

MYASTHENIA GRAVIS.



MYASTHENIA GRAVIS DIAGNOSTIK.

Myasthenia gravis im Fokus: Effiziente serologische Testung mit ARAb RRA & MuSK-Ab ELISA.

Myasthenia gravis (MG) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch Schwäche und schnelle Ermüdung der willkürlichen Muskulatur gekennzeichnet ist. Sie tritt auf, wenn das Immunsystem fälschlicherweise die Kommunikation zwischen Nerven und Muskeln angreift, insbesondere die Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Endplatte. Diese Störung führt zu Symptomen wie herabhängenden Augenlidern, Schluckbeschwerden und beeinträchtigter Sprache, deren Schweregrad individuell unterschiedlich sein kann. Die genaue Ursache der Myasthenia gravis ist unbekannt, sie wird jedoch häufig mit Anomalien der Thymusdrüse in Verbindung gebracht. Die Behandlung umfasst in der Regel Medikamente, die die neuromuskuläre Übertragung verbessern, sowie Therapien, die das Immunsystem modulieren, um die Symptome zu lindern.

Myasthenia gravis gilt als seltene Autoimmunerkrankung, deren Prävalenz je nach Region und Bevölkerung variiert. Weltweit wird die Prävalenz auf etwa 10 bis 20 Fälle pro 100.000 Menschen geschätzt, wobei dies von Faktoren wie Alter, Ethnie und geografischer Lage abhängt. Die Inzidenzrate, also

die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Fälle, liegt bei etwa 0,3 bis 2,8 pro 100.000 Menschen pro Jahr. Fortschritte in der Diagnostik und ein gestiegenes Bewusstsein haben zu einer Zunahme der gemeldeten Fälle geführt, was darauf hindeutet, dass die Erkrankung häufiger ist als bisher angenommen.

Etwa 80 Prozent der MG-Patienten weisen Autoantikörper gegen AChR (ARAbs) auf. Die übrigen 20 Prozent werden als seronegative MG bezeichnet. Diese Patienten zeigen zwar klare klinische Symptome, jedoch sind keine ARAbs nachweisbar. Etwa die Hälfte dieser ARAb-seronegativen Patienten bildet Autoantikörper gegen ein anderes MG-assoziiertes Protein, die muskel-spezifische Tyrosinkinase (MuSK). MuSK ist Teil eines Agrin-Rezeptorkomplexes und vermittelt die Agrin-induzierte Clusterbildung von Acetylcholinrezeptoren, was eine Schlüsselrolle bei der Verknüpfung des AChR mit der Muskulatur spielt. Patienten mit Anti-MuSK-Autoantikörpern haben meist eine schwerere Form der MG mit ausgeprägteren Symptomen.

ARAb- und Anti-MuSK-Autoantikörper sind die Goldstandard-Biomarker für die serologische

