



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Faces and fatigue in myasthenia gravis

Ruiter, A.M.

Citation

Ruiter, A. M. (2026, September 18). *Faces and fatigue in myasthenia gravis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4310034>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4310034>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 9

Nederlandse samenvatting



Annabel M. Ruiter

Nederlandse samenvatting

Myasthenia gravis (MG) is een antilichaam-gemedieerde auto-immuunziekte, die de neuromusculaire overgang van het perifere zenuwstelsel aantast, wat leidt tot inspanningsgebonden spierzwakte. MG veroorzaakt door antistoffen tegen de postsynaptische acetylcholine receptor is de meest voorkomende vorm. Het meest kenmerkende symptoom van AChR MG is een fluctuerende asymmetrische zwakte van de oogleden en diplopie (dubbelzien)¹. Dit proefschrift bestaat uit twee delen. Het eerste deel behandelt het onderwerp centrale vermoeidheid bij MG: de prevalentie, pathofysiologie en impact voor patiënten. Het tweede deel richt zich op het gebruik van kunstmatige intelligentie voor het stellen van de diagnose en ziektemonitoring van MG op basis van gelaatzwakte.

Vermoeidheid in myasthenia gravis

Hoofdstuk twee beschrijft de eerste resultaten van het Nederlands – Belgisch myasthenia gravis register. Dit register maakt gebruik van een unieke combinatie van patiënt gerapporteerde jaarlijkse vragenlijsten aangevuld met medische informatie beschikbaar gesteld door de behandelend arts. Deze medische informatie werd eenmalig bij de aanmelding voor het register opgevraagd. De resultaten van 565 MG patiënten en 38 patiënten met het Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS) geven inzicht in het beloop van de ziekte en is deels in lijn met resultaten uit andere studies. We hebben een aantal nieuwe bevindingen beschreven met betrekking tot het Nederlandse MG-cohort. Een belangrijke bevinding was het hoge aantal potentieel steroïde-geïnduceerde comorbiditeiten, zoals hypertensie en diabetes mellitus type 2. Deze bevinding benadrukt het belang van het vroegtijdig starten met steroïdsparende immunosuppressieve medicatie. Naast longitudinale informatie over het ziektebeloop, bood het register ook inzicht in de ziektelast. Verrassend genoeg was de meest beperkende klacht die door MG-patiënten werd gerapporteerd niet spierzwakte of dubbelzien, maar vermoeidheid. **Hoofdstuk drie** is een systematische review waarin alle aspecten van vermoeidheid in MG worden samengevat. De initiële zoekvraag leverde 445 MG studies op waarvan er uiteindelijk 21 overbleven voor de definitieve inclusie. De meeste studies waren case-control of case-series met een groepsgrootte variërend tussen de 8 en 257 deelnemers. In alle studies werd vermoeidheid beoordeeld met behulp van verschillende door patiënten gerapporteerde vragenlijsten. De prevalentie van vermoeidheid bij MG-patiënten varieerde tussen 44 en 82%. Opvallend genoeg was vermoeidheid ook vaak aanwezig bij patiënten met een lage ziekteactiviteit, bijvoorbeeld bij patiënten in remissie. In de controlegroepen was de prevalentie van vermoeidheid aanzienlijk lager en varieerde deze tussen 18-40%. Vermoeidheid in MG was sterk geassocieerd met ziekte-ernst, depressieve symptomen, het vrouwelijk geslacht en zorgt daarnaast voor een lagere kwaliteit van leven. Er was weinig literatuur over de

