

Therapie mit intravenös applizierten Immunglobulinen (IVIg) – Indikationen und Nebenwirkungen

M. Wittstock, R. Benecke, U. K. Zettl

Klinik für Neurologie und Poliklinik, Universität Rostock

Zusammenfassung

Die Therapie mit intravenös applizierten Immunglobulinen (IVIg) gilt heute als etabliertes Verfahren in der Behandlung einer Vielzahl immunmediierter neurologischer Erkrankungen. Ziel der Untersuchung war die Evaluation der Quantität und Qualität des Nebenwirkungsspektrums von IVIg bei neurologischen Indikationen sowie eine kritische Wertung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der vorliegenden Literatur. Es wurde das Nebenwirkungsspektrum bei 48 Patienten, die in der Zeit von Januar 1997 bis April 1999 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock mit IVIg behandelt wurden, analysiert. 33,3% der Patienten zeigten Nebenwirkungen, wobei schwere Nebenwirkungen nur bei einem Patienten in Form einer tiefen Beinvenenthrombose auftraten. In der Majorität der Fälle traten lediglich leichte Nebenwirkungen mit oftmals nur asymptomatischen Laborwertveränderungen auf. Die Therapie mußte bei keinem Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Schlüsselwörter: intravenöse Immunglobuline, Nebenwirkungen, Neuroimmunologie

Intravenous immunoglobulin (IVIg) – quality and quantity of side effects

M. Wittstock, R. Benecke, U. K. Zettl

Abstract

Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy is established for immune-mediated neurological diseases. It was the aim of the present study to evaluate quality and quantity of side effects of IVIg therapy in treatment of neurological diseases and to present a critical review of the current literature. The medical records of 48 patients, who were treated in the Neurological Clinic of the University of Rostock from January 1997 to April 1999, by IVIg for a neurological disease, were investigated for adverse effects. 33.3% of the patients showed adverse effects, but only in one case a major complication with deep vein thrombosis occurred. Most patients showed minor adverse events with mostly asymptomatic changes of laboratory parameters. In none of the cases permanent termination of therapy was necessary.

Key words: intravenous immunoglobulins, side effects, neuroimmunology

Neurol Rehabil 2000; 6 (3): 121-124

Einleitung

Die Behandlung mit intravenös applizierten Immunglobulinen (IVIg) ist heute eine weitverbreitete Therapieform bei der Behandlung einer Vielzahl immunmediierter Erkrankungen des Nerven- und Muskelsystems. Kontrollierte Studien demonstrierten einen positiven Effekt einer IVIG-Therapie für das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) [32, 45], die chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) [46], die Dermatomyositis [11], die multifokale motorische Neuropathie (MMN) [44] sowie die Myasthenia gravis pseudoparalytica [12, 15]. Für die schubförmige Verlaufsform der Multiplen Sklerose [1, 14, 37] stehen ebenfalls kontrollierte Studien mit positivem Wirkungsnachweis zur Verfügung. Zur endgültigen Bewertung des Therapieeffektes bei der chronischen progredienten Verlaufsform wird gegenwärtig eine internationale Multicenterstudie durchgeführt. Weitere Indikationen mit kasuistischen oder Therapieerfolgen in offenen Studien sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Der Wirkmechanismus der Therapie wird vielseitig diskutiert, ist letztendlich aber ungeklärt. Als favorisierte Mechanismen werden eine Minderung der T-Lymphozyten-Aktivität [7, 17, 30] und eine Blockade der Fc-Rezeptoren von Makrophagen [19] diskutiert. Lösliche CD4-, CD8- und MHC-Moleküle, die in IVIG enthalten sind, können als Antagonisten an T-Lymphozyten-Rezeptoren wirken. IgG kann mit seiner konstanten Region an Fc-Rezeptoren des retikuloendothelialen Systems binden und so zu einer Aktivitätsminderung führen. Weitere mögliche Angriffspunkte sind die Neutralisation von Zytokinen durch direkte Bindung von IL-1, IL-6, INF α und INF β [29, 33, 42] und eine Komplementbindung durch IgG mit resultierender Inhibition bzw. Reduktion der Komplementaktivierung [4, 15]. Eine Neutralisation von Autoantikörpern durch anti-idiotypische Antikörper wird ebenfalls diskutiert [23, 26, 32, 40]. Weiterhin wurde eine Abnahme der IgG-Halbwertszeit bei steigender Serumkonzentration gezeigt [25]. In den meisten Studien und für die Mehrzahl der Indikationen wurden eine Dosierung von 0,4 g/kg/d Körpergewicht