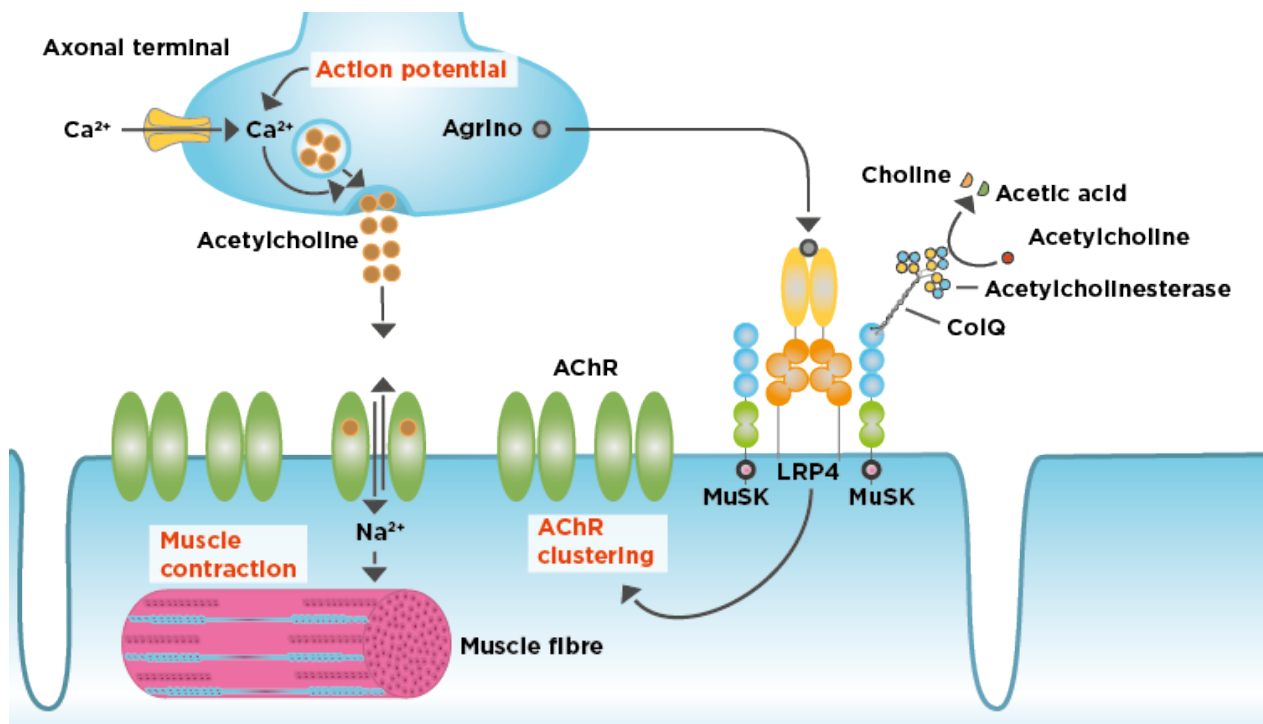
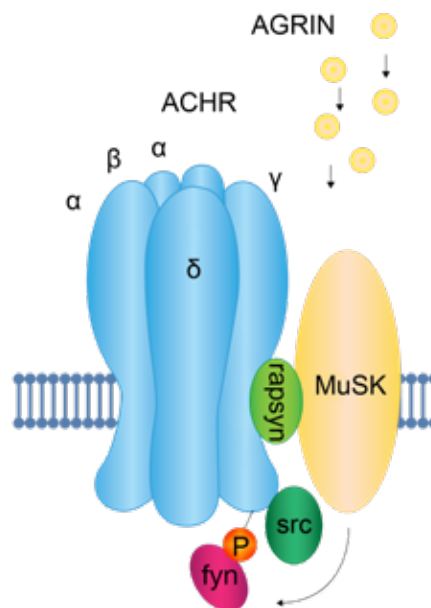


Abb. 1: Neuromuskuläre Verbindung bei MG.¹

Diagnose von MG. Tecan bietet serologische Tests für beide Biomarker an, um Kliniker und Labore bei der zuverlässigen und genauen Diagnostik der Erkrankung zu unterstützen.

Die In-vitro-Diagnostik-Verordnung (IVDR) ist für die Myasthenia-gravis-Diagnostik von entscheidender Bedeutung, da sie hohe Standards für Sicherheit, Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit von Diagnosetests gewährleistet und so die Patientenversorgung und klinische Ergebnisse verbessert. Tecans Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (ARAb) RRA sowie MuSK-Ab ELISA sind bereits IVDR-zertifiziert und erfüllen damit diese strengen regulatorischen Anforderungen, was ihre Glaubwürdigkeit und Wirksamkeit bei der genauen Diagnose der Myasthenia gravis unterstreicht.



ACETYLCHOLINREZEPTOR-AUTOANTIKÖRPER (ARAB) RRA - IVDR ZERTIFIZIERT.

In den meisten Fällen von MG richten sich Autoantikörper gegen die Acetylcholinrezeptoren (AChR) – Transmembranproteine auf Muskelzellen –, die elektrische Signale zwischen Nervenenden übertragen und die Muskeln zur Kontraktion anregen. MG-Patienten produzieren Anti-AChR-Autoantikörper (ARAbs), die verhindern, dass Acetylcholin an den Rezeptor bindet, und so normale Muskelkontraktionen blockieren.

