

Korrelation von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern und klinischem Schweregrad der Myasthenia gravis unter kombinierter immunsuppressiver Therapie

F. Schumm¹, A. Fateh-Moghadam² und J. Dichgans¹

¹Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Liebermeisterstrasse 18, D-7400 Tübingen

²Institut für klinische Chemie am Klinikum Großhadern, Marchioninistrasse 15, D-8000 München 70, Bundesrepublik Deutschland

Correlation Between Serum-Anti-Acetylcholine Receptor Antibody Levels and Clinical State Under Immunosuppressive Therapy in Myasthenia gravis

Summary. The correlation between the severity of symptoms in myasthenia gravis (score) and the level of acetylcholine receptor-antibodies (ACR-Ab) was studied in 24 patients treated with immunosuppressive therapy. This correlation was significant in every case regardless of whether or not thymectomy was performed in addition. It was demonstrated by means of a long-term follow up study, that a change in ACR-Ab precedes the corresponding change in score by 2–4 months in 80% of our patients. Measurements of ACR-Ab ease the management of the therapy with immunosuppressants and make it safer. This is particularly true prior to and after termination of the treatment. A change in ACR-Ab level by more than 20% indicates a change in score.

Key words: Myasthenia gravis – Acetylcholine receptor-antibody – Clinical state – Correlation – Immunosuppressive therapy

Zusammenfassung. Bei 24 Patienten mit Myasthenia gravis wurde die Korrelation vom klinischen Schweregrad (Score) und Antikörper-Titer gegen Acetylcholin-Rezeptoren untersucht. Bei allen Patienten, mit und ohne Thymektomie, zeigte sich eine statistisch abzusichernde Korrelation zwischen der Bewegung der Antikörper-Titer und dem Score. In Langzeitverlaufsuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei 80% der Patienten mit erhöhten Antikörper-Titern die Änderungen der Titer den Bewegungen des Score um 2–4 Monate vorausgehen. Durch die Antikörper-Kontrolle kann die Langzeit-immunsuppressive Therapie sicherer und effektiver gestaltet werden. Die Antikörper-Kontrollen sind besonders hilfreich bei der Entscheidung, ob und wann die immunsuppressive Therapie reduziert bzw. wieder verstärkt werden muß. Antikörper-Titerveränderungen um mehr als 20% lassen eine wesentliche Änderung des Score erwarten.

Schlüsselwörter: Myasthenia gravis – Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptor – Score – Korrelation – immunsuppressive Therapie

Einleitung

Die diagnostische Bedeutung des Nachweises von Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren bei Myasthenia gravis ist unbestritten (Lindstrom et al. 1976; Vincent 1980; Tindall 1981). Die Bestimmung des Antikörpers zeichnet sich durch hohe Spezifität und Empfindlichkeit aus (Lefvert et al. 1978; Toyka et al. 1979). Eine interindividuelle Korrelation zwischen Antikörper-Titern und klinischem Schweregrad besteht nicht (Kalies et al. 1979; Lefvert et al. 1978; Vincent 1980; Tindall 1981). Intraindividuell gibt es bei fortlaufender Messung der Antikörper-Titer und des klinischen Schweregrades Hinweise für eine Korrelation, so bei Plasmamaustauschbehandlung (Dau et al. 1977; Dau 1980; Newsom-Davis et al. 1979; Hawkey et al. 1981), nach Thymektomie (Vincent et al. 1983; Oosterhuis et al. 1983) und nach immunsuppressiver Therapie (Reuther et al. 1979; Seybold et al. 1979; Lefvert et al. 1978; Tindall 1980; Oosterhuis et al. 1983). Keine Beziehung fanden Seybold et al. (1978), Roses et al. (1981) und Kornfeld et al. (1981) sowie Olanow et al. (1982). Bei gleichzeitiger Gabe von Azathioprin und Prednison liegen nur wenige Korrelationsuntersuchungen vor (Besinger et al. 1981, 1983). Kaum untersucht wurde bislang, ob die fortlaufende Antikörper-Titerbestimmung unter verschiedenen immunsuppressiven Therapiestrategien prognostische Aussagen ermöglicht.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über derartige Untersuchungen der Korrelation von klinischer Ausprägung der Myasthenie (Score von Besinger et al. 1980, modifiziert durch Schumm 1982) und Antikörper-Titern unter kombinierter immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin und Prednison und deren prognostische Bedeutung. Die Ergebnisse beruhen auf einer Verlaufsbeobachtung über mehrere Jahre.