Kontrollierte Studien:	GBS	[31, 45]
	CIDP	[46]
	MMN	[44]
	MS	[1, 14, 37]
	Myasthenia gravis	[12, 15]
	Dermatomyositis	[11]
Kasuistiken oder offene Studien:	Diabetische Amyotrophie	[48]
	Lambert-Eaton-Syndrom	[3]
	Polymyositis	[21]
	Einschlußkörperchenmyositis	[38]
	Stiff-person-Syndrom	[24]

Tab. 1: Auswahl neurologischer Erkrankungen als Indikation für eine IVIg-Therapie nach Studienlage

(KG) über einen Zeitraum von fünf aufeinanderfolgenden Tagen sowie konsekutive einzelne Booster-Behandlungen alle vier Wochen genutzt. Dies gilt heute als klinischer Standard. Kontrollierte Studien zur Dosisfindung existieren jedoch bei keiner der oben genannten Indikationen. Lediglich für das Kawasaki-Syndrom, eine seltene vaskulitische Erkrankung, ist man sich einig, daß eine einmalige Gabe von 2 g/kg KG am effektivsten ist [27, 28].

Über die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen dieser sich zunehmend etablierenden Therapieform gibt es noch keine abschließenden Erkenntnisse. Die Angaben zu Nebenwirkungen wie Myalgien, Kopfschmerzen, Fieber oder passagere asymptomatische Laborwertveränderungen variieren in der Literatur mit einer Inzidenz von 11 bis 81% jedoch erheblich [2, 5, 6, 8, 26, 28].

Schwere Komplikationen wie Hirninfarkte [36], Nierenversagen [43], eine aseptische Meningitis [34, 35] oder Hepatitis [47] werden seltener berichtet. Ziel der Untersuchung war eine Evaluation der Quantität und Qualität des Nebenwirkungsspektrums von IVIg bei neurologischen Indikationen sowie eine Wertung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der vorliegenden Literatur.

Methode

Es wurden die Therapieverläufe von 48 Patienten prospektiv analysiert, die aufgrund eines neurologischen Krankheitsbildes im Zeitraum von Januar 1997 bis April 1999 mit IVIg behandelt wurden. Die Patienten erhielten in der Regel 0,4 g/kg Körpergewicht/Tag. Es kamen die Präparate Octagam® (Octapharma), Polyglobin N® (Bayer Vital) und Venimmun® (Centeon Pharma) zur Anwendung.

Laborparameter wie Blutsenkungsgeschwindigkeit nach *Westergren* (BSG), Differentialblutbild, Harnstatus und Retentionsparameter wurden im Rahmen der Routinelaboruntersuchungen vor jeder Anwendung erfaßt. Als absolute Kontraindikationen der IVIg-Therapie wurden die vorbekannte selektive IgA-Defizienz [10, 28] sowie anaphylaktische Reaktionen bei vorausgegangenen IVIg-Infusionen gewertet.

Nebenwirkungen wurden nach ihrem Schweregrad in zwei Gruppen erfaßt. Die Einteilung erfolgte in leichte und

schwere Nebenwirkungen [8] (Tab. 2). Unter leichten Nebenwirkungen wurden passagere Laborwertveränderungen oder Symptome ohne lebensbedrohlichen Charakter subsumiert. In der Gruