

Myastenia gravis är en autoimmun sjukdom som yttrar sig som ökad uttröttbarhet i muskler och ibland förlamning. Prognosen för myasteni har förbättrats med åren och sjukdomen förkortar inte längre livet. Symtomlindrande behandling med kolinesterashämmare utgör fortfarande basen av den medicinska behandlingen. Immunsuppressiva medel började användas redan på 1960-talet och hör till behandlingsarsenalen i dag även om myastenins immunologiska bakgrund blev klarlagd först 1973. Här ger docent **Ritva Matell** en historisk överblick och en översikt över dagens MG-behandlingar.

Myastenia gravis förr

Vid myastenia gravis (MG) har signalöverföringen från nerv till muskel (neuromuskulär transmission) hämmats av en autoimmun påverkan. Sjukdomen yttrar sig som ökad uttröttbarhet i muskler och ibland förlamning i viljemässigt innerverad tvärstrimmig muskulatur. Svagheten ökar vid fysisk och psykisk ansträngning. Symtomen varierar mellan patienter och hos en och samma patient. Symtomökning ses ofta premenstruellt, i puerperium, i klimakterium och i samband med infektioner. Vissa mediciner kan försämra myasteni.

Incidensen är uppskattningsvis 1–2 fall per 100 000 invånare varje år och prevalensen cirka 14 fall per 100 000. Sjukdomen kan uppkomma i vilken ålder som helst. På senare år har man sett en markant ökning hos äldre. Kvinnor drabbas något oftare än män. Sjukdomen skiljer sig inte i olika åldersgrupper eller mellan könen. Patienter och deras nära anhöriga har ökad frekvens av andra autoimmuna och endokrina sjukdomar.

Avvikande brässhistologi ses hos 90 procent av patienterna. Cirka 70 procent

har kvarvarande tymusvävnad med groddcentra som innehåller B-lymfocyter (hyperplasi), 10–15 procent har tumör i tymus (tymom) och resten har normal eller atrofisk brässa.

Över 90 procent av patienter med generaliserade symtom och cirka 70 procent med fokal myasteni har i serum antikroppar mot nikotinergt acetylkolinreceptor-protein (AChR-ak). En del av de seronegativa patienterna kan ha antikroppar mot andra strukturer i neuromuskulärt kontaktställe. AChR-ak förstör receptorer men bara tio procent av antikropparna blockerar acetylkolinets bindning till receptorn. AChR-ak är symtomframkallande men antikroppshalten korrelerar inte till sjukdomens svårighetsgrad. Det finns seronegativa patienter med svåra symtom och patienter i full remission med höga antikroppsvärden.

Prognosen för myasteni har förbättrats med åren och sjukdomen förkortar inte längre livet. Hos de flesta blir sjukdomen lindrigare med åren. Remissioner (subjektiv och objektiv symtomfri-

het utan kolinesterashämmare) är inte ovanliga.

Det finns flera översikter över MG och rikligt med information på nätet (till exempel www.euromyastenia.org)^{2,3}.

SYMPTOM, DIAGNOS OCH HISTORIK

Symtom Muskelsvaghet kan vara lokal som vid okulär myasteni eller generaliserad då alla tvärstrimmiga skeletala muskler (ansikte, sväljning, talet, andning, nacke, extremiteter och externa sfinktrar) kan vara drabbade. Bulbära symtom från svalget och andning kan vara livshotande.

Allmän trötthet och sömnhet, muskelvärk, känselrubbingar eller autonoma symtom tillhör inte myasteni.

Diagnos Diagnosen är framför allt klinisk och man bör kunna visa uttröttbarhet vid testning av olika muskelgrupper. Diagnosen kan verifieras neurofysiologiskt med repetitiv nervstimulering eller med enkelfiber-EMG (elektromyografi). Man kan också mäta AChR-ak-halt i serum.

och nu



Historik Den första läkemedelsbehandling kom på 1930-talet. Läkaren Harriet Edgeworth, som själv hade myasteni, prövade efedrin mot sina premenstruella smärtor och noterade att hennes myasteni blev bättre⁴. 1934 rapporterade läkaren Mary Walker att kolinerashämmaren fysostigmin lindrar myastenisymtom. Året därpå visade hon att prostigmin har lika god effekt⁵.

Den första tymektomin eller bättre sagt tymomektomin utfördes 1901 och patientens myastenisymtom minskade.

1939 kom den första seriepublikation om tymektomins effekt på myasteni⁶. I början tymektomerades endast patienter med tymom men 1941 rapporterades att även myasteni utan tymom blev bättre⁷. Därefter har tymektomi tillhört rutinbehandling för yngre patienter. Metoden har aldrig genomgått kontrollerad värdering men en multicenterstudie pågår sedan 2003.

Användning av immunsuppressiva medel började på 1960-talet och de hör till den regelmässiga behandlingsarsenalen i dag. Myasteniens immunologiska bakgrund blev dock klarlagd först 1973 då Fambrough et al visade nedsatt antal AChR på postsynaptiska hinnan⁸. Året därpå visade Almon et al antikroppar mot AChR i patientens serum⁹.

BASMEDICIN FÖR MG

Behandlingen består av dels symtomlindrande läkemedel, dels läkemedel och andra ingrepp som avser att minska den autoimmuna attacken mot AChR. Sedan 1980-talet har antalet immunmodulerande preparat med olika verkningsmekanismer ökat markant.

Kolinerashämmare (KH) förlänger acetylkolinets verkningsstid i den synaptiska klyftan och lindrar myastenisymtom. De är basmediciner för alla patienter. I Sverige finns två registrerade läkemedel för oralt bruk:

pyridostigminbromid (Mestinon), 10 mg och 60 mg, och ambenoniumklorid (Mytelase) 10 mg. Därtill finns prostigmin (Neostigmin) 2,5 mg/ml i enmillilitersampuller för parenteralt bruk (tabell 1).

Vid tydliga symtom, framförallt för yngre patienter, kan man initiera behandling med pyridostigmin 30 mg 3–4 gånger per dag. Äldre personer tål kolinerashämmare sämre och för dem kan man ordinera till exempel 20 mg 3–4 gånger per dag. Effekten syns inom 30–45 minuter, är maximal efter 1–2 timmar och varar 3–4 timmar. Dosen kan höjas varje till varannan dag. Normaldos är cirka 60 mg 4–6 gånger dagligen. Maximidos är svårt att uppe men knappast någon får nytta av doser som överskrider 120 mg 5–6 gånger dagligen. I djurförsök har man sett att höga KH-doser kan skada ändplattområdet och orsaka myopati.

Behovet av KH är varierande. Man får pröva sig fram. KH-absorptionen är individuell och verkningsstiden kort. När myasteni blir bättre, minskar behovet av KH. Patienterna noterar detta oftast själv och minskar dosen.

Parasympatiska biverkningar kan delas in i muskarinerga och nikotinerga.

De muskarinerga biverkningarna, framförallt i början och hos äldre, förekommer i glatt muskulatur (magknip, sura uppstötningar, illamående, ökad tarmmotorik med gasbesvär, bronkkonstriktion, astma och mios), i körtlar (hypersalivation, svettning, näs- och bronkial sekretion, ökat tårflöde) och som bradykardi.

Atropinliknande preparat kan kuperade dessa biverkningar utan att påverka nikotinerga AChR:er. Exempel på sådana är hyoscyamin (Egazil dretter) 0,2 mg, 1–2 tabletter 1–2 gånger om dagen. De nikotinerga biverkningarna (vid överdosering) förekommer i tvärstrimig muskulatur som muskelryckningar

(fascikulationer) och ökad svaghet och i centrala nervsystemet som huvudvärk, irritation, konfusion, kramper och koma. Överdoseringsymtom kan inte kuperas med läkemedel. Överdoserings är livsfarlig, och kan leda till kolinerisk kris med andningsstopp.

Pyridostigmin är standardpreparat men för bromidallergiker är ambenonium den enda möjligheten. Ibland lönar det sig att byta preparat om effekten är otillräcklig eller biverkningarna besvärliga. Pyridostigmin har mera muskarinerga biverkningar än ambenonium och har ibland sämre effekt på ögonsymtom. Båda läkemedlen kan användas med oförändrade doser under graviditet och amning.

Som tilläggsmedicin har man sedan 1930-talet använt efedrin, som i synnerhet för yngre patienter tycks minska myasteni. Eftersom det inte längre är registrerat i Sverige kan man i stället använda beta-2-receptorstimulerare i tablettform, till exempel salbutamol 5 mg x 2. Tidigare användes kaliumpreparat, eftersom MG-patienter är känsliga för hypokalemi. Några yngre patienter hävdar att kaliumpreparat definitivt minskar myasteni.

IMMUNMODULERANDE BEHANDLING

De vanligaste läkemedel i denna grupp hämmar immunförsvar på ett eller annat sätt och kan kallas immunsuppressiva läkemedel. Användning av höga doser immunoglobulin G (IvIg) hämmar inte immunsystemet utan modulerar det. Man har inte klart för sig den exakta verkningsmekanismen av IvIg vid olika autoimmuna sjukdomar.

Följande terapier, i tidsordning, finns att tillgå, årtal hänvisar till behandlingsstart vid MG-Centrum på neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset:

Tymektomi (1940–50–), ACTH (framför allt mellan 1958–63), kortikos-

EKVIVALENTA DOSER AV KOLINERASHÄMMARE

	PERORALT	INTRAMUSKULÄRT	INTRAVENÖST
prostigmin, injektion	15 mg, ej registrerad	1,5 mg	0,5 mg
pyridostigmin	60 mg		
ambenonium	7,5 mg		

Tabell 1.

EFFEKTFÖRDRÖJNING VID FÖRLOPPSPÅVERKANDE TERAPI VID MYASTENIA GRAVIS

METOD	INITIAL FÖRSÄMRING	FÖRDRÖJNING	FULL EFFEKT	EFFEKT DURATION EFTER UTSÄTTNING
Plasmaferes x 1	nej	1–4 dagar	2–4 dagar	1–2 veckor
Plasmaferes x 6 /två veckor	nej	1–4 dagar	2 veckor	2–4 veckor
Högdos i.v. IgG (Ivlg) 0,4 g/kg x III	nej	4–7 dagar	12–14 dagar	varierande
Metylprednisolon i.v. 30 mg/kg x II	dag 3–4	4–6 dagar	8–12 dagar	5–12 veckor varierande
Prednisolon högdos per os	dag 3–4	2–8 veckor	3 månader	1,5–2 månader
Siklosporin	nej	3–8 veckor	3–6 månader	3–6 månader
Azatioprin	nej	4–12 månader	12–15 månader	4–6 månader
Mycofenolat mofetil	nej	6–12 månader	12–15 månader	vet ej
Tymektomi	(1–2 veckor)	8–12 månader	>1,5–2 år	livslång effekt

Tabell 2. I tabellen visas latenstider innan man kan vänta sig effekt av olika behandlingar.

teroider peroralt (1963–), azatioprin (1964–), ductus thoracikus-dränage (1970–77), plasmaferes (1976–), hög dos intravenös metylprednisolon i två dagar (1981–), siklosporin A (1986–), högdos intravenös immunoglobulinbehandling (Ivlg) (1982 till tre patienter, därefter 1995–), anticytokiner (1999–).

I tabell 2 visas latenstider innan man kan vänta sig effekt av olika behandlingar.

Tymektomi Tymektomi har en oklar immunmodulerande verkan genom att AChR-ak-nivåerna långsamt sjunker. Man bör avlägsna all tymusvävnad vid operation, som oftast sker genom sternumklyvning (transsternalt). Vid transcervikala ingrepp brukar man kunna ta bort endast två mindre övre lobor och de större underloberna finns kvar. Tymektomi rekommenderas för alla som är yngre än 60 år och alla med misstänkt tymom i bröstorgans datortomografiundersökning.

Patienter med ren okulär myasteni har ingen nytta av operation. Man vet egentligen inte lägsta eller högsta åldern på patienter som kan opereras och förväntas att få nytta av den. För yngre än 8–10 år kan man vara mer restriktiv. Man har beskrivit patienter där man ta-

git bort brässen vid 2–4-årsåldern utan att man senare kunnat notera skada.

Patienter med generaliserade symtom som är yngre än 60 år kan remitteras direkt till tymektomi. Operationen ger störst nytta under de fem första sjukdomsåren. Operationsresultat är inte beroende av AChR-ak-halt eller myastenins svårighetsgrad. Cirka 80 procent av hyperplasi-patienterna och 40 procent av tymom-patienterna får nytta av operationen. Cirka en tredjedel av yngre hyperplasi-patienter uppnår remission som kan vara livslång. Effekten kommer fram relativt långsamt. AChR-ak nivåer brukar sjunka långsamt efter operationen. Patienter med tymom behöver ofta annan immunmodulering postoperativt medan hyperplasi-patienter oftast klarar sig utan.

ANNAN IMMUNMODULERING

De immunsupprimerande medicinerna är effektiva men potentiellt farliga. De kräver alla regelbunden uppföljning med olika mellanrum. Vad som skall uppföljas och med vilket mellanrum beror på vilket läkemedel det handlar om. I början kontrolleras blodet rutinmässigt i en veckas mellanrum under fyra veckor, sedan varannan vecka under 2–3 månader, därefter en gång per må-

nad under tre månader och sedan var tredje till fjärde månad.

Man bör vara observant på utveckling av andra sjukdomar, särskilt hudmalignitet. Man överväger utsättning åtminstone för yngre patienter. Däremot hos äldre planerar man ofta livslång behandling. Indikationer för immunmodulering är:

- Generaliserad sjukdom med framförallt bulbära symtom under förutsättning att tymektomi och adekvat KH-behandling inte är tillräckligt.
- MG-debut efter 50–60 års ålder med generaliserade/bulbära symtom.
- Obstruktiv lungsjukdom, till exempel svår astma, då man försöker minimera KH-dos.

Kortikosteroider är effektiva i alla former av MG och speciellt bra för okulär myasteni.

Kontinuerlig peroral steroidbehandling har dock mycket biverkningar varav de viktigaste är Cushing-habitus, osteoporos, diabetes, acne, katarakt och glaukom. Nyare forskning har visat att steroider inte ökar risk för magsår om patienten inte samtidigt tar NSAID-mediciner. Protonpumpshämmare eller andra magsårsmediciner behöver inte användas rutinmässigt under steroidbehandling.

För att undvika biverkningar som kan förekomma vid kontinuerlig steroidbehandling kan två dagars intravenös högdos metylprednisolonkurer (Solu-Medrol, SM) användas. Dosering är 30 mg/kg två påföljande morgnar. Man följer blodsocker och kaliumhalt i serum. Nästan alla patienter blir ”höga”, går på varv, har svårt att sova på ett par nätter, får röda kinder, svettas.

De flesta, speciellt yngre patienter, noterar markant försämring av myastenin dag 3–4 vilket till och med kan leda till svalgpares och behov av ventilator. Förbättringen börjar dag 4–6 och kan vara markant. Förbättringstiden varierar från två veckor till flera månader. Man bör upprepa kuren innan patienten hinner bli ”dålig”. Man kan då undvika möjligt behov av intensivvård under den initiala försämringen efter kuren. SM-kurer rekommenderas inte till patienter med psykisk sjukdom.

SM-kur kan användas inför planerad tymektomi för att patienten ska vara i bästa möjliga skick vid operationen. Under första året efter tymektomi, innan effekten förväntas komma, rekommenderas SM-kurer vid försämringar. Prednison och Prednisolon kan användas under graviditet.

Azatioprin är en purinanalogsom metaboliseras till merkaptopurin. Den hämmar DNA-syntes i delande T- och B-lymfocyter. Ett fåtal personer saknar enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT). Hos dem kan azatioprin snabbt orsaka benmärgshämning. Azatioprin kan inte heller användas i normal dos till patienter som tar allopurinol, som är xantinoxidashämmare och som markant ökar azatioprinkoncentration.

Azatioprin rekommenderas vid handikappande symtom trots tymektomi och adekvat KH-dosering och till äldre vid generaliserad MG. Aza motiveras allmänt med att man kan bli fri från steroider som annars är väldigt effektiva vid myasteni. Aza har mycket mindre långtidsbiverkningar än steroider.

Den initiala dosen är cirka 2 mg/kg per dygn uppdelat i två doser. För patienter med illamående kan hela dosen ges på kvällen. Azatioprin är ofta subjektivt välolerad. Nästan alla får lätt makrocytär anemi. Om serumhalterna

av leverenzymerna eller amylas stiger över det dubbla av normalvärdet bör man minska dosen och kontrollera värdena efter en vecka. Om värdena fortfarande är höga bör man byta preparat.

Några patienter får en kraftig influensaliknande reaktion med hög feber och muskelvärk som går över inom 1–2 dygn efter att medicinen satts ut. Azatioprin bör då inte återinsättas.

Tyvärr är effektfördröjningen lång (tabell 2). Efter utsättningen kan MG-symtom komma tillbaka efter flera månader. Vid återinsättning tar det 4–12 månader igen innan effekten syns. Intressant är att efter flera års behandling kan dosen minskas till nästan homeopatisk, kanske 25–50 mg till natten. För söker man utsätta medlet, kommer MG-symtomen tillbaka.

”Prognosen för myasteni har förbättrats med åren och sjukdomen förkortar inte längre livet.”

Azatioprin kan användas tillsammans med steroider och siklosporin men inte med mycofenolat. Den bör utsättas 3–4 dagar före anestesi/operation och återinsättas när såret är läkt, cirka sju dagar efter operation. Under febrig infektion bör man hålla paus under 5–7 dagar för att undvika risk för bakteriell infektion och sepsis. Azatioprin kan användas under graviditet och amning om nödvändigt.

Siklosporin hämmar kalcineurin och inhiberar T-cellsaktivering genom att hämma produktion och frisättning av cytokinet interleukin 2. Detta leder till nedsatt T-cellsberoende B-cellsfunktion och antikroppsproduktion. Siklosporin har endast effekt på vilande lymfocyter och påverkar knappt hematopoes. Medlet metaboliseras med enzymet CYP3A4 vilket innebär att det har många interaktioner med andra mediciner.

Siklosporin rekommenderas vid intolerans mot azatioprin eller om man önskar snabbare effekt än vad azatioprin bjuder. Den initiala dosen är 2–5 mg/kg indelad i två doser/dag vilket bör ge blodkoncentration under 200 ng/ml.

Vid myasteni räcker ofta koncentrationer under 100 ng/ml.

Blodkoncentrationen kan mätas redan efter två dygns användning. Regelbundna blodkontroller görs med samma frekvens som med azatioprin men nu mäts förutom benmärgs- och leverfunktion framförallt njurfunktion (s-kreatinin, s-urea och eventuellt s-cystatin) och blodtryck. Även med låga doser verkar njurpåverkan komma efter några års användning. Om man inte noterat effekt efter åtta veckor bör medlet bytas ut.

Siklosporin kan användas tillsammans med peroral steroidbehandling men inte under SM-kur (höjer markant siklosporinkoncentration). Vid anestesi/operation räcker det med 2–4 dagars paus runt ingreppet. Vid febrig infektion räcker det med ett par dagars paus.

Siklosporin kan användas under graviditet och amning om nödvändigt.

Azatioprin och siklosporin kan sättas in samtidigt. Efter ett år kan siklosporin sättas ut. Förhoppningsvis räcker då azatioprin-effekten ensam.

Mycofenolat mofetil har i flera studier rapporterats vara av värde. Indikation är oftast intolerans mot azatioprin. Den hämmar inosinmonofosfatdehydrogenas II, vilket minskar guanosintrifosfat- och purinproduktion. Detta leder till nedsatt T- och B-cellsproliferation varvid antikroppsproduktionen minskar. Den hämmar även adhesionsmolekyler VCA4, VCAM1, sekretion av TNF-alfa och ökar IL10-uttryck. Den exakta dosen är inte känd men man brukar ge 1 000 mg två gånger dagligen. Blodkontrollerna är desamma som med azatioprin. Medlet verkar vara mycket välolerat. Effektfördröjningen är även här ett problem.

MER SÄLLSYNTA TERAPIER

Till de mer sällsynta terapierna hör till exempel takrolimus som har samma verkningsmekanism som siklosporin

men är 10–100 gånger mer potent. Effekten påstås komma inom två veckor. Man har även provat TNF-alfa-hämmare (infliximab) med framgång.

Rituximab är en specifik monoklonal antikropp riktad mot CD20 som finns på B-lymfocytmembran. Det eliminerar B-celler från cirkulationen under 6–9 månaders tid. Medlet utvecklades initialt för behandling av non-Hodgkin lymfom men har visat sig vara effektiv vid flera autoimmuna tillstånd. Man har även rapporterat nytta vid svår myasteni. Biverkningslistan är mäktig och exempelvis meningoencefalit och PML-utveckling gör att medlet inte bör användas i första hand men kan vara av stort värde när annan terapi har misslyckats.

Bortezomib är medel som tar bort cirkulerande plasmaceller som är källa till all antikroppsproduktion. Medlet används vid svårt myelon. Vid experimentell myasteni har man fått mycket goda resultat.

Plasmaferes (PE) har använts sedan 1976. Ett schema är att byta fyra liter plasma per dag varje eller varannan dag 6–8 gånger. Effekten syns snabbt, ibland redan under pågående behandling. Tyvärr är den kortvarig. Man bör alltid kombinera PE med annan immunmodulering efter avslutad kur. Under PE tar man även bort alla nyttiga antikroppar och andra proteiner vilket medför att infektionskänsligheten ökar. Vi har praktiskt taget slutat med PE och ger SM-kurer eller högdos immunoglobuliner i stället.

Högdos intravenös immunoglobulinbehandling (Ivlg) lanserades efter gott resultat vid Guillain-Barres syndrom där man har använt detta i dosen 0,4 g/kg i fem på varandra följande dagar. Verkningsmekanismen är okänd. I en jämförande studie noterades att vid MG var tre dagars kur tillräckligt. I litteraturen nämns att effekten är likvärdig med plasmaferes men hos oss och i diskussion med flera utländska MG-forskare verkar effekten vara klart sämre och ytterst varierande.

Vi har använt denna dyra behandling endast om patienten inte har blivit bättre med annan immunmodulering inklusive SM. Med andra ord har vi använt detta endast vid svår, terapieresistent MG, vilket bidragit till att våra resultat

inte blivit så bra som flera publikationer visat. Endast 25 procent av våra patienter har fått nytta och två av dem så tydligt att de får endags behandling var 4–6:e vecka. Den vanligaste biverkningen har varit huvudvärk.

PROBLEM MED IMMUNSUPPRESSION

Allvarliga biverkningar förekommer. Den mest besvärande är hudcancer, som oftast är av den farligare spinocellulära formen, men även basaliom och keratoacantos ses. Däremot har vi varken noterat ökat antal andra maligniteter eller något fall av PML. Man har mångårig erfarenhet av azatioprin och även ciklosporin. Däremot vet ingen vad de mer moderna och effektivare medel kan ge för biverkningar efter mångårig användning. Myasteni är en kronisk sjukdom som ofta har godartat förlopp och de flesta patienter brukar få minskande symtom med åren¹⁰. Därför är det angeläget att man är återhållsam med mediciner där långtidseffekter är okända.

Vilobehov är unikt för myasteni. Patienter bör välja yrke som inte innehåller tung statisk belastning, inte heller arbete där man måste göra upprepade samma rörelser som till exempel arbete vid löpande band. Patienter brukar klara av även tyngre fysiskt arbete med varierande arbetsmoment. Det optimala vore om man under arbetsdagen kan ha möjlighet till korta (cirka 15 min) vilopausar. Tung fysisk träning rekommenderas inte vid symtomatisk myasteni men lättare träning och normal fysisk aktivitet är bra.

Vid svåra ögonsymtom kan prisma-glas hjälpa mot dubbelseende och ögonlockoperation mot ptos (hängande ögonlock).

KONTRAI DICERA DE MEDICINER

Många mediciner anges som förbjudna och därmed förnekas MG-patienter ofta adekvat behandling av andra sjukdomar. Vid lindrig myasteni kan nästan alla mediciner användas utom de strikt kontraindicerade. Dit hör aminoglykosidantibiotika (exempelvis gentamycin), magnesiumpreparat intrevenöst, d-penicillamin, interferon-alfa (kanske även beta), botulinumtoxin och litium. Försiktighet rekommenderas med linkosamider, fluorokinoliner, epilepsimediciner och statiner.

REFERENSER

1. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M: Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002;21:221-225.
2. Drachman DB: Myasthenia gravis, *NEJM* 1994;330:1797-1810.
3. Pirskanen-Matell R, Matell G, Kalb B, Bjelak S: Myasthenia gravis- en autoimmun neuromuskulär sjukdom. *Läkartidningen* 2000;97:4594-4598.
4. Edgeworth H: A report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. *JAMA* 1930; 94:1136.
5. Walker M: Case showing the effect of prostigmine on myasthenia gravis. *Proc. Royal Soc Medicine* 1935;28:33-35.
6. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Annals of Surgery* 1939; 110:544-560
7. Blalock A.: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *J Thoracic Surgery* 1944;13:316-339.
8. Fambrough DM, Drachman DB, Satya-murti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973;182:293-295.
9. Almon RR, Andrew AG, Appel SH: Serum globulin in myasthenia gravis; inhibition of alfa-bungarotoxin to acetylcholine receptors. *Science* 1974;186:55-67.
10. Tsinzerling N, Lefvert AK, Matell G, Pirskanen-Matell R: Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reeference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2007;78:1109-1112.



RITVA MATELL

överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, ritva.matell@karolinska.se