Patienten und Methodik

Es wurden 24 Patienten (14 Frauen und 10 Männer, durchschnittliches Alter 48 Jahre) untersucht. Das durchschnittliche Manifestationsalter betrug 38 Jahre. Osermann-Klassifikation: IIa, n = 1; IIb, n = 15; III, n = 6; IV, n = 2. Vier Untergruppen wurden gebildet:

Gruppe A (n = 6): Thymektomie und innerhalb des ersten Jahres (im Durchschnitt 108 Tage) nach der Operation kombi-

Tabelle 1. Gruppe A: Verlauf von Score und Antikörpern bei Thymektomie und früh-postoperativ kombinierter immunsuppressiver Therapie (im Durchschnitt nach 108 Tagen)

Patient Nr.	Alter und Geschlecht	Oss.-Typ	Zeit zwischen Diagnose und Operation	Behandl.-Dauer (Monate)	Score vor	Score Endwert	AK vor (pmol/ml)	AK Endwert (pmol/ml)	Besserung einzeln (%)	Besserung insgesamt (%)
13	34 F	IIb	3 Monate	26	1,75 0,7	0,7 0,38	0,8 1,0	1,0 0,375	60 57,2	78
13/1										
14	40 F	IIb	7 Jahre	32	1,9 1,8	1,8 0,5	19,8 12,6	12,6 9,6	5 74	74
14/1										
15	39 F	III	1 Monat	12	1,75 1,75	1,75 0,0	40,6 32,4	32,4 12,4	0 100	100
15/1										
16	27 F	IIb	13 Monate	14	1,0 0,9	0,9 0,5	38,0 22,3	22,3 7,2	10 45	50
16/1										
17	20 M	IIb	1 Monat	25	1,15 1,38	1,38 0,0	22,0 28,5	28,5 10,3	0 100	100
17/1										
18	21 F	IIb	8 Jahre	30	0,7 1,4	1,4 0,5	122,9 62,1	62,1 54,65	0 65	30
18/1										

Obere Zeile: Werte vor und nach Thymektomie

Untere Zeile: Werte vor und nach immunsuppressiver Therapie

Tabelle 2. Gruppe B und C: Verlauf von Score und Antikörper-Titern

Patient Nr.	Alter und Geschlecht	Oss.-Typ	Zeit zwischen Diagnose und Operation	Behandl.-Dauer (Monate)	Score vor	Score Endwert	AK vor (pmol/ml)	AK Endwert (pmol/ml)	Besserung insgesamt (%)
<i>B</i>									
23/2	26 F	IIb	48 Monate	12	1,63	0,125	0,0	0,0	87
24/2	46 M	IV	24 Monate	18	3,0	2,6	18,3	4,1	14
25/2	35 M	IIb	12 Monate	22	1,7	0,325	14,6	1,9	81
26/2	60 F	IIb	4 Monate	14	2,0	0,5	14,3	7,3	62,5
<i>C</i>									
19/3	49 F	IIb	1 Monat	29	0,8	0,125	17,0	2,7	85
20/3	33 M	IIa	7 Jahre	30	0,3	0,0	0,0	0,35	100
21/3	52 M	III	1 Monat	17	1,1	0,0	7,1	1,2	100
22/3	44 F	IIb	0 (Rec) ^a	36	1,5	1,4	69,4	50,1	9

^a Rezidiv eines malignen Thymoms

nierte immunsuppressive Therapie wegen unbefriedigendem Operationserfolg.

Gruppe B (n=4): Thymektomie. 3 Jahre nach der Operation wegen Wiederverschlechterung der Myasthenie kombinierte immunsuppressive Therapie.

Gruppe C (n=4): Kombinierte immunsuppressive Therapie wegen schneller Progression und starker Ausprägung der Myasthenie bereits vor der Thymektomie.

Gruppe D (n=10): Ausschließlich kombinierte immunsuppressive Therapie. Entweder lehnten diese Patienten die Operation ab oder sie waren zu alt (über 60 Jahre).

Die Bewertung des klinischen Schweregrades (Score) erfolgte nach einem etwas modifizierten quantitativen Myasthenie-Score (Besinger et al. 1980; Schumm 1982). Die Bewertung des Score und des Antikörper-Titers erfolgte vor und nach der Operation wöchentlich, später vierteljährlich jeweils zu etwa gleichen Tageszeiten, 2 bis 3 Stunden nach Pyridostig-

min-Einnahme. Bei der Score-Beurteilung zum jeweiligen Termin war der Antikörper-Titer nicht bekannt. Die Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren wurden mit dem von Lindstrom et al. (1976) angegebenen Radioimmunassay mit geringen Modifikationen (Toyka et al. 1979) durchgeführt. Der obere Grenzwert betrug 0,4 nmol/l. Die Intraassay-Varianz beträgt 1,4%. Sofern nicht die seriellen Titerbestimmungen im selben Testansatz durchgeführt werden konnten, wurden die Werte verschiedener Pool-Ansätze (Acetylcholin-Rezeptoren aus humanen Muskeln) durch entsprechende Wiederbestimmung und Umrechnung angeglichen.

Ergebnisse

Score- und Antikörper-Verläufe der einzelnen Gruppen sind in den Tabellen 1-3 und in den Abb. 1-3 dargestellt. Bei allen Patienten der verschiedenen Patientengruppen mit Thymek-

Tabelle 3. Gruppe D: Verlauf von Score und Antikörper unter kombinierter immunsuppressiver Therapie ohne Thymektomie

Patient Nr.	Alter und Geschlecht	Oss.-Typ	Behandl.-Dauer (Monate)	Score vor	Score nach	AK vor	AK nach	Beginn d. Besserung nach Therapiebeginn	Besserung insgesamt (%)
27	58 M	IV	24	1,67	0,65	14,5	6,7	36	60
28	67 F	IIb	27	2,25	0,25	7,4	2,45	12	90
29	60 F	IIb	12	2,3	0,13	14,76	4,2	14	95
30 ^a	54 M	III	31	2,1	1,25	0,1	0,11	16	45
31	65 F	III	12	2,2	0,0	52,2	11,7	32	100
32	61 M	IIb	28	1,1	0,0	31,2	7,5	14	100
33	56 F	IIb	20	2,1	0,55	0,0	0,37	15	75
34	58 M	IIb	34	3,5	0,125	4,3	0,5	20	95
35 ^b	76 F	IIb	18	2,3	0,15	12,0	1,9	21	50
36	70 M	III	12	1,9	0,5	12,8	9,9	14	75

^a Schwere Defektmyasthenie mit Psychose. Im Verlauf bei unregelmäßiger Medikamenten-Einnahme und Reduktion von Azathioprin signifikant erhöhte AK-Werte und Verschlechterung

^b Wegen leichter Knochenmarksdepression Absetzen von Azathioprin. Nach 6 Monaten schweres Rezidiv mit starkem Anstieg von Score-Wert und Antikörpern

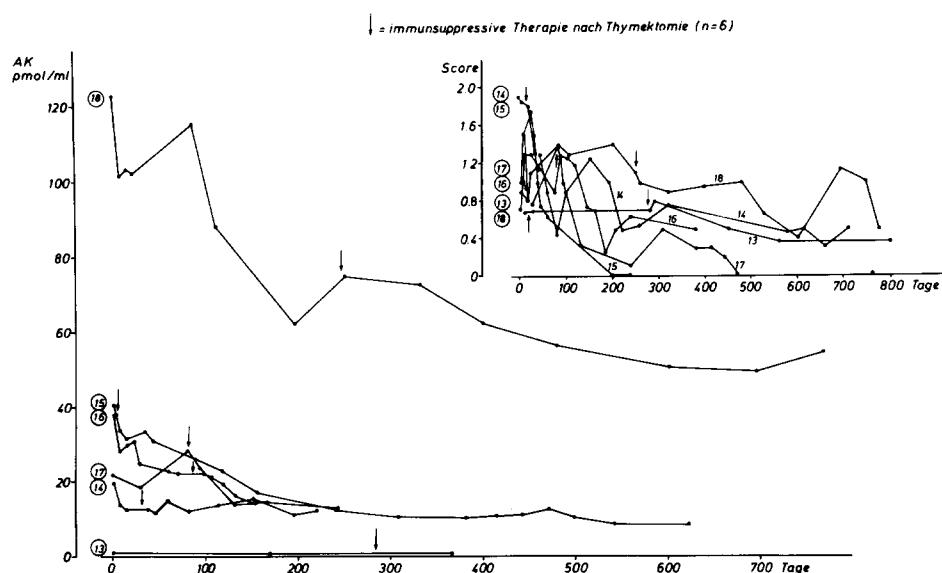


Abb.1. Verlauf von Score und Antikörper nach Thymektomie und kombinierter immunsuppressiver Therapie, durchschnittlich 108 Tage postoperativ

tomie (Histologie: 13mal Hyperplasie, 1mal malignes lymphozytenreiches Thymom) kam es zu einer Besserung, am geringsten bei dem Patienten mit malignem Thymom (Nr. 22) und einer schweren Defektmyasthenie (Nr. 24). Die Besserung ist unabhängig vom Score-Ausgangswert und initialem Antikörper-Titer. Patienten mit normalen Antikörper-Titern ($n = 4$) zeigten die gleiche Besserungsrate wie Patienten mit hohen Ausgangswerten. Eine deutliche Besserung (mehr als 50%) zeigte sich 3–4 Monate nach Beginn der immunsuppressiven Behandlung. Eine Ausnahme ist der Patient mit der schweren Defektmyasthenie (Nr. 24). Er konnte allerdings vor der Behandlung weder seinen Kopf aufrecht halten noch selbstständig atmen. Die Schluck-, Sprech- und Kaumuskulatur war völlig paralytisch. Unter der immunsuppressiven Behandlung kam es zu einer Teilerholung der völlig paralytischen Muskeln und selbstständiger Atmung mit ausreichender Vital-

kapazität (bis 1,61 auch nachts) sowie Kräftigung des Kopfhalte-Apparates und leichter Beweglichkeit der mimischen-, pharyngealen- und Zungenmuskulatur. Die Patientin mit einem malignen Thymom mit Pleura- und Pericard-Metastasen hatte nach erneuter Operation des Thymoms unter immunsuppressiver Therapie zunächst eine deutliche Besserung des Score. Mit Reduktion des Prednison kam es zu einem Wiederanstieg des Score auf 2,15 und gleichzeitig zu einem raschen Anstieg der Antikörper-Titer. Beides besserte sich erneut unter erhöhten Dosen von Prednison und Azathioprin. Absetzen der Medikamente wegen abnehmender Compliance bei leichtem Cushingoid, begleitet von allgemeinem Unwohlsein, führte wieder zu einem Anstieg der Antikörper-Titer und klinischer Verschlechterung, wobei die Antikörper-Titer-Verläufe nach oben und unten jeweils der klinischen Besserung bzw. Verschlechterung vorangingen.

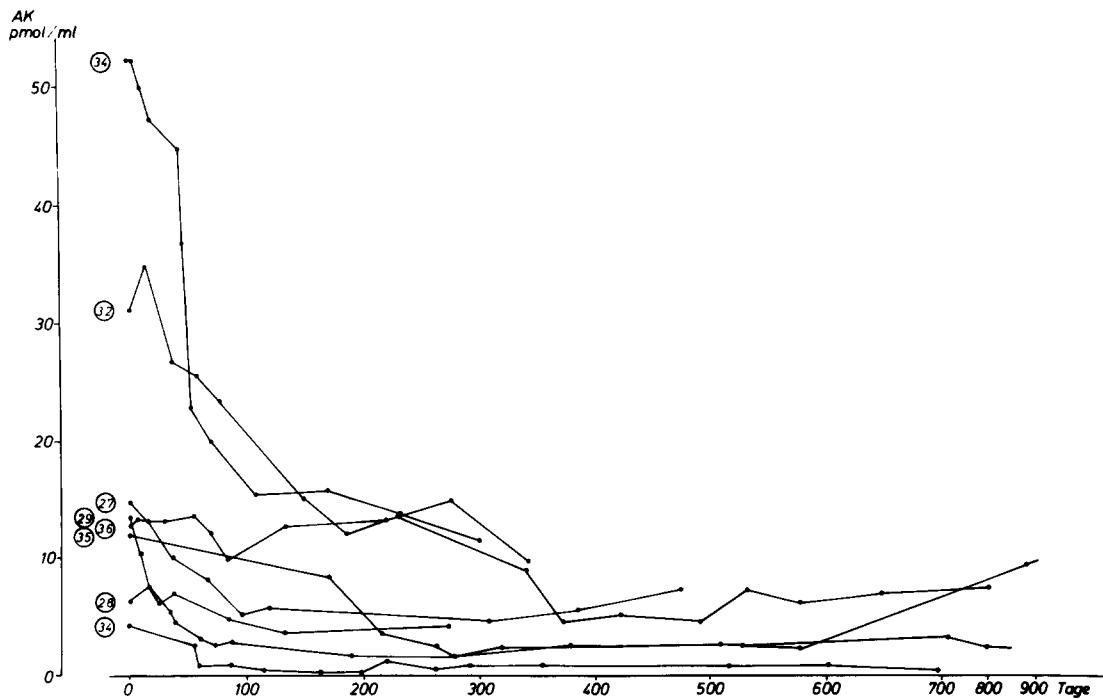
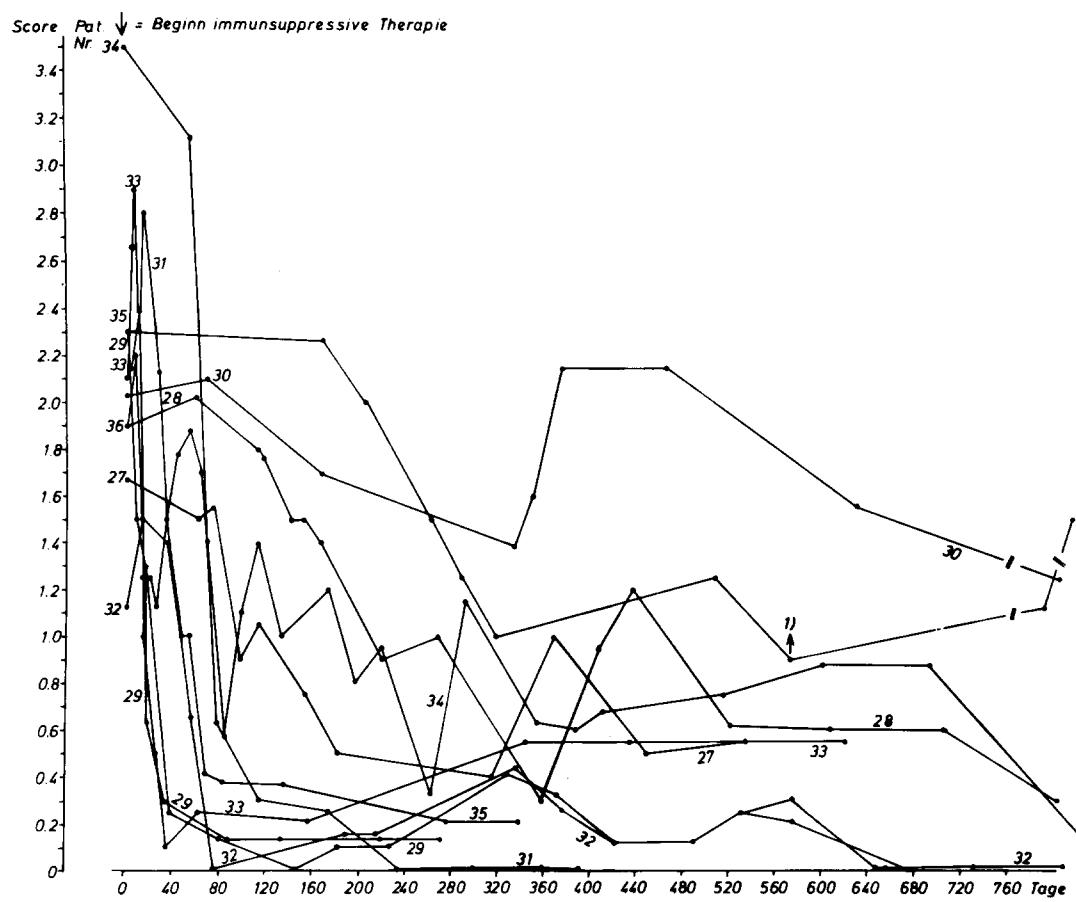
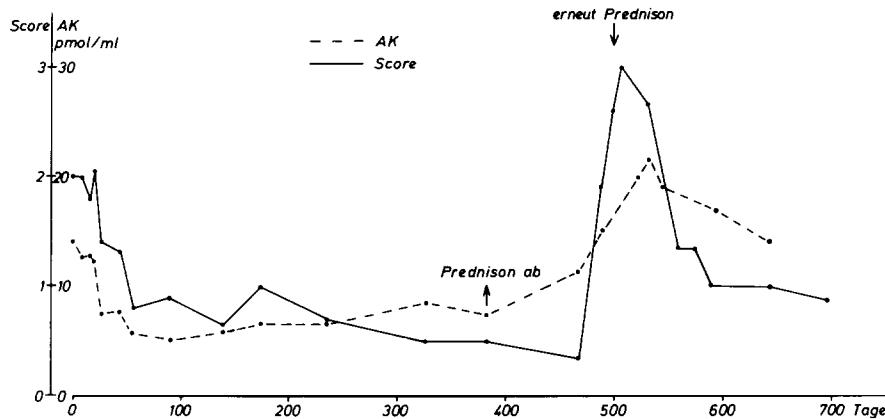


Abb.2. Verlauf der Score unter kombinierter immunsuppressive Therapie allein



1) Imurek ab wegen Markdepression

Abb.3. Verlauf der Antikörper unter kombinierter immunsuppressive Therapie allein



Langzeitverlauf von Score und Antikörpern unter immunsuppressiver Therapie

Bei guter Stabilisierung wurde schließlich bei 8 Patienten nach 2 Jahren die immunsuppressive Therapie ganz abgesetzt. Sechs dieser Patienten (alle thymektomiert) hatten danach eine gute Stabilisierung der Myasthenie bei gleichbleibend niedrigen Antikörper-Titern (Beobachtungszeit: 24–36 Monate, durchschnittlich 28 Monate). Eine Patientin verstarb mit 80 Jahren an Herz-Kreislauf-Versagen, 6 Monate nach Absetzen von Azathioprin und Prednison wegen Leukopenie. Zu diesem Zeitpunkt waren der Score und die Antikörper-Titer wieder massiv angestiegen. Bei einem Patienten mit schwerer paranoider Psychose wurden nach Absetzen von Prednison und Azathioprin eine starke Score-Verschlechterung beobachtet und erstmals signifikant erhöhte Antikörper-Titer.

