2): 292-300.

Schillings, M. L., D. F. Stegeman and M. J. Zwarts (2005). "Determining central activation failure and peripheral fatigue in the course of sustained maximal voluntary contractions: a model-based approach." *J Appl Physiol* (1985) **98**(6): 2292-2297.

Serpico, D., A. Trama, E. R. Haspinger, F. Agustoni, L. Botta, R. Berardi, G. Palmieri, P. Zucali, R. Gallucci, M. Brogini, G. Gatta, U. Pastorino, G. Pelosi, F. de Braud, M. C. Garassino and T. C. Group (2015). "Available evidence and new biological perspectives on medical treatment of advanced thymic epithelial tumors." *Ann Oncol* **26**(5): 838-847.

Shen, C., Y. Lu, B. Zhang, D. Figueiredo, J. Bean, J. Jung, H. Wu, A. Barik, D. M. Yin, W. C. Xiong and L. Mei (2013). "Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis." *J Clin Invest* **123**(12): 5190-5202.



Skeie, G. O., J. A. Aarli and N. E. Gilhus (2006). "Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis." *Acta Neurol Scand Suppl* **183**: 19-23.

Skeie, G. O. and F. Romi (2008). "Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects." *Eur J Neurol* **15**(10): 1029-1033.

Souadjian, J. V., P. Enriquez, M. N. Silverstein and J. M. Pepin (1974). "The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome?" *Arch Intern Med* **134**(2): 374-379.

Strobel, P., M. Helmreich, G. Menioudakis, S. R. Lewin, T. Rudiger, A. Bauer, V. Hoffacker, R. Gold, W. Nix, B. Schalke, O. Elert, M. Semik, H. K. Muller-Hermelink and A. Marx (2002). "Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas." *Blood* **100**(1): 159-166.

Strobel, P., A. Marx, A. Zettl and H. K. Muller-Hermelink (2005). "Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO Classification 2004." *Surg Today* **35**(10): 805-811.

Strobel, P., A. Rosenwald, N. Beyersdorf, T. Kerkau, O. Elert, A. Murumagi, N. Sillanpaa, P. Peterson, V. Hummel, P. Rieckmann, C. Burek, B. Schalke, W. Nix, R. Kiefer, H. K. Muller-Hermelink and A. Marx (2004). "Selective loss of regulatory T cells in thymomas." *Ann Neurol* **56**(6): 901-904.

Ströbel, P., C.-A. Weis and A. Marx (2016). "Thymuskarzinome " *Der Pathologe* **37**: 425-433.

Sun, F., S. S. Ladha, L. Yang, Q. Liu, S. X. Shi, N. Su, R. Bompreszi and F. D. Shi (2014). "Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis." *Muscle Nerve* **49**(4): 487-494.

Suzuki, S., A. Baba, K. Kaida, K. Utsugisawa, Y. Kita, J. Tsugawa, G. Ogawa, Y. Nagane, M. Kuwana and N. Suzuki (2014). "Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies." *Eur J Neurol* **21**(2): 223-230.

Suzuki, S., T. Nishimoto, M. Kohno, K. Utsugisawa, Y. Nagane, M. Kuwana and N. Suzuki (2013). "Clinical and immunological predictors of prognosis for Japanese patients with thymoma-associated myasthenia gravis." *J Neuroimmunol* **258**(1-2): 61-66.

Suzuki, S., K. Utsugisawa and N. Suzuki (2013). "Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **84**(9): 989-994.

Suzuki, S., K. Utsugisawa, H. Yoshikawa, M. Motomura, S. Matsubara, K. Yokoyama, Y. Nagane, T. Maruta, T. Satoh, H. Sato, M. Kuwana and N. Suzuki (2009). "Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis." *Arch Neurol* **66**(11): 1334-1338.

Symonette, C. J., B. V. Watson, W. J. Koopman, M. W. Nicolle and T. J. Doherty (2010). "Muscle strength and fatigue in patients with generalized myasthenia gravis." *Muscle Nerve* **41**(3): 362-369.

Tamai, M., T. Hashimoto, T. Isobe, H. Sato, T. Doden and T. Nakano (2015). "Treatment of myasthenia gravis with dropped head: a report of 2 cases and review of the literature." *Neuromuscul Disord* **25**(5): 429-431.

Tarr, P. E., M. C. Sneller, L. J. Mechanic, A. Economides, C. M. Eger, W. Strober, C. Cunningham-Rundles and D. R. Lucey (2001). "Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature." *Medicine (Baltimore)* **80**(2): 123-133.

Travis, W. D., E. Brambilla, A. G. Nicholson, Y. Yatabe, J. H. Austin, M. B. Beasley, L. R. Chirieac, S. Dacic, E. Duhig, D. B. Flieder, K. Geisinger, F. R. Hirsch, Y. Ishikawa, K. M. Kerr, M. Noguchi, G. Pelosi, C. A. Powell, M. S. Tsao, I. Wistuba and W. H. O. Panel (2015). "The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification." *J Thorac Oncol* **10**(9): 1243-1260.

Tsonis, A. I., P. Zisimopoulou, K. Lazaridis, J. Tzartos, E. Matsigkou, V. Zouvelou, R. Mantegazza, C. Antozzi, F. Andreetta, A. Evoli, F. Deymeer, G. Saruhan-Direskeneli, H. Durmus, T. Brenner, A. Vaknin, S. Berrih-Aknin, A. Behin, T. Sharshar, M. De Baets, M. Losen, P. Martinez-Martinez, K. A. Kleopa, E. Zamba-Papanicolaou, T. Kyriakides, A. Kostera-Pruszczyk, P. Szczudlik, B. Szyluk, D. Lavrnic, I. Basta, S. Peric, C. Tallaksen, A. Maniaol, C. Casasnovas Pons, J. Pitha, M.

Jakubikova, F. Hanisch and S. J. Tzartos (2015). "MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay--A multinational study." J Neuroimmunol **284**: 10-17.

Tzankov, A. (2016). "Nichtneoplastische Läsionen des Mediastinums." Pathologe **5**(37): 400–411.

Uzawa, A., N. Kawaguchi, T. Kanai, K. Himuro, F. Oda, S. Yoshida, I. Yoshino and S. Kuwabara (2015). "Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis." J Neurol **262**(4): 1019-1023.

van Essen, M., A. Sundin, E. P. Krenning and D. J. Kwekkeboom (2014). "Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy." Nat Rev Endocrinol **10**(2): 102-114.

Vincent, A., L. Clover, C. Buckley, J. Grimley Evans and P. M. Rothwell (2003). "Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(8): 1105-1108.

Vincent, A. and J. Newsom Davis (1980). "Anti-acetylcholine receptor antibodies." J Neurol Neurosurg Psychiatry **43**(7): 590-600.

Vinge, L. and H. Andersen (2016). "Muscle strength and fatigue in newly diagnosed patients with myasthenia gravis." Muscle Nerve: doi: 10.1002/mus.25084.

Vinge, L., J. Jakobsen, A. R. Pedersen and H. Andersen (2016). "Diurnal and day-to-day variation of isometric muscle strength in myasthenia gravis." Muscle Nerve **53**(1): 67-72.

Vladislav, I. T., Y. Gokmen-Polar, K. A. Kesler, P. J. Loehrer, Sr. and S. Badve (2013). "The role of histology in predicting recurrence of type A thymomas: a clinicopathologic correlation of 23 cases." Mod Pathol **26**(8): 1059-1064.

Volante, M., M. P. Brizzi, A. Faggiano, S. La Rosa, I. Rapa, A. Ferrero, G. Mansueto, L. Righi, S. Garancini, C. Capella, G. De Rosa, L. Dogliotti, A. Colao and M. Papotti (2007). "Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy." Mod Pathol **20**(11): 1172-1182.

Voltz, R. D., W. C. Albrich, A. Nagele, F. Schumm, M. Wick, A. Freiburg, M. Gautel, H. T. Thaler, J. Aarli, T. Kirchner and R. Hohlfeld (1997). "Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor." Neurology **49**(5): 1454-1457.

Walker, L. A., J. A. Berard, L. I. Berrigan, L. M. Rees and M. S. Freedman (2012). "Detecting cognitive fatigue in multiple sclerosis: method matters." J Neurol Sci **316**(1-2): 86-92.

Watanabe, Y., A. Uruha, S. Suzuki, J. Nakahara, K. Hamanaka, K. Takayama, N. Suzuki and I. Nishino (2016). "Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Weiller, P. J., J. M. Durand, M. A. Prince-Zucchelli, D. Cros, J. Pouget, J. F. Pelissier and M. Mongin (1984). "[Association of polymyositis, myasthenia, and thymoma. A case and review of the literature]." Ann Med Interne (Paris) **135**(4): 299-304.

Weis, C. A., X. Yao, Y. Deng, F. C. Detterbeck, M. Marino, A. G. Nicholson, J. Huang, P. Strobel, A. Antonicelli, A. Marx and I. R. D. Contributors to the (2015). "The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database." J Thorac Oncol **10**(2): 367-372.

Weksler, B. and B. Lu (2014). "Alterations of the immune system in thymic malignancies." J Thorac Oncol **9**(9 Suppl 2): S137-142.

Weksler, B., K. S. Nason, D. Mackey, A. Gallagher and A. Pennathur (2012). "Thymomas and extrathymic cancers." Ann Thorac Surg **93**(3): 884-888.

Wiendl, H., R. Hohlfeld, A. Melms, N. Melzer, B. Tackenberg, B. Schalke, C. Schneider-Gold and F. Zimprich (2015). Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert Eaton Syndroms. . Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Aufl. 5, 2012. H. Diener and C. Gerloff. Berlin, Thieme Verlag.

Willis, T. (1683). De anima brutorum. (Two discourses concerning the soul of brutes). London, Dring, Harper and Leigh.

Wolfe, G. I., L. Herbelin, S. P. Nations, B. Foster, W. W. Bryan and R. J. Barohn (1999). "Myasthenia gravis activities of daily living profile." Neurology **52**(7): 1487-1489.

Wolfe, G. I., H. J. Kaminski, I. B. Aban, G. Minisman, H. C. Kuo, A. Marx, P. Strobel, e. al. and M. S. Group (2016). "Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis." N Engl J Med **375**(6): 511-522.

Wolff, A. S., J. Karner, J. F. Owe, B. E. Oftedal, N. E. Gilhus, M. M. Erichsen, O. Kampe, A. Meager, P. Peterson, K. Kisand, N. Willcox and E. S. Husebye (2014). "Clinical and serologic parallels to APS-I in patients with thymomas and autoantigen transcripts in their tumors." J Immunol **193**(8): 3880-3890.

Wong, S. H., A. Petrie and G. T. Plant (2016). "Ocular Myasthenia Gravis: Toward a Risk of Generalization Score and Sample Size Calculation for a Randomized Controlled Trial of Disease Modification." J Neuroophthalmol **36**(3): 252-258.

[www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thymic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thymic.pdf). (2016). "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymic Malignancies. V.1.2016." Retrieved Accessed on July 28, 2016.

Yabuuchi, H., Y. Matsuo, K. Abe, S. Baba, S. Sunami, T. Kamitani, M. Yonezawa, Y. Yamasaki, S. Kawanami, M. Nagao, T. Okamoto, K. Nakamura, H. Yamamoto, M. Sasaki and H. Honda (2015). "Anterior mediastinal solid tumours in adults: characterisation using dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted MRI, and FDG-PET/CT." Clin Radiol **70**(11): 1289-1298.

Yamada, Y., S. Yoshida, T. Iwata, H. Suzuki, T. Tagawa, T. Mizobuchi, N. Kawaguchi and I. Yoshino (2015). "Risk factors for developing postthymectomy myasthenia gravis in thymoma patients." Ann Thorac Surg **99**(3): 1013-1019.

Yasukawa, Y., H. Yoshikawa, K. Iwasa, M. Yamada and M. Takamori (2004). "Comparative study of pre-operative thymic imaging and pathology in patients with myasthenia gravis." J Clin Neurosci **11**(6): 610-613.

Yeh, J. H., C. M. Lin, H. C. Chiu and C. H. Bai (2015). "Home sleep study for patients with myasthenia gravis." Acta Neurol Scand **132**(3): 191-195.

Zamecnik, J., D. Vesely, B. Jakubicka, L. Simkova, J. Pitha, J. Schutzner, R. Mazanec and H. Vogel (2007). "Muscle lymphocytic infiltrates in thymoma-associated myasthenia gravis are phenotypically different from those in polymyositis." Neuromuscul Disord **17**(11-12): 935-942.

Zisimopoulou, P., P. Evangelakou, J. Tzartos, K. Lazaridis, V. Zouvelou, R. Mantegazza, C. Antozzi, F. Andretta, A. Evoli, F. Deymeer, G. Saruhan-Direskeneli, H. Durmus, T. Brenner, A. Vaknin, S. Berrih-Aknin, M. Frenkian Cuvelier, T. Stojkovic, M. DeBaets, M. Losen, P. Martinez-Martinez, K. A. Kleopa, E. Zamba-Papanicolaou, T. Kyriakides, A. Kostera-Pruszczyk, P. Szczudlik, B. Szyluk, D. Lavrnic, I. Basta, S. Peric, C. Tallaksen, A. Maniaol and S. J. Tzartos (2014). "A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis." J Autoimmun **52**: 139-145.

Zwarts, M. J., G. Bleijenberg and B. G. van Engelen (2008). "Clinical neurophysiology of fatigue." Clin Neurophysiol **119**(1): 2-10.

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. Stephan Zierz)

## **Thesen der Habilitationsschrift**

# **Vorteile erweiterter Diagnostik bei Myasthenia gravis**

zur Erlangung des akademischen Grades  
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil)

für das Fachgebiet Neurologie

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Berit Jordan  
geb. am 17.09.1973 in Halle/Saale

## 7. Thesen

1. Pathogenetisch geht die Myasthenia gravis in 85% der Fälle auf Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor zurück. Sensitivere Testverfahren ermöglichen nun auch den Nachweis niedrig affiner Antikörper bei bislang seronegativen Patienten.
2. Als weitere Mechanismen, die mit der Synthese der postsynaptischen Azetylcholinrezeptoren interferieren, wurden Antikörper gegen den Muskelspezifischen Tyrosinkinase Rezeptor (MuSK) und LRP 4 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 4) identifiziert.
3. Insbesondere bei der Myasthenia gravis mit MuSK-Antikörpern treten vermehrt schwere bulbäre und krisenhafte Verläufe auf, die individueller Therapieoptionen wie Plasmapherese und B-Zell depletierender Substanzen bedürfen.
4. Die Thymuspathologie umfasst bei der klassischen Myasthenia gravis mit Azetylcholinrezeptor-Antikörpern die bei 80% der Patienten auftretende lymphofollikuläre Hyperplasie des Thymusgewebes als Zentrum der humoralen Immunantwort. Die Patienten mit generalisierter Symptomatik profitieren von einer zeitnahen Thymektomie nach Manifestation der Erkrankung.
5. Bei der Myasthenie mit MuSK-Antikörpern wird keine Thymuspathologie angenommen. Eine Thymektomie wird nicht empfohlen. Typisch ist hier eine häufige Intoleranz gegenüber Azetylcholinesterasehemmern in Folge einer schweren Endplattendestruktion, die diagnostisch und therapeutisch limitierend sein kann.
6. Thymome können eine aktive Autoimmunisierung des Körpers durch antigene Epitope induzieren. Dies führt zum Bild der paraneoplastischen Myasthenia gravis, bei der ebenfalls Antikörper gegen den Azetylcholinrezeptor nachweisbar sind. Patienten präsentieren sich meist im 5./6. Lebensjahrzehnt mit rasch generalisierenden myasthenen Symptomen.

7. Die Indikation zur Thymomektomie basiert auf onkologisch prognostischen Aspekten. Wesentlich für die Prognose sind das histologische WHO Stadium, die biologische Invasivität (Masaoka Stadium) und der sich häufig daraus ableitende Resektionsstatus.
8. Die Myasthenia gravis kommt als paraneoplastisches Syndrom eine Indikatorfunktion für Thymome zu. Daraus leitet sich eine gezielte Diagnostik bei einer thymomverdächtigen mediastinalen Raumforderung ab, die in Kombination von radiologischer Bildgebung und Somatostatin Rezeptor basierter Verfahren geführt werden sollte. Entgegen der langjährig angewandten Octreotidszintigraphie und dem SPECT können mit dem DOTATOC-PET nun auch Läsionen bis zu 2-3 mm Größe bei kürzeren Untersuchungszeiten und niedrigerer Strahlenbelastung durchgeführt werden. Die geht auf eine höhere Traceraffinität zurück.
9. Antikörper gegen die quergestreifte Muskulatur (insbesondere gegen Titin) sprechen nur bei der Frühmanifestation der Myasthenie für ein Thymom.
10. Die Potenz zur paraneoplastischen Autoimmunisierung bei Thymomen ist bei Thymomen vom Typ B (und insbesondere B2) am höchsten. Dies resultiert aus einem hohen Anteil unreifer lymphoider T-Zellen, die aufgrund unzureichender medullärer Selektion in den Organismus ausgeschwemmt werden und eine humorale Reaktion gegen Tumorantigene induzieren. Ihre Persistenz auch nach Thymomektomie indiziert die Notwendigkeit weiterer Immunsuppression bei den meisten Patienten.
11. Wenngleich die Myasthenia gravis das häufigste paraneoplastische Syndrom von Thymomen darstellt, müssen weitere neuromuskuläre Erkrankungen wie die Polymyositis bedacht werden. Daran sollten insbesondere eine Erhöhung der Kreatinkinase und nicht belastungsabhängige atrophe proximale Paresen denken lassen. Mitunter treten Myasthenie und Polymyositis gemeinsam auf.

12. Ausgehend von autoreaktiven CD 8 positiven T-Lymphozyten können nicht selten hämatologische Begleiterkrankungen wie die PRCA, die Panzytopenie und die Immundefizienz als „Goods-Syndrom“ auftreten. Die damit verbundenen Komplikationen wie Infektanfälligkeit interferieren mit der pathogenetisch indizierten Immunsuppression.
13. In der Nachsorge von Thymompatienten sind Rezidivrisiko (auch nach Kompletresektion) als auch die Neigung zu Zweitneoplasien und erhöhte Infektrisiken zu beachten. Eine engmaschige Verlaufsbildgebung in den ersten 10 Jahren nach Erkrankungsmanifestation ist indiziert.
14. Auch kardiale Komplikationen mit Myokarditis und Vaskulitis der Koronarien können auftreten und zu letalen Rhythmusstörungen führen. Dieses Risiko ist insbesondere bei thymomassoziierter Myositis anzunehmen und sollte Anlass engmaschiger Kontrollen auch bei Beschwerdefreiheit sein. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf die Assoziation von KV1.4 Antikörpern auch unabhängig von Thymomen, die zu kardialer Mitbeteiligung bei Myasthenie führen können. Die pathogenetische Relevanz dieser primär in Japan beschriebenen Beobachtung ist noch nicht hinreichend verstanden.
15. In das Konzept der Fatigue gehen neben Komponenten der Wahrnehmung auch die objektive Ermüdung ein. Die Ermüdung kann als Abnahme der Leistung in konsekutiven Zeitintervallen dargestellt werden. Mit dem statistischen Modell des linearen Trendes kann diese Leistungsdynamik berechnet werden. Der negative lineare Trend wird als Ermüdung (Fatigue performance) interpretiert. Das individuelle Leistungsniveau ist für den linearen Trend nicht relevant.
16. Bei stabilen und klinisch zumindest partiell remittierten Myasthenie-Patienten mit fehlenden Zeichen der Ermüdung in üblichen klinischen Belastungstests wurde das Modell des linearen Trendes angewandt. Die Untersuchung beinhaltete repetitive Bewegungen der proximalen Muskulatur im Armbewegungstest und im 6 Minuten Gehstest. Die Myasthenie Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen signifikanten Abfall der Leistung als

Zeichen der Ermüdung. Diese Beobachtung veranschaulicht eine persistierende Belastungsintoleranz in einem klinisch wenig aufwendigem Test und hilft, häufig komorbide Faktoren wie depressive Antriebsstörungen abzugrenzen.

17. Auch in der kognitiven Testung konnte eine Ermüdung anhand des linearen Trendes gezeigt werden. In wiederholten d2-R Tests unterschied sich der lineare Trend trotz verbesserter Konzentrationsleistung bei den Myastheniepatienten signifikant von den Kontrollen. Ein individueller Vergleich zeigte einen signifikanten Abfall der Leistungsdynamik in der Gruppe der Myasthenie Patienten, der besonders bei Patienten mit Tagesmüdigkeit auffiel. Schlafassoziierte Atmungsstörungen treten bei etwa einem Drittel der Myasthenie Patienten auf und sind durch bulbäre und diaphragmale Hypoventilation aber deutlich häufiger durch ein obstruktives Schlafapnoesyndrom auch bei remittierter Erkrankung zu erklären. Eine Polysomnographie sollte bei kognitiver Fatigue unbedingt veranlasst werden.



## 8. Anlagen

### Liste der Originalarbeiten zur Habilitationsschrift

**Jordan, B.,** T. Schweden, T. Mehl, U. Menge, S. Zierz (2016).

„Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis.“

Muscle Nerve, doi: 10.1002/mus.25540.

**Jordan, B.,** T. Mehl, T. Schweden, U. Menge, S. Zierz (2017).

„Assessment of physical fatigability and fatigue perception in Myasthenia gravis.“

Muscle Nerve 55(5):657-663. doi: 10.1002/mus.25386. Epub 2017 Jan 6.

**Jordan, B.,** J. Kellner, K. Jordan, M. Bähre, C. Behrmann, S. Zierz (2016).

“Thymic pathologies in myasthenia gravis: a preoperative assessment of CAT scan and nuclear based imaging.”

J Neurol 263(4): 641-648.

**Jordan, B.,** K. Eger, S. Zierz (2009).

“Polymyositis associated with thymoma.”

Nervenarzt 2009(80):708-711.

## **Erklärungen**

Hiermit erkläre ich an Eides statt und wahrheitsgemäß, dass ich noch keinen früheren Habilitationsversuch unternommen habe und an keiner anderen Fakultät oder Universität durch meine Person ein Habilitationsverfahren anhängig ist.

Hiermit erkläre ich an Eides statt und wahrheitsgemäß, dass ich die Habilitationsschrift selbstständig verfasst habe und nur die in der Arbeit gekennzeichneten Arbeitsmittel und Quellen verwendet habe.

Halle, den 12.12.2016

Dr. med. Berit Jordan

## Lebenslauf

### Dr. Berit Jordan, geb. Hain

Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor Prof. Dr. S. Zierz)

Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle

[Berit.Jordan@uk-halle.de](mailto:Berit.Jordan@uk-halle.de)

### Aktuelle Position

Oberärztin der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle

### Ausbildung

- |             |  |
|-------------|--|
| 1992        | Landesgymnasium Latina "A.H. Francke"<br>Franckesche Stiftungen Halle/Saale; Abitur  |
| 1993 – 2000 | Studium der Humanmedizin an der<br>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und<br>Medizinischen Hochschule Hannover<br>5/2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

### Auslandsaufenthalte

- |            |   |
|------------|---|
| 1998       | University of Western Ontario, London, Kanada |
| 1998       | Eastbourne District General Hospital, England |
| 1997, 2000 | Medizinische Hochschule Kirov, Russland       |

### Promotion

- |             |   |
|-------------|---|
| 1998 - 2004 | "Zytokine in Gallenflüssigkeit und Serum bei<br>Primär Sklerosierender Cholangitis"<br>Prof. Dr. med. M. Manns; Abteilung Gastroenterologie und<br>Hepatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, |
|-------------|---|

### Berufliche Tätigkeit

- |                |   |
|----------------|---|
| Seit 9/2000    | Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin<br>Klinik für Neurologie der „Martin-Luther-Universität“<br>Halle-Wittenberg; Direktor Prof. Dr. S. Zierz |
| 1/2006-12/2006 | Rotation in die Klinik für Psychiatrie der „Martin-Luther-Universität“<br>Halle-Wittenberg; Direktor Prof. Dr. A. Marneros                        |

6/2007	Fachärztin für Neurologie
7/2007-6/2008	Rotation in die Klinik für Radiologie der „Martin-Luther-Universität“ Halle-Wittenberg; Direktor Prof. Dr. R. Spielmann
1/2009-6/2009	Elternzeit
seit 7/2009	Oberärztin Klinik für Neurologie der „Martin-Luther-Universität“ Halle-Wittenberg; Direktor Prof. Dr. S. Zierz
2012-2013	Parallele Tätigkeit in Job sharing Gemeinschaftspraxis für Neurologie mit Dr. Katharina Eger, Halle (Saale)
seit 2012	Leitung der Botulinumtoxin Spezial- Ambulanz
seit 2013	Mitglied der S3 Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“
seit 2014	Leitung der Hochschulambulanz für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Motoneuronerkrankungen
seit 2015	Sprecherin des von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) zertifizierten Zentrums

### **Qualifikationen**

1991	Sprachkundigen-Prüfung Russisch
1993	Zertifikat „Medizinisches Fachrussisch“
1991	Moskau: 1. Platzierung Internationale Olympiade der russischen Sprache und Literatur
10/2006	Qualitätsnachweis spezifisches Curriculum „Therapie mit Botulinumtoxin“ des Arbeitskreises Botulinumtoxin
11/2006	Fachkunde im Strahlenschutz; Notfalldiagnostik (Erneuerung 09/2011)
11/2006	Zertifikat „Prüfarzt klinische Studien“ (Erneuerung 11/2013)
05/2011	Zusatzbezeichnung Palliativmedizin
12/2011	EMG Befähigungs-Zertifikat der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)
10/2011	Erwerb der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung gem. § 7 Abs. 3 und § 23 Abs. 2 Nr. 2a Gendiagnostikgesetz (GenDG)
2013	Zertifikat zum Curriculum für Psychosomatische Grundversorgung

### **Mitgliedschaften**

Seit 1999	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Seit 2006	Arbeitskreis Botulinumtoxin
Seit 2008	Deutsche Gesellschaft für Neurologische Intensivmedizin (DGNI)
Seit 2011	Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)

### **Gutachtertätigkeiten**

Journal of Neurology and Neurosurgery, Annals of Neurology, Disability and Rehabilitation, Muscle & Nerve, Aktuelle Neurologie

## **Danksagung**

Mein primärer Dank gilt Herrn Professor Dr. Stephan Zierz, der mir als Direktor der Klinik für Neurologie die langjährige Betreuung der neuromuskulären Patienten ermöglichte und meine wissenschaftliche Arbeit anregte. Unser beider Interesse an der Myasthenia gravis hat meine Projekte und die Manuskriptgestaltung wesentlich belebt und wertvoll bereichert. Frau Dr. Katharina Eger danke ich für ihre Ideen in den gemeinsamen FSHD-Untersuchungen als auch ihr langjähriges Engagement in der Betreuung der Patienten in unserer Hochschulambulanz. Für die konzeptionelle Bereicherung der Studien zur Fatigue bedanke ich mich bei Herrn Dr. Uwe Menge, Institut für Psychologie sowie vor allem bei Frau Theresa Mehl (Psychologin M.sc.) und Frau Tabea Schweden (Psychologin M.sc.), die auch die Studienteilnehmer rekrutierten. Frau apl. Professor Karin Jordan danke ich für die Diskussion der neuroonkologischen Inhalte sowie insbesondere ihre fortwährende Motivation und Unterstützung in der Umsetzung des Habilitationsvorhabens.