

Myasthenia gravis – en autoimmun neuromuskulär sjukdom

Myasthenia gravis (MG) är en autoimmun neuromuskulär sjukdom där impulsöverföringen från nerv till muskel är störd. Symtomen yttrar sig som abnorm uttrötthet, eventuellt pares, i tvärstrimmig muskulatur som förvärras av ansträngning och lindras av vila samt kolinesterashämmande medel.

Symptomatologi och förlopp

I MG kan urskiljas olika subtyper beroende på debutålder, symptomatologi, tymspatologi och HLA-antigen-uppsättning [1]. Huvudsymtom visas i Faktaruta 1. Symtomutvecklingen är oftast långsam. Symtomfluktuation både i tid och lokalisering tillhör bilden. Infektion, stress, graviditet samt sjukdomar och läkemedel som påverkar nerv- eller muskelmembranen kan ge plötslig, till och med livshotande ökning av svagheten. Sjukdomen kan också ha ett fulminant förlopp från början, i synnerhet vid debut efter 50 års ålder. Myastenin kan drabba endast ett fåtal muskler eller all skelettmuskulatur. Hos ca 15 procent av patienterna stannar uttröttheten i extraokulära muskler. Förloppet är svårt att förutsäga under de första tre sjukdomsåren varefter tillståndet ofta stabiliseras. Det är ovanligt med svåra skov efter fem till tio års stabilitet [2, 3].

Etiologi, patogenes

Etiologin är okänd. En ökad förekomst av annan autoimmun eller endokrin sjukdom finns hos patienter eller hos nära anhöriga [4, 5]. Det finns en as-

Författare

RITVA PIRSKANEN-MATELL
docent, överläkare

GEORG MATELL
docent, konsultläkare; båda vid Myasthenia gravis Centrum, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

BIRGITTA KALB
avdelningsläkare, neurologiska kliniken, Huddinge sjukhus

SAPKO BJELAK
avdelningsläkare, Myasthenia gravis Centrum, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

FAKTARUTA 1

Myasthenia gravis symtom

Okulärt

Ögonlockshängning uni- eller bilateralt
Dubbelseende
Ackommodationssvårigheter

Bulbärt

Sluddrigt eller nasalt tal
Svårt att initiera sväljning, regurgitation genom näsan
Svårt att tugga, att hålla munnen stängd
Andningssvagheter och -paralys

Ansiktet

Svårt att blunda
Svårt att blåsa upp kinderna
Svårt att dra upp mungiporna (vertikalt leende)

Nacke och rygg

Svårt att hålla upp huvudet
Svårt att stå rak, ökad lordos

Extremiteter

Svårt att lyfta upp armar, att stiga upp från nigsittande, att gå i trappa
Svårt att sträcka ut fingrar

Externa slutmuskler

Urin-, gas-, avföringsinkontinens

sociation mellan MG och vissa genalleler i HLA-regionen på kromosom 6 [1, 5].

De flesta patienter bildar antikroppar mot acetylkolinreceptorer (AKR-ak), som delvis ökar receptormetabolism och delvis förstör receptorerna med hjälp av komplement och i mindre utsträckning hindrar acetylkolin att fästa sig vid receptorn [6-8]. Antalet nikotinergera acetylkolinreceptorer (AKR) på muskeländplattan är nedsatt, och veckningen av den postsynaptiska muskelmembranen är reducerad [9]. Uttrötthetssymtom uppkommer när cirka en tredjedel av AKR finns kvar. De flesta patienter har också cirkulerande anti-idiotypiska antikroppar mot AKR-ak, i synnerhet när myastenin blir bättre [10]. Man har inte kunnat visa cellförmedlad immunologisk attack mot ändplattan in vivo men in vitro visar T-lymfocyter aggressivitet mot AKR [11, 12]. Sjukdomen kan framkallas hos djur genom att immunisera dem med AKR-protein [8] eller genom att upprepade

Sammanfattat

- MG är en autoimmun sjukdom karakteriserad av ökad uttrötthet i skelettmuskulaturen. Symtomen varierar stort mellan patienterna och hos en och samma patient vid olika tidpunkter.
- Samtidig förekomst av annan autoimmun- eller sköldkörtelsjukdom är vanlig.
- Diagnostiken omfattar klinisk och neurofysiologisk testning av muskelfunktionen eventuellt efter tillförsel av kolinesterashämmande medel (edrofonium, Tesilon) samt påvisande av serumantikroppar mot acetylkolinreceptorer.
- Ca 80 procent av patienterna har medullär hyperplasi och ca 10 procent tumör i brässen.
- Det finns både symptomatisk (kolinesterashämmare) och förloppspåverkande (tymektomi och immunosuppressiv) behandling vilka har förbättrat prognosen avsevärt. De flesta patienterna lever ett normalt liv. Ingen överdödlighet finns längre.
- MG-patienter behöver tas om hand av neurologspecialist som bör finnas vid varje länsjukhus. Komplexa fall bör koncentreras till region- och universitetssjukhus.

gångar injicera myastent IgG [13]. Cirkulerande AKR-ak kan knappast förklara symptomfluktuation eller varför sjukdomen hos människa kan vara asymmetrisk eller begränsad till enskilda muskelgrupper (okulär myasteni, bulbär myasteni). Korrelationen mellan s-AKR-ak-titer och MG-svårighetsgrad är svag. Det finns patienter som är i remission med höga serum-AKR-ak-hal-

ter och svårt sjuka som är seronegativa. Däremot kan man hos en enskild patient se sjunkande antikropps mängd när myastenin blir lindrigare. Dessa AKR-ak förekommer även hos friska släktingar till MG-patienter, vid tymom utan myasteni, hos neonatala barn till MG-mammor, vid primär biliär cirros, vid benign monoklonal gammopati och efter benmärgstransplantationer. Vid MG förekommer även andra autoantikroppar samt hos 20 procent av MG-patienter antikroppar mot β -2-adrenerga receptorer [14].

Tymus roll vid MG har förblivit en gåta [15]. Man finner normal brässhistologi hos ca 10 procent, tymom hos ca 10 procent, och medullär hyperplasi hos ca 80 procent av MG-patienterna. Tymuslymfocyter syntetiserar AKR-ak men i mindre mängd än vad perifera blodets lymfocyter gör. Tymus innehåller myoidea celler som bär AKR. Det har föreslagits att dessa AKR är primärt mål för antikroppsattacken och att ändplattans AKR blir angripna på grund av immunologisk korsreaktion.

Epidemiologi, prognos

MG kan debutera i alla åldrar, dock vanligast mellan 20 och 40 år. I gruppen med den debutåldern är ca 60 procent kvinnor. Vid debut tidigare eller senare är könsfördelningen jämnare. Incidensen är knappt 1/100 000 per år. Prevalensen har ökat från tidigare angivna 6–10/100 000 till ca 15/100 000. I Sverige finns troligen ca 1 500 patienter. MG är således mer än dubbelt så vanlig som ALS (amyotrofisk lateralskleros) och dystrophia myotonica, men i Sverige nästan tio gånger mer sällsynt än MS. Prevalensökningen beror främst på att prognosen har förbättrats: före 1950-talet dog majoriteten av MG-patienterna inom de första tre sjukdomsåren, på 1950- och 60-talen var dödligheten i myasten eller kolinerg kris mer än 50 procent [2, 16]. Sedan 1970-talets slut finns ingen överdödlighet, och de flesta patienter lever ett relativt normalt liv. Endast 5 procent av MG-patienterna har svår och ibland intensivvårdskrävande sjukdom.

Forskning inom MG

MG var den första organspecifika, autoimmuna sjukdom där patogenesen blev kartlagd. MG har väckt stort intresse bland immunologer, immungenetiker, immunpatologer, kemister, neurologer och neurofysiologer. Det pågår forskning om antikropparnas karaktär, betydelsen av genetiska faktorer samt av olika cytokiner för sjukdomen och associationen mellan transplantationsantigener och olika subgrupper av MG, samt om brässens roll vid MG. Man har kartlagt olika former av MG och andra neuromuskulära transmis-

sionsrubbingar samt försöker hitta bättre terapiformer.

Diagnos

Det sker en påtaglig fördröjning i diagnosen en lätta och medelsvåra fall. När symtomen smyger på anpassar patienterna sig till ökad uttrötthet genom att vila oftare eller skylla på arbetsbelastning eller dålig kondition. I vårt eget material har det tagit i medeltal ett år (upp till elva år) innan patienten sökt läkare och två år (upp till 43 år) innan läkare har ställt diagnosen. Likartad fördröjning har visats i andra material [3, 4]. Ibland sker detta dramatiskt när patienten får en akut andningsinsufficiens i samband med någon infektion.

Diagnostiska åtgärder och utredning vid MG

Muskelfunktionstestning. Vanligt neurologstatus och engångsprövning av muskelkraft är ofta normala. Det gäller att påvisa uttrötthet både statiskt och dynamiskt genom att testa musklerna okulärt, bulbärt, i nacke, ansikte, armar, händer och ben.

Edrofonium- (eller neostigmin-) test. Om man kan påvisa onormal uttrötthet i någon muskelgrupp kan man testa samma muskelgrupp efter injektion av en kortverkande acetylkolinesterashämmare. Detta test bör göras enkelblint med användning av koksalt före edrofonium. Endast tydlig objektiv symtomlindring inom tre minuter tyder på störd neuromuskulär transmission. Man bör kunna edrofoniums farmakologi och motmedel mot alltför kraftiga muskarinerga biverkningar. För snabb injektion av individuellt sett för mycket edrofonium kan orsaka kolinerg förlamning. Testet kan vara positivt även vid andra neuromuskulära transmissionsrubbingar.

Neurofysiologisk utredning. Repetitiv nervstimulering med både låg (3Hz)- och hög(20Hz)-frekvent stimulering bör utföras. Hos ca 80 procent av patienterna med generaliserad MG påvisas amplitudsänkning (dekrement) av tredje aktionspotentialen vid såväl låg- som hörfrekvent stimulering. Enkelfiber EMG är känsligare (patologisk hos över 90 procent) men inte specifikt test. Minst 20 fiberpar bör analyseras. Vanligt EMG i någon angripen muskel kan visa myopatibild. Patienten bör om möjligt vara utan kolinesterashämmare 36 timmar före undersökningen.

Serologiskt test. Hos ca 90 procent av patienterna med generaliserad MG och 70 procent med enbart ögonsymtom kan AKR-ak i serum påvisas.

AKR-ak-analys tillhör diagnostisk rutin vid misstanke om MG. Förekomsten av dessa antikroppar utesluter andra

neuromuskulära transmissionsrubbingar.

Kompletterande utredning. För att undersöka tymus utförs datortomografi eller magnetresonanstomografi av mediastinum. Normal datortomografi utesluter inte hyperplasi eller mindre tymom. Förekomsten av andra autoimmuna eller endokrina sjukdomar undersöks på sedvanligt sätt. Nästan alla tymompatienter har antikroppar mot tvärstrimmig muskulatur. PEF, vitalogram eller spirometri och arbetsprov med EKG utförs om man misstänker kardiopulmonell genes till uttrötthet.

Differentialdiagnoserna visas i Faktaruta 2 och 3. Runt 15 procent av MG-patienter har samtidig sköldkörtelrubbing och runt 10 procent annan autoimmun sjukdom [5].

Terapi

MG är en behandlingsbar sjukdom. Enligt erfarenhet av vårt MG-centrum är en till storleken okänd population av MG-patienter under- eller felbehandlade, på grund av att de inte erhållit diagnos eller adekvat specialistbedömning, och sjukskrivna i onödan. Behandlingen är antingen symtomlindrande eller riktad mot immunsystemet [7, 17, 18].

Symtomlindrande behandling. Sedan 1930-talet har kolinesterashäm-

FAKTARUTA 2

Differentialdiagnostik

Annan neuromuskulär transmissionsrubbing

Lambert-Eatons myastena syndrom
Botulism
Olika kongenitala myastena syndrom

Annan muskelsjukdom

Polymyosit
Muskeldystrofier med eller utan myotoni
Mitokondriella och metabola myopatier
Iatrogena myopatier

Annan neurologisk sjukdom

Multipel skleros
Amyotrofisk lateralskleros
Hjärnstamslesion (tumör, vaskulär, infektion)
Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati

Invärtes medicinska tillstånd

Hypokalemi
Anemi
Endokrinologisk sjukdom, hypoglykemi
Malignitet
Polymyalgia rheumatica
Kroniskt trötthetssyndrom
Kronisk infektion

Psykogena tillstånd

Konversionssyndrom
Depression

FAKTARUTA 3

Differentialdiagnostik vid ren okulär myasteni

Unilaterala symtom

Orbitaprocess (inflammation, tumor)
Skallbas- eller sinus cavernosusprocess
Kranialnervsskada av olika skäl

Bilaterala symtom

Myoton dystrofi
Dystyreoid okulär myopati
Hjärnstamslesion

Pseudointernukleär blickparens

MS
Hjärnstamsskada av annat skäl

re varit den basbehandling som så gott som varje MG-patient behöver. För närvarande används pyridostigminbromid (Mestinon) och ambenonklorid (Mytelas) per os och neostigmin för parenteral administrering.

Dessa medel har kort verkningstid och muskarinerga biverkningar samt dålig biologisk tillgänglighet som varierar mellan patienter. Dosen är individuell och kan inte räknas efter åldern, vikten eller sjukdomens svårighetsgrad. Behovet varierar stort mellan patienter och till och med hos en och samma patient vid olika tidpunkter. Överdoser är livsfarlig och kan leda till kolinerg kris med markant ökad muskelsvaghet och även andningsförlamning.

Tilläggsmediciner. På 1930-talet kom efedrin som numera har ersatts av β -2-adrenoreceptorstimulerande medel (terbutalin, salbutamol) som tilläggsmedicin. Dessa medel tycks ha en egen ändplattestimulerande effekt via cAMP och har även immunhämmande verkan. Kaliumklorid eller kaliumsparande diuretika (spironolakton) kan användas för att hålla serum-kaliumnivåer vid övre normalgräns. Om pyridostigminbromiddosen är stor bör kaliumklorid användas för att byta nyttigt bromjon mot klorjon.

Förloppspåverkande behandling.

Tymektomi rekommenderas till alla med generaliserad myasteni. Någon säker övre eller nedre åldersgräns kan inte anges. I vissa centra tymektomerar även patienter med okulär myasteni. Tymektomi är inte en akut operation utan rekommenderas när patienten mår som bäst. All tymusvävnad skall bort genom transsternal operation. Vid transcervikal metod missas genom deras svåråtkomlighet ofta de två nedersta tymusloberna. Av de MG-patienter som har hyperplastisk tymus blir 85 procent markant bättre medan endast 40 procent av dem med tymom förbättras av operation. Patienter med s k normal tymus har ofta B-cellansamlingar i brässen,

och även de kan få nytta av operation. Förbättringen efter tymektomi sker långsamt och kontinuerligt under flera år. Varför borttagandet av brässen är så effektivt vet man inte.

Immunmodulerande behandling.

Immunsuppression används vid svår myasteni som inte kan kontrolleras med kolinesterashämmare. Detta inträffar oftast hos de patienter som insjuknar efter 50 års ålder. Även flertalet yngre patienter, speciellt de med tymom, behöver ofta kortare eller längre tids immunsuppressiv behandling. De vanligaste använda medlen är azatioprin och kortikosteroider följda av ciklosporin och cyklofosamid. Alla dessa medel kan ha allvarliga biverkningar. Förbättring sker efter en varierande latens som beror på vilket preparat man väljer (Tabell I).

Vid initiering av immunsuppression behövs inte sällan en kombinationsbehandling, t ex med azatioprin och kortikosteroider, för att snabbare inducera remission och undvika livshotande bulbära symtom. En längre tids kombinationsbehandling kan också behövas vid konstant svår MG. Vid svår, snabbt progredierande sjukdom rekommenderas initialt plasmaferes, som ger en kortvarig förbättring. Efter plasmaferesbehandling syntetiseras de sjukdomsframkallande AKR-ak av IgG-typ påtagligt snabbare än de normala IgG-antikropparna, vilket är ogynnsamt. Plasmaferes bör kombineras med annan immunsuppressiv behandling. Intravenös högdos immunglobulin (IVIG)-behandling har prövats med vissa positiva resultat. IVIG kan övervägas särskilt om myasten försämring är utlöst av en infektion. Immunmodulerande behandling vid MG skiljer sig från motsvarande vid andra autoimmuna sjukdomar med risk för bakslag. Det krävs mångårigt arbete med MG-patienter för att bedöma vilka patienter som behöver denna behandling, hur den bäst initieras, vilket medel man skall välja, om det

behövs kombinationsterapi, vilken kombination man skall välja och hur länge immunsuppression skall pågå.

Handläggning av MG-patienter

Vid misstänkt MG på vårdcentral eller sjukhus konsulteras i första hand en neurologspecialist. Om MG bedöms som sannolik bör diagnosen snarast verifieras (se ovan). Kolinesterashämmare behöver ofta initieras medan man väntar på neurofysiologisk utredning. I början behövs täta kontakter med en neurolog. Patient med nyligen debuterad MG med bulbära symtom, eller MG-patient där bulbära symtom, i synnerhet med nedsatt andningsförmåga, har ökat, bör läggas in på neurologisk enhet utan dröjsmål för att initiera adekvat (ofta immunsuppressiv) behandling. De bör följas med regelbundna andningsfunktionskontroller, av vilka PEF är lättast att utföra. När PEF är ca 30 procent av det normala bör patienten flyttas till intensivvårdsavdelningen med möjlighet till respiratorbehandling. När PEF är 20 procent av referensvärdet behövs respirator. Uppföljning av arteriella blodgaser ger normalt resultat tills patienten slutar att andas! Patienter med försämrad sväljning är ofta avmagrade och bör snarast försörjas genom en nasogastrisk sond i stället för genom intravenös infusion, vilken är dyrare och mer ofysiologisk. Kolinesterashämmare är lättare att dosera via sonden än att ge intravenöst.

I öppen vård behöver patienter med immunsuppressiv behandling i början täta, senare glesare men dock regelbundna läkar- och laboratoriekontroller. De flesta MG-patienter kan skötas polikliniskt. Kort tids slutna vård behövs för svårt sjuka samt för äldre för att titrera en lämplig dos av kolinesterashämmare och för att påbörja immunsuppressiv behandling. Patienter med snabbt progredierande förlopp klarar sig ofta bra efter att den initiala fasen är

Tabell I. Förloppspåverkande terapi vid myasthenia gravis.

	Initial försämring	Tidsintervall för effekt	Full effekt	Effektduration efter utsättning
Aferes \times 1	nej	1–7 dagar	2–3 dagar	1(–2) veckor
Aferes \times 6/2 veckor			2 veckor	2–4 veckor
Metylprednisolon 30 mg/kg \times 1 \times 2 dagar	1–2 dagar	3–5 dagar	8–10 dagar	(4) 6–12 veckor
IVIG	sällsynt	4–7 dagar	12–14 dagar	3 månader
Prednisolon högdos per os	1–2 dagar	2–8 veckor	3 månader	6–12 veckor
Cyklofosamid	nej	4 veckor	6–8 veckor	?
Ciklosporin	nej	3–9 veckor	3–6 månader	3–6 månader
Azatioprin	nej	3–12 månader	12–24 månader	6–15 månader
Tymektomi	(1–2 veckor)	6–12 månader	>1,5–2 år	livslångt

ANNONS

över. De kan ofta återgå till arbete och till normalt liv. Det finns ingen övre åldersgräns där det inte lönar sig att vara aktiv i behandlingen.

Neurologens kunskaper behövs också vid behandling av andra sjukdomar hos MG-patienter. Neurologen vet vilka läkemedel som från MG-synpunkt kan användas. MG-patienter har ofta vägrats adekvat behandling på grund av rädsla för att försämra myastenin. Den läkemedelslista som anges i litteraturen (inklusive Fass) för kontraindicerade medel är överdriven. De flesta medel kan användas vid stabil MG om kontroller kan genomföras med täta intervall. Endast aminoglykosider (t ex gentamycin) och MgSO₄ är absolut kontraindicerade. Uppföljning av MG under graviditeten skall ske hos neurologen. Förlossning bör ske per vaginam, kejsarsnitt görs endast på obstetriska indikationer. Sedvanlig smärtlindring inklusive epidural anestesi går bra. Neonatal myasteni förekommer hos ca 15 procent av barn oavsett mammans sjukdoms svårighetsgrad. Neurologen bör informera både förlossningsläkaren och barnläkaren om MG och möjlighet till neonatal sjukdom och hur denna handläggs. Vid operationer kan samarbete mellan neurologen och narkosläkaren behövas.

Fortlöpande utbildning av alla personalkategorier som har med MG-patienter att göra är viktig. Inte så sällan tolkas ökande MG-symtom som funktionsnåll även av neurologer. Sjuksköterskor bör känna till sjukdomens viktigaste symtom och fluktuation för att snabbt kunna söka jourhavande neurolog när det behövs. För inläggande patienter bör adekvat kunskap även besittas av både dag- och nattpersonal. Journalföringen bör vara så fullständig att man kan bedöma sjukdomens svårighetsgrad och variationer i tillståndet. Hela vårdkedjan bör ha information om patientens myasteni och handläggning vid försämring.

Omhändertagandenivå i sjukvårdsorganisationen

MG är en relativt ovanlig sjukdom. Det har uppskattats att antalet år mellan två nya fall av MG hos husläkaren är 125! Även i lindriga fall bör huvudsvarst läggas hos neurologspecialist. Neurologtäteten i Sverige är låg och lägre än i våra grannländer. Vid varje länssjukhus bör finnas minst en neurologspecialist. För att undvika för patienten mödosamma och dyra resor till regionsjukhuset skulle länsneurologen med hjälp av telefonkonsultation med regionsjukhusets eller större MG-centras expert kunna sköta flera MG-patienter närmare deras hemort. Vid regionsjukhus bör det finnas en MG-kun-

nig neurolog tillgänglig dygnet runt för konsultation. Klinikens och akutmottagningens personal bör veta vem denna person är och hur man kan nå henne/honom. MG-patienter med instabilt tillstånd bör frikostigt remitteras till regionsjukhuset eller till universitetssjukhuset för att snabbast och effektivast åstadkomma förbättring av tillståndet. Specialistremitteringar och -behandlingar kan kortsiktigt synas vara dyra, men på längre sikt kan vinsterna vara stora vad gäller både minskat mänskligt lidande och minskade kostnader.

När sjukdomen har stabiliserat sig eller då den är av lindrig natur räcker det med ett kontrollbesök om året hos länsneurologen. De patienter som är i remission eller symtomfria med måttlig kolinesterashämmardos utan immun-suppression behöver inte rutinåterbesök hos neurolog. De bör förses med en snabb kontaktmöjlighet till helst en namngiven neurologspecialist (deras »MG-doktor«).

Eftersom MG är en relativt sällsynt sjukdom tycks MG-vården i de flesta länder ha koncentrerats. Patienterna sköts i regel på neurologiska kliniker vid större sjukhus, där man kan skaffa tillräckligt stort patientunderlag för att få erfarenhet av olika former av sjukdomen och ha tillgång till intensivvård. I flera länder koncentreras också tymuskirurgi, vilket vore önskvärt även hos oss. Tymektomieeftervård bör skötas av erfarna neurologer.

Patienterna själva behöver utbildas i MG-symtomatologi, medicineffekter och i symtom vid överdosering av kolinesterashämmare. De skall alltid bära med sig en information om sin MG och sin medicinering samt behandlande neurologens namn och telefon. Aktiva patientorganisationer finns i de flesta länder.

I Sverige finns en myastenisektion inom NHR (Neurologiskt handikappades riksförbund), som bl a publicerat ett kompendium för patienterna. I Stockholm finns ett behandlingscentrum vid Karolinska sjukhuset (MG-centrum), där en MG-expert kan nås dygnet runt (kontorstid 08-5177 4702 eller Minicall 0746-22 19 81 eller via neuromottagning telefon 5177 2065; under icke-kontorstid 070-484 00 48 eller Minicall, se ovan).

Referenser

1. Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA-antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980; 103: 579-601.
2. Oosterhuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989; 52: 1121-7.

3. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 472-99.
4. Oosterhuis HJGH. Studies in myasthenia gravis. Part I. A clinical study of 180 patients. *J Neurol Sci* 1964; 1: 512-46.
5. Pirskanen R. Genetic studies in myasthenia gravis. Heredity and associations with the HLA system and autoimmune diseases [dissertation]. Helsingfors: Helsingfors universitet, 1977.
6. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-1810.
7. Patrick J, Linstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180: 871-2.
8. Lefvert AK, Bergström K, Matell G, Osterman PO, Pirskanen R. Determination of acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenetic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 394-403.
9. Fambrough DM, Drachman D, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973; 182: 293-5.
10. Lefvert AK. A regulatory role of anti-idiotypic antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 204-5.
11. Abramsky O, Aharonov A, Webb C, Fuchs S. Cellular immune response to acetylcholine receptor rich fraction, in patients with myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 1975; 19: 11-6.
12. Hohlfeld R, Toyka KV, Henninger G, Grosse-Wilde H, Kalies I. Autoimmune human T lymphocytes specific for acetylcholine receptor. *Nature* 1984; 310: 24-6.
13. Toyka KV, Drachman DB, Pestronk A, Kao J. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975; 190: 379-99.
14. Xu B, Pirskanen R, Lefvert AK. Antibodies against beta 1 and beta 2 adrenergic receptors in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. In press.
15. Hohlfeld R, Wekerle H. The role of thymus in myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12: 331-42.
16. Lombardi M, Mantegazza R, Monticelli ML, Piccolo G, Tonali P, Trevisan D et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter followup study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991; 106: 213-20.
17. Drachman DB. Myasthenia gravis. In: Johnson RT, Griffin JW, eds. *Current therapy in neurologic disease*. 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book, 1993: 379-84.
18. Rowland LP. General discussion on therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 607-9.