Zwei Patienten, beide mit schweren Defekt-Myasthenien, einmal bei malignem Thymom, tolerierten keine höheren Azathioprin-Dosen (über 2,5mg/kg Körpergewicht). Sie hatten jeweils bei Absetzen von Prednison eine Score-Verschlechterung mit Antikörper-Anstieg, so daß eine Dauerbehandlung mit einer Prednison-Dosis von 12,5mg bzw. 25mg jeden zweiten Tag beibehalten wurde bei einer Beobachtungszeit von 60 bzw. 36 Monaten.

Neun Patienten haben nach Absetzen von Prednison unter Weiterbehandlung mit Azathioprin in Höhe von 2–2,5mg/kg Körpergewicht eine gute Stabilisierung (Beobachtungszeit: 24–48 Monate, Durchschnitt: 34 Monate) bei gleichbleibend niedrigen Antikörper-Titern. Zweimal kam es 4 und 6 Monate nach Absetzen von Prednison zu einer leichten Verschlechterung der Score-Werte und Anstieg der Antikörper-Titer. Bei 4 dieser Patienten (30–32 Monate nach Thymektomie) wurde bei sehr guter klinischer Stabilisierung Azathioprin reduziert und zweimal versuchsweise abgesetzt, wobei jeweils nach 6 Monaten (3–12 Monate) die Antikörper-Titer wieder anstiegen und im Durchschnitt knapp 2 Monate später die Score-Werte (4–14 Monate, Durchschnitt: 7,5 Monate) schlechter wurden.

Fünf Patienten hatten nach Absetzen von Prednison eine Verschlechterung (durchschnittliche Beobachtungszeit 46 Monate, 36–56 Monate). Eine Stabilisierung war erst nach erneuter zeitlich begrenzter Prednison-Therapie und nach Höherdosierung von Azathioprin auf 3–3,5mg/kg Körpergewicht zu erreichen (siehe Abb. 4). Auch bei diesen Patienten ging (bis auf eine Ausnahme; ein Patient mit bis dahin nicht signifikant erhöhten Antikörper-Titern) die Titer-Erhöhung (3–4 Monate nach Absetzen) der klinischen Verschlechterung (4–14 Monate) um 3,5 Monate voraus.

Abb. 4. Pat. Nr. 26: Verlauf von Score und Antikörpern unter kombinierter immunsuppressiver Therapie. Nach Absetzen von Prednison trotz weiterer Behandlung mit Azathioprin (150mg) Anstieg des Antikörper-Titer-Wertes und Verschlechterung des Score. Erneut gutes Ansprechen auf kombinierte immunsuppressive Therapie

Tabelle 4. Statistik: Produkt-Moment-Korrelation zwischen Score und Antikörper-Titer

Gruppe	<i>r</i>	Werte-paare	<i>p</i>	Zeitraum (Monate)
A	0,4056	102	0,001	20
B	0,4487	32	0,01	16,5
C	0,58	36	0,001	29
D	0,28	75	0,01	21

Statistik

Die Ergebnisse der Produkt-Moment-Korrelationsuntersuchungen zwischen Score und Antikörper-Titer sind in der Tabelle 4 dargestellt.

T-Teste für gepaarte Stichproben ergaben für alle Gruppen signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$) der Antikörper-Titer und der Score-Werte zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes.

Diskussion

Die Untersuchung der Korrelation zwischen dem Score der myasthenen Schwäche und den Titern der Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptor über knapp 2 Jahre zeigt, daß unter immunsuppressiver kombinierter Therapie individuell eine statistisch absichbare Beziehung besteht. Diese positive Korrelation war sowohl für die Therapieeffekte unter verschiedenen Behandlungsschemata als auch für Rezidive nach Änderung bzw. Abschwächung der Immunsuppression nachweisbar. Beziehungen zwischen Antikörper-Titern und klinischen Befunden fanden in ähnlicher Form Newson-Davis et al. (1978), Vincent et al. (1983) nach Plasmapherese und unter Monotherapie mit Corticosteroiden einerseits (Seybold und Lindstrom 1979, 1981; Tindall 1980) und Azathioprin (Reuther et al. 1979) andererseits, allerdings ohne statistische Absicherung der Ergebnisse und bei oft nur kurzer Beobachtungsdauer sowie unscharfer Definition des klinischen Schweregrades bei wenigen Meßdaten. Unsere Untersuchungen bestätigen die früheren Beobachtungen aus unserer Arbeitsgruppe (Besinger et al. 1981) sowie von Oosterhuis et al. (1983). Bei diesen Untersuchungen wurden allerdings Patienten mit sehr heterogenen Therapiegruppen berücksichtigt. Innerhalb der verschiedenen, hier berücksichtigten Therapie-

gruppen mit und ohne Thymektomie fand sich immer bei Erkrankten mit erhöhten Antikörper-Titern mit Besserung des klinischen Scores auch ein Abfall der Antikörper-Titer und umgekehrt. Die fortlaufende Kontrolle der Antikörper-Titer spiegelt demnach individual typisch weitgehend die Aktivität der Autoimmunreaktion, welche als Ursache der Myasthenia gravis heute mit großer Sicherheit angenommen werden kann (Wekerle et al. 1981; Drachmann et al. 1981). Die fortlaufende Antikörper-Kontrolle unter der immunsuppressiven Langzeitbehandlung erlaubt eine prognostische Aussage. Antikörper-Titeränderungen über 20% folgte immer auch eine Score-Änderung, dies innerhalb von 2–4 Monaten. Sofern eine wesentliche Score-Verschlechterung, z.B. bei psychischer Belastung, bei hormoneller Umstellung (so hauptsächlich vor der Periode) oder bei Infekten bzw. unregelmäßiger Pyridostigmin-Einnahme, meßbar ist ohne gleichzeitige Änderung der Antikörper-Titer, so bedeutet dies keine Änderung der Autoimmunreaktion gegen Acetylcholin-Rezeptor und damit keine Indikation zur Änderung der immunsuppressiven Therapie. Dagegen zeigte bei fortlaufender Antikörper-Kontrolle (in etwa vierteljährlichen Abständen) ein Anstieg der Titer frühzeitig die ungenügende Immunsuppression nach Reduktion bzw. Absetzen von Prednison und/oder Azathioprin, der dann die Verschlechterung der Myasthenie folgte. Die Antikörper-Titererhöhung ging bei mehr als 80% der Patienten mit erhöhten Titern der klinischen Verschlechterung 2–4 Monate voraus. Niemals sahen wir unter der immunsuppressiven Therapie eine anhaltende klinische Änderung ohne gleichlaufende Antikörper-Titerabweichungen.

Damit ist die serielle Antikörper-Bestimmung vorzüglich geeignet, die Immunsuppression und die Immunitätslage im Verlauf der Myasthenie zu beurteilen. Da die Methode der Antikörperbestimmung einen Variationskoeffizienten von weniger als 3% hat und zudem auch leichte Tagesschwankungen der Antikörper-Titer beobachtbar sind (Fateh-Moghadam und Schumm 1984), sind nur Änderungen von mehr als 20% als klinisch relevant anzusehen. Unter Berücksichtigung dieser Grenze haben wir jeweils bei Patienten mit signifikant erhöhten Antikörper-Titern eine Score-Änderung gefunden, dies im Gegensatz zu Seybold und Lindstrom (1981), die klinische Änderungen erst bei Antikörper-Titer-Änderungen von mehr als 50% als relevant angesehen haben, allerdings bei einem sehr viel größeren klinischen Score.

Insgesamt zeigen unsere Untersuchungen, daß durch die Antikörper-Kontrolle ein objektiver Meßwert zur Verfügung steht, der die Planung der nicht ganz ungefährlichen und nebenwirkungsreichen Langzeit-Immunsuppression bei der Myasthenia gravis erleichtert. Antikörper-Kontrolle ist eine gute Hilfe bei der Entscheidung, ob und wann die Immunsuppression reduziert bzw. wieder verstärkt werden muß. Vor allem die Langzeituntersuchungen zeigen, daß durch die Antikörper-Kontrolle ein immunologischer Meßwert zur Verfügung steht, der die aktuelle Immunreaktion gegen Acetylcholin-Rezeptoren spiegelt. Die fortlaufende Antikörper-Kontrolle erlaubt, diejenigen Patienten früh zu erkennen, bei denen ein Rezidiv droht bzw. eine Verschlechterung bei Änderung der immunsuppressiven Therapie. Für die Antikörper-kontrollierte Therapie sind vierteljährliche Untersuchungen sinnvoll, wobei intraindividuelle Schwankungen der Antikörper-Titer um mehr als 20% eine wesentliche Änderung des Score erwarten lassen.

Literatur

- Besinger UA, Toyka KV, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Heininger K, Birnberger KC, Sandel P, Hömberg E, Struppler A (1980) Die Bedeutung eines quantitativen klinischen Bewertungssystems für die Verlaufsbeurteilung der Myasthenia gravis: eine prospektive Studie. In: Mertens HG, Przuntek H (Hrsg) Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Band I. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 568–572
- Besinger UA, Toyka KV, Heininger K, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Sandel P, Birnberger KL (1981) Long-term correlation of clinical course and acetylcholine antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 377:812–815
- Besinger UA, Toyka KV, Hömberg K, Heininger A, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A (1983) Myasthenia gravis: Long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 33:1316–1321
- Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Pestronk A, Stanley EF (1981) Antibody-mediated mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis: clinical relevance. *Ann NY Acad Sci* 377:175–187
- Dau PC (1980) Plasmapheresis therapy in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 3:468–482
- Dau PC, Lindstrom JM, Cassel JK, Denys EM, Shev EE, Spitter LE (1977) Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 297:1134–1140
- Fateh-Moghadam A, Schumm F (1984) Änderung der Antikörper-Titer gegen Acetylcholin-Rezeptoren im Tagesverlauf (in Vorbereitung)
- Hawkey C, Newsom-Davis J, Vincent A (1981) Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in myasthenia gravis: no evidence for synergy. *Neuro Neurol Psychiatr* 44:469–475
- Kalies J, Kalden JR, Heinz F, Janzen RWC, Lachenmayer L (1979) Nachweis von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern in Serum von Myasthenia gravis Patienten unter Verwendung affinitätschromatographisch gereinigter humaner Acetylcholin-Rezeptor-Präparationen. *Klin Wochenschr* 57:875–881
- Kornfeld P, Ambinder EP, Mittag T, Bender AN, Papatestas AE, Goldberg J, Jenkins G (1981) Plasmapheresis in refractory generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol* 38:478–481
- Lefvert AK, Bergström K, Matell G, Osterman PO, Pirskanen R (1978) Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenetic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 41:394–403
- Lindstrom JM (1977) An assay for antibodies to human acetylcholine receptors in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 7:36–43
- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD (1976) Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 26:1054–1059
- Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG (1978) Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology (Minneapolis)* 28:166–272
- Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A, Ward CD (1979) Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1:464–468
- Olanow CW, Wechsler AS, Roses AD (1982) A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann Surg* 196:113–121
- Oosterhuis HJGH, Limburg PC, Hummel-Tappel E (1983) The anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 58:371–385
- Reuther P, Fulpius BW, Mertens HG, Hertel G (1979) Antiacetylcholine receptor antibody under long-term azathioprine treatment in myasthenia gravis. In: Dau PC (ed) Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis. Houghton Mifflin, Boston, pp 329–342
- Roses AD, Olanow CW, McAdams MW, Lane RJM (1981) No direct correlation between serum anti-acetylcholine receptor antibody

- levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology* 31:220-224
- Schumm F (1982) Studien zum Nachweis von causalen und symptomatischen Therapieeffekten bei der Myasthenia gravis. *Habilitationsschrift*, Tübingen
- Seybold ME, Lindstrom JM (1979) Serial anti-acetylcholine receptor antibody titers in patients with myasthenia gravis: effects of steroid therapy. In: Dau PC (ed) *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis*. Houghton Mifflin, Boston, pp 307-314
- Seybold ME, Lindstrom JM (1981) Patterns of acetylcholine receptor antibody fluctuation in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 377: 292-305
- Seybold ME, Baergen RN, Nave B, Lindstrom JM (1978) Antiacetylcholine receptor antibody concentrations after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Br Med J* 2:1051-1053
- Tindall RSA (1980) Humoral immunity in myasthenia gravis: effect of steroids and thymectomy. *Neurology* 30:554-557
- Tindall RSA (1981) Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Compr Ther* 7:33-43
- Toyka KV, Becker T, Fateh-Moghadam A, Besinger UA, Brehm G, Neumeier D, Heininger K, Birnberger KL (1979) Die Bedeutung der Bestimmung von Antikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren in der Diagnostik der Myasthenia gravis. *Klin Wochenschr* 57: 937-942
- Vincent A (1980) Immunology of acetylcholine receptors in relation to myasthenia gravis. *Physiol Rev* 60:757-824
- Vincent A, Newsom-Davis J (1980) Anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 43:590-600
- Vincent A, Newsom-Davis J, Newton P, Beck N (1983) Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 33:1276-1282
- Wekerle H, Hohlfeld R, Ketelsen UP, Kalden JR, Kalies J (1981) Thymic myogenesis, T-lymphocytes and the pathogenesis of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 377:455-475

Eingegangen am 18. Mai 1984