Der Acetylcholinrezeptor (AChR) ist ein Schlüsselprotein an Nerven-Muskel-Verbindungen und ermöglicht die Muskelkontraktion als Reaktion auf den Neurotransmitter Acetylcholin. Der häufigste Typ, der nikotinische Acetylcholinrezeptor (nAChR), besteht aus fünf Untereinheiten, die um eine zentrale Pore angeordnet sind. Im erwachsenen Muskel sind dies zwei Alpha (α 1), eine Beta (β 1), eine Delta (δ) und eine Epsilon (ϵ) Untereinheit.

Acetylcholin bindet an zwei spezifische Stellen auf der extrazellulären Oberfläche des Rezeptors, die sich zwischen den Alpha-Untereinheiten und ihren Nachbarn befinden. Diese Bindung öffnet den Kanal, lässt Ionen in die Zelle strömen und löst so die Muskelbewegung aus.

Der Rezeptor besitzt auch wichtige Bindungsstellen für Antikörper, insbesondere die Hauptimmunregion (MIR) auf der Alpha-Untereinheit. Bei

Autoimmunerkrankungen wie Myasthenia gravis greifen Antikörper diese Region an, was zu Muskelschwäche führt. Andere Medikamente und Toxine können ebenfalls an den Rezeptor binden und seine Funktion entweder aktivieren oder blockieren.

Zusammengefasst umfasst die Struktur des Acetylcholinrezeptors mehrere Bindungsstellen für Neurotransmitter, Antikörper und Medikamente und ist somit essenziell für eine gesunde Muskelaktivität.

Tecans ARAb-Radiorezeptor-Assay (RRA) zur Bestimmung von Anti-AChR-Autoantikörpern ist seit vielen Jahren verfügbar. Die unübertroffene diagnostische Spezifität und Sensitivität des RRA ist der Goldstandard für die serologische Diagnostik von MG.

Bewährte exzellente Leistung – eine Methodenvergleichsstudie.

Ein direkter Methodenvergleich zwischen dem ARAb RRA und einem kommerziell erhältlichen Anti-AChR-ELISA wurde durchgeführt, wobei 106 Proben analysiert wurden: 89 klinisch bestätigte negative Proben (ohne Anti-AChR-Autoantikörper), darunter 28 mit klinisch bestätigten Autoantikörpern gegen AMA, ANA, ANCA

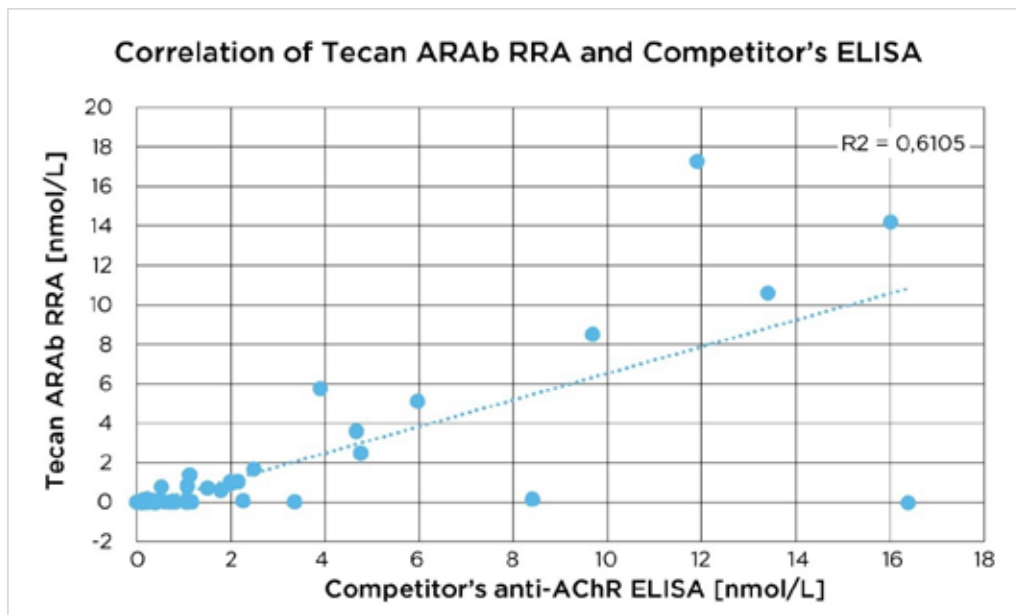


Abb. 2: Vergleichsmessung zwischen dem Tecan ARAb RRA und einem Anti-AChR-ELISA eines Wettbewerbers. Es ergab sich eine geringe Korrelation und falsch positive Ergebnisse mit dem ELISA des Wettbewerbers.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten Methodenvergleichs zwischen dem Tecan ARAb RRA und einem Anti-AChR-ELISA des Wettbewerbs.

N=106		Competitor anti-AChR ELISA			Σ
		negative	borderline	positive	
Tecan ARAb RRA	negative	70	6	13	89
	positive			17	17
Sum	Σ	70	6	30	106

oder RF. Zusätzlich wurden 17 klinisch bestätigte positive Proben in die Studie einbezogen.

Von den 89 klinisch bestätigten negativen Proben ergaben sich 13 falsch positive Ergebnisse mit dem Anti-AChR-ELISA (15 %), und 6 Proben hatten grenzwertige Messungen. Der Anti-AChR-ELISA zeigte auch eine Kreuzreaktivität von 25 % (7 falsch positive) mit anderen Autoantikörpern.

Wie aus diesen Ergebnissen zu erwarten war, ist der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Tests gering ($R^2 = 0,61$).

Diese Studie zeigt die klinische diagnostische Leistung des Tecan ARAb RRA im Vergleich zum Wettbewerber-

ELISA. Dies ist nicht nur auf die hohe Kreuzreaktivität (25 %) des Anti-AChR-ELISA gegenüber Nicht-ARAb-Antikörpern zurückzuführen, sondern auch auf seine mangelnde Spezifität für Autoantikörper gegen AChR (15 % falsch positive Ergebnisse).

Vorteile der Verwendung des Tecan ARAb RRA auf einen Blick:

- Goldstandardmethode für den serologischen Marker der ersten Wahl, Autoantikörper gegen AChR
- Hervorragende Leistung durch die Verwendung von humanem Rezeptormaterial und damit herausragende Spezifität seit Jahren am Markt etabliert.

MUSK AB ELISA – IVDR ZERTIFIZIERT.

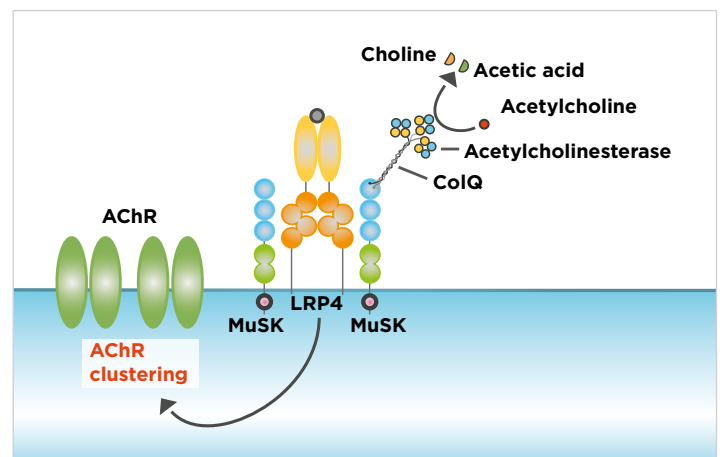
MuSK-Antikörper sind besonders wichtig für die Diagnose einer Untergruppe der Myasthenia gravis, die als MuSK-positive Myasthenia gravis bekannt ist und oft mit anderen klinischen Merkmalen als AChR-positive Fälle einhergeht. Patienten mit MuSK-Antikörpern können ausgeprägtere bulbäre Symptome wie Schluck- und Sprechstörungen aufweisen und haben oft weniger Beteiligung der Augenmuskulatur. Das Vorhandensein von MuSK-Antikörpern kann die Behandlungsstrategie beeinflussen, da diese Patienten unterschiedlich auf bestimmte Therapien ansprechen und daher angepasste Ansätze zur effektiven Symptomkontrolle benötigen.

Muskel-spezifische Kinase (MuSK) ist ein entscheidendes Protein für die Bildung und Erhaltung der neuromuskulären Endplatte, an der Nervenzellen mit Muskelfasern kommunizieren. MuSK ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase auf der Oberfläche der Muskelzelle. Sie wird durch einen Komplex aus dem Protein Agrin und seinem Korezeptor LRP4 aktiviert, die von Motoneuronen freigesetzt werden. Nach der Aktivierung löst MuSK eine Signalkaskade aus, die zur Clusterbildung von Acetylcholinrezeptoren (AChRs) an der neuromuskulären Endplatte führt und so eine effiziente Signalübertragung und Muskelkontraktion gewährleistet.

Mehrere Studien haben das Vorhandensein von Anti-MuSK-Antikörpern im Serum von etwa 50 % der mutmaßlich seronegativen MG-Patienten gezeigt. Diese Patienten sind meist weiblich, haben eine ausgeprägte kraniale und bulbäre Beteiligung und neigen zu einem früheren Krankheitsbeginn (drittes oder viertes

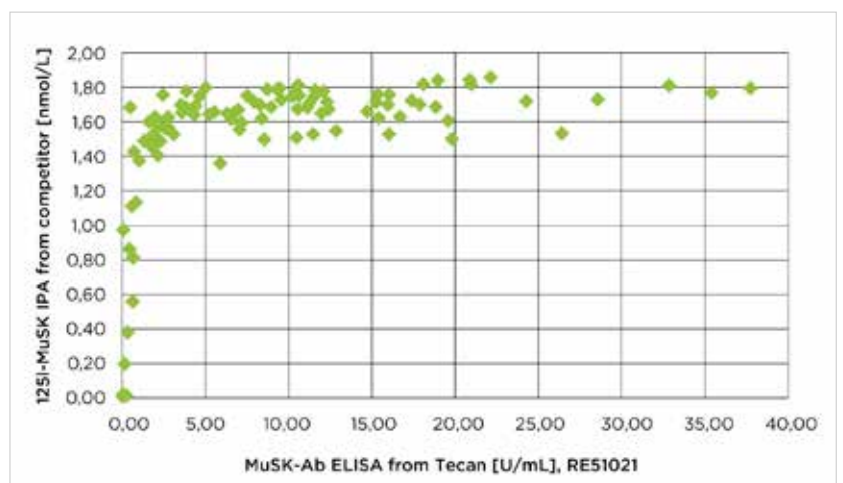
Abb. 3: Vergleichsmessung zwischen dem MuSK-Ab ELISA von Tecan und einem ¹²⁵I-MuSK RIA, welche den großen Messbereich des quantitativen ELISA zeigt.

Lebensjahrzehnt) im Vergleich zu ARAb-positiven MG-Patienten. Die Messung von Anti-MuSK-Antikörpern unterstützt die Diagnose und das klinische Management von MG erheblich, insbesondere bei Verdacht auf MG bei ARAb-seronegativen Patienten und solchen mit atypischer klinischer Präsentation (z. B. oropharyngeale Myasthenie).



Der einzige kommerziell erhältlicher ELISA von Tecan zur Messung von Anti-MuSK-Autoantikörpern bietet:

- Exzellente klinische Sensitivität (95,8 %) und Spezifität (100 %)
- Qualitative (Cut-off) und quantitative (Standardkurve) Auswertung der Ergebnisse
- Hohe Leistung – geringe Kreuzreaktivität, gute Linearität und hohe Präzision.



Vergleich mit kommerziell erhältlichem Radioimmunoassay (RIA).

Tecans MuSK-Ab ELISA (RE51021) wurde mit einem Immunpräzipitations-RIA (IPA/RIA, 125I-MuSK IPA) des Wettbewerbs verglichen. 128 Serumproben (93 positiv, 35 negativ laut RIA) wurden mit beiden Methoden gemessen. Der MuSK-Ab ELISA zeigte eine gute Korrelation zum Wettbewerber-Assay, identifizierte 90 positive und 38 negative Proben, was einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 96,7 % im Vergleich zum RIA entspricht. Aufgrund des großen Messbereichs des MuSK-Ab ELISA und der guten Korrelation können positive Daten und Ergebnisse gut

differenziert werden. Der RIA ist nicht in der Lage, positive Titer zu differenzieren, da es sich um einen qualitativen Test handelt.

Diese Studie zeigt den herausragenden Messbereich des MuSK-Ab ELISA sowie seine Fähigkeit, Ergebnisse effektiv zu differenzieren. Diese Eigenschaften sind besonders wertvoll für die Patienten-Nachverfolgung und die Klassifizierung von Ergebnissen und werden in der klinischen Praxis gut angenommen.

Darüber hinaus sorgt das einfache Design des Tests für eine einfache Handhabung, sodass Anwender zuverlässig und mit minimalem Aufwand Ergebnisse erhalten.

TECANS MYASTHENIA GRAVIS DIAGNOSTIK - IHRE VORTEILE.

Tecan ist einer der Marktführer für Myasthenia-gravis-Diagnostik und bietet eine ganzheitliche Lösung, die Fachwissen und IVDR-zertifizierte Reagenzien kombiniert. Für den MuSK-Ab ELISA sind auch automatisierte Lösungen verfügbar. Unser ARAb RRA gilt als Goldstandard aufgrund seiner hohen Spezifität durch die Verwendung von nativem humanem Muskelmaterial, während der MuSK-Ab ELISA der erste kommerziell verfügbare quantitative Test für die Differenzialdiagnose und das Krankheitsmonitoring ist. Das Portfolio von Tecan deckt die wichtigsten Parameter für eine umfassende und frühzeitige Diagnose ab und gewährleistet eine hohe Datenintegrität und zukunftsichere Lösungen. Mit Tecan profitiert Ihr Labor von zuverlässiger, effizienter Diagnostik und Ihre Patienten erhalten eine zeitnahe, genaue Versorgung.

Vorteile der Verwendung von Tecan-Tools für die MG-Diagnostik

- ARAb-Nachweis mittels RRA gilt als Goldstandard für die unterstützende Diagnose von MG
- Kostenlose Qualitätsbewertung für ARAb RRA
- Tecan war der erste Anbieter eines quantitativen MuSK-Ab ELISA
- Beide Tests sind bereits IVDR-zertifiziert und verfügbar

Unsere Werte und unser Versprechen

- Höchste Qualität - ARAb RRA und MuSK-Ab ELISA gelten als Standard-Serologietools zur Unterstützung der MG-Diagnostik
- Vertrauenswürdiger Partner - Beide Tests sind IVDR-zertifiziert und bieten eine sichere und zukunftsichere Labordiagnostik

Tecan bietet zuverlässige und genaue Lösungen für Labore und Patienten und trägt so zur Sicherstellung der Diagnostikversorgung bei Myasthenia gravis bei.

Die Produktverfügbarkeit und der regulatorische Status können außerhalb der EU je nach länderspezifischer Registrierung variieren. Wenden Sie sich für weitere Informationen an Ihren Tecan-Ansprechpartner.

	Acetylcholinrezeptor-Ak (ARAb) RRA; REF. 30221148	MuSK-Ab ELISA; REF RE51021
Beschreibung	Der Acetylcholin-Autoantikörper-Radiorezeptor-Assay ist für die semiquantitative Bestimmung von Autoantikörpern gegen den Acetylcholinrezeptor im Serum und EDTA-Plasma von Erwachsenen vorgesehen..	Der MuSK-Ab ELISA ist für die qualitative und semiquantitative Messung von Autoantikörpern gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) aus Serumproben erwachsener Patienten vorgesehen.
Regulatorischer Status	EU: CE IVDR	EU: CE IVDR
Kitgröße	100 Bestimmungen	96 Bestimmungen
Methode	RRA	ELISA
Messbereich	0 - 8 nmol/L, cut-off 0.25 nmol/L	0 - 12 U/mL
Probentyp	20 µL serum, plasma	10 µL serum
Verfügbarkeit	Auf Lager*	Auf Lager

*Der Bereitstellungskalender für radioaktives Material ist auf unserer Website zu finden.



https://ibl-international.com/de_de/produkt-bereitstellungskalender

Literatur

- Gilhus, N et al. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12(5), 259-268.
- Gilhus, NE and Verschuuren, JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet. Neurology*, 2015, 14(10), 1023-1036. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
- Binks, S, Vincent, A, Palace, J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *Journal of Neurology*, 2016, 263(4), 826-834. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7963-5>
- Farmakidis, C et al. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*, 2018, 36(2), 311-337. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.011>
- Vincent, A and Newsom-Davis, J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1985, 48(12), 1246-1252. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.12.1246>
- Nicolle M. W. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Muscle and Neuromuscular Junction Disorders*, 2016, 22(6), 1978-2005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000415>
- Lazaridis, K and Tzartos, SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11, 212.
- Evoli, A et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*, 2003, 126(10), 2304-2311.
- Changeux, J.P. (2012). The nicotinic acetylcholine receptor: The founding father of the pentameric ligand-gated ion channel superfamily. *Journal of Biological Chemistry*, 287(48), 40207-40215.
- Karlin, A. (2002). Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), 102-114.
- Unwin, N. (2005). Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. *Journal of Molecular Biology*, 346(4), 967-989.
- Tzartos, S.J., & Lindstrom, J.M. (1980). Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: Localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(12), 755-759.
- Vincent, A. (2002). Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews Immunology*, 2(10), 797-804.
- Burden, S.J., Yumoto, N., & Zhang, W. (2013). The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(5), a009167.
- Kim, N., & Burden, S.J. (2008). MuSK controls where motor axons grow and form synapses. *Nature Neuroscience*, 11(1), 19-27.

Manufactured by

IBL International GmbH
Flughafenstrasse 52a
22335 Hamburg
Germany

Phone: +49 (0)40-53 28 91-0
Fax: +49 (0)40-53 28 91-11
Email: IBL@Tecan.com
www.tecan.com/ibl

Disclaimers: Product availability and regulatory status may vary across regions outside the EU depending on local country specific registration. Consult with your Tecan associate for further information.

.....
Australia +61 3 9647 4100 **Austria** +43 62 46 89 330 **Belgium** +32 15 42 13 19 **China** +86 21 220 63 206 **France** +33 4 72 76 04 80 **Germany** +49 79 51 94 170
Italy +39 02 92 44 790 **Japan** +81 44 556 73 11 **Netherlands** +31 18 34 48 17 4 **Nordic** +46 8 750 39 40 **Singapore** +65 644 41 886 **Spain** +34 93 595 25 31
Switzerland +41 44 922 89 22 **UK** +44 118 9300 300 **USA** +1 919 361 5200 **Other countries** +41 44 922 81 11
.....

Tecan Group Ltd. makes every effort to include accurate and up-to-date information within this publication, however, it is possible that omissions or errors might have occurred. Tecan Group Ltd. cannot, therefore, make any representations or warranties, expressed or implied, as to the accuracy or completeness of the information provided in this publication. Changes in this publication can be made at any time without notice. All mentioned trademarks are protected by law. In general, the trademarks and designs referenced herein are trademarks, or registered trademarks, of Tecan Group Ltd., Männedorf, Switzerland. A complete list may be found at <http://www.tecan.com/trademarks>. Product names and company names that are not contained in the list but are noted herein may be the trademarks of their respective owners. For technical details and detailed procedures of the specifications provided in this document please contact your Tecan representative.

Tecan is in major countries a registered trademark of Tecan Group Ltd., Männedorf, Switzerland.

© 2025 Tecan Trading AG, Switzerland, all rights reserved.

www.tecan.com