behandeling van vermoeidheid te vinden, maar er zijn aanwijzingen, dat fysieke training en/of cognitieve gedragstherapie vermoeidheid kunnen verbeteren. Enkele studies vonden tevens verbetering van vermoeidheid na behandeling met eculizumab, intraveneuze immuunglobulines, plasmaferese of prednison. In **hoofdstuk vier** hebben we in een grote groep Nederlandse MG patiënten onderzoek gedaan naar de relatie tussen vermoeidheid en diverse factoren, waaronder ziekte-ernst en kwaliteit van leven, maar ook de mate van fysieke activiteit en copingstrategieën. In totaal namen 420 MG-patiënten deel aan deze studie, waarmee dit de grootste vermoeidheidsstudie bij MG tot nu toe is. Ernstige vermoeidheid was aanwezig bij 62% van de MG-patiënten. Ernstige vermoeidheid was gecorreleerd met de ernst van de ziekte, het vrouwelijk geslacht, body mass index (BMI) en depressieve symptomen. Daarnaast vonden we dat intensieve lichamelijke activiteit, zoals hardlopen of racefietsen, sterk gecorreleerd was met lagere vermoeidheidsscores. Hoewel de meeste patiënten (75%) geen enkele vorm van intensieve lichamelijke activiteit uitvoerden, werd deze correlatie zelfs aangetoond bij patiënten die dit type activiteit slechts één keer per week deden. Dit gunstige effect werd niet gevonden bij matige fysieke activiteiten, zoals wandelen of fietsen op een normaal tempo, zelfs niet wanneer deze activiteiten meer dan 150 minuten per dag werden uitgevoerd. Een andere nieuwe bevinding in deze studie was het verschil in copingstijlen tussen vermoeide en niet-vermoeide patiënten. Vermoeide patiënten scoorden significant hoger op passieve copingstrategieën in vergelijking met niet-vermoeide patiënten. Een voorbeeld van een passieve copingstrategie is piekeren en snel overweldigd zijn door een situatie, waardoor iemand geen grip kan krijgen op de situatie. Bij een actieve copingstijl gaat iemand probleemgericht te werk en kan hierdoor juist goed het overzicht houden. In **hoofdstuk vijf** deden we onderzoek naar de pathofysiologie van vermoeidheid bij MG door te zoeken naar potentiële biomarkers in het bloed, welke geassocieerd zijn met vermoeidheid. Een hypothese is dat vermoeidheid bij auto-immuunziekten wordt veroorzaakt door systemische inflammatoire cascades die worden getriggerd door een lokaal perifeer inflammatoir proces². In het geval van MG zou inflammatie van de neuromusculaire overgang deze systemische cascades dan kunnen activeren. In een cohort van 116 anti-acetylcholinereceptor (AChR) positieve MG patiënten vonden we een robuuste correlatie tussen vermoeidheid en C-reactief proteïne (CRP). De correlatie bleef overeind na correctie voor verschillende vooraf geselecteerde covariabelen zoals ziekte-ernst, cumulatieve prednisondosering en het gebruik van steroïdsparende immunosuppressieve medicatie. Deze correlatie bleef tevens bestaan na post-hoc correctie voor BMI, intensieve fysieke activiteit en/of hemoglobinegehalte. Onze bevindingen suggereren dat laaggradige ontsteking deel uitmaakt van de pathogenese van vermoeidheid en ondersteunen de hypothese dat lokale perifere ontsteking een trigger is voor het ervaren van hinderlijke vermoeidheid. Bij een herhaalde bloedafname, welke werd uitgevoerd bij 88 MG-patiënten (76%) van het initiële cohort, konden wij helaas onze initiële correlatie

tussen vermoeidheid en CRP niet reproduceren. Dit is waarschijnlijk het gevolg van onvoldoende statistische power voor de herhaalde meting: het aantal deelnemers bij de tweede meting was lager dan de vooraf bepaalde benodigde groepsgrootte. Ten tweede bevatte de herhaalde meting twee duidelijke uitschieters met hoge CRP-waarden en lage vermoeidheidsscores, die door de relatief kleine steekproefomvang een aanzienlijke invloed hadden op de correlatie.

Toekomstperspectieven

Vermoeidheid is een belangrijk en veelvoorkomend symptoom bij MG dat bijdraagt aan een lagere levenskwaliteit. Erkenning hiervan is daarom van belang. Een aanzienlijke hoeveelheid bewijs wijst op de mogelijkheid om middels fysieke activiteit de vermoeidheidsklachten te verbeteren of op de preventieve werking, waardoor vermoeidheid zelfs voorkomen kan worden³⁻⁶. Deze bevindingen pleiten er voor om een gedetailleerd klinisch onderzoek uit te voeren om de effecten van een intensief trainingsprogramma in een voldoende grote cohortgroep te bestuderen. Vanwege verschillende copingstrategieën bij vermoeide patiënten is het essentieel dit te combineren met een vorm van cognitieve gedragstherapie, met name om tools te bieden om na afloop van het onderzoek een actievere levensstijl in het dagelijks leven te integreren. Tijdens dit onderzoek kunnen herhaalde bloedmonsters meer inzicht geven in het gedrag van CRP en IL-6 (als belangrijkste activator van CRP) vóór, tijdens en na fysieke trainingssessies.

Daarnaast, zou in een vervolgonderzoek moeten worden gekeken naar het eventuele effect van aanpassing van de MG-specifieke medicamenteuze behandeling bij ernstig vermoeide patiënten, zelfs wanneer hun conditie klinisch stabiel is of in (farmacologische) remissie verkeert. Hoewel eerdere studies aantoonde dat verbetering van ziekte-ernst ten gevolge van behandeling vaak samenhangt met een afname van vermoeidheid, blijft de vraag of het gepast is om de behandeling te starten of te intensiveren uitsluitend om vermoeidheidsklachten te verminderen.

Gezichten in myasthenia gravis

Hoofdstuk zes toont een afbeelding van het gezicht van myasthenia gravis. Hiervoor werden foto's van 52 MG patiënten en 38 gezonde vrijwilligers 'gemiddeld' tot 1 foto waarop een bepaalde gelaatsuitdrukking zichtbaar is. Deze gemiddelde foto's resulteerden in zeer vergelijkbare gezichten, waarbij het MG-gezicht de typische klinische kenmerken van MG vertoont: ptosis (hangende oogleden) en algehele gelaatszwakte. Deze gemiddelde foto's vormden de opmaat voor **hoofdstuk zeven**, waarin we probeerden patronen van gelaatszwakte te kwantificeren en in kaart te brengen met software gericht op het herkennen

van gelaatsuitdrukkingen. Het tweede doel van het onderzoek beschreven in **hoofdstuk zeven** was het ontwikkelen van een deep learning (DL)-computermodel voor de classificatie van diagnose en ziekte-ernst bij patiënten met MG. In dit cross-sectionele onderzoek maakten we video-opnames van 70 MG-patiënten en 69 gezonde vrijwilligers. Van elke deelnemer werd een korte video opgenomen terwijl ze een gestandaardiseerde set van 24 verschillende gelaatsuitdrukkingen nadeden. Een analyse van deze video's met de gezichtsherkenningssoftware toonde een significant verminderde expressie van boosheid, angst en vreugde bij MG-patiënten vergeleken met de controlegroep. Dit gaf aan dat specifieke patronen van gelaatszwakte door de software te detecteren is. Het DL-model kon diagnose en ziekte-ernst als dichotome uitkomst classificeren met een aanzienlijke gevoeligheid. Deze resultaten zijn veelbelovend en vormen een eerste 'proof of concept', maar verdere verfijning is nodig voordat dit model als klinisch hulpmiddel kan worden ingezet.

Toekomstperspectieven

Hoofdstuk zeven biedt een 'proof of concept' dat geavanceerde computertechnologieën kunnen worden gebruikt voor het kwantificeren en classificeren van diagnose en ziekte-ernst bij MG. Gezien de huidige mogelijkheden voor het stellen van de diagnose MG, zoals antilichaamtests in bloed en repetitieve zenuwstimulatie, zou een gebruiksvriendelijke applicatie voor het volgen van ziekteprogressie zeer waardevol zijn. Zo'n applicatie kan bijdragen aan betere ziekte-inzichten voor patiënten, minder onnodige ziekenhuisafspraken en een efficiëntere MG-zorg. Standaardzorg omvat doorgaans frequente poliklinische afspraken, afhankelijk van de ernst van de ziekte en het effect van behandeling. Een smartphone applicatie kan dagelijkse of wekelijkse evaluaties van ziekte-ernst uitvoeren en gedetailleerde informatie bieden die momenteel niet beschikbaar is via standaardzorg. Deze gegevens kunnen meer inzicht geven in het natuurlijke beloop van MG, waardoor mogelijke exacerbaties voorspeld kunnen worden en immunosuppressieve therapie preciezer op individuele patiënten kan worden afgestemd. Onze studie is een eerste stap, maar verdere ontwikkeling van het DL-model is nodig zodat het gedetailleerdere informatie over de ziekte-ernst kan geven. Toekomstige studies moeten bepalen of integratie van door patiënten gerapporteerde gegevens, zoals een korte vragenlijst, en een korte spierkrachtsbeoordeling, de effectiviteit van het model als intuïtief monitoringsinstrument verder zouden verbeteren.

Conclusies

Het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd, heeft bijgedragen aan de kennis over vermoeidheid bij MG, een veelvoorkomend en belangrijk symptoom dat leidt tot een verminderde kwaliteit van leven. Een multifactoriële oorsprong wordt vermoed vanwege de sterke correlatie met diverse factoren zoals ziekte-ernst, vrouwelijk geslacht en depressieve symptomen, vergelijkbaar met vermoeidheid bij andere chronische auto-immuun- of neuromusculaire aandoeningen. In deze multifactoriële pathogenese lijkt laaggradige ontsteking een belangrijke rol te spelen. Het beschreven onderzoek geeft mogelijke biomarkers, die in een grotere groep verder onderzocht kunnen worden. De resultaten die in dit proefschrift worden besproken, laten significant lagere vermoeidheidsscores zien bij patiënten die intensieve fysieke activiteiten uitoefenen. Dit biedt mogelijkheden voor een potentiële behandeling van vermoeidheid bij MG. Naar aanleiding van deze bevindingen voert het MG-onderzoeksteam van het LUMC momenteel een klinische studie uit om de effecten van een fysiek trainingsprogramma om het effect op de vermoeidheid verder te onderzoeken. Een mogelijk gunstige effect zou verklaard kunnen worden door een vermindering van laaggradige ontsteking door fysieke activiteiten, hoewel deze hypothese verder onderzoek vereist.

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we aangetoond dat typische patronen van gelaatzwakte bij MG visueel kunnen worden vastgelegd in foto's en video's. Nieuw in MG is dat we een 'proof of concept' hebben laten zien van een DL-model voor classificatie van diagnose en ziekte-ernst. De resultaten van deze studie zijn veelbelovend voor de ontwikkeling van een toekomstig intuïtief monitoringinstrument, in lijn met de bredere trend om digitale technologieën te benutten voor meer efficiëntie en ter verbetering van MG-zorg.

References

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30.
2. de Vries JM, Hagemans ML, Bussmann JB, van der Ploeg AT, van Doorn PA. Fatigue in neuromuscular disorders: focus on Guillain-Barre syndrome and Pompe disease. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(5):701-13.
3. Ruiter AM, Verschuuren J, Tannemaat MR. Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2021.
4. Voet N, Bleijenberg G, Hendriks J, de Groot I, Padberg G, van Engelen B, et al. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology*. 2014;83(21):1914-22.
5. Kittiwatanapaisan W, Gauthier DK, Williams AM, Oh SJ. Fatigue in Myasthenia Gravis patients. *J Neurosci Nurs*. 2003;35(2):87-93, 106.
6. Farrugia ME, Di Marco M, Kersel D, Carmichael C. A Physical and Psychological Approach to Managing Fatigue in Myasthenia Gravis: A Pilot Study. *J Neuromuscul Dis*. 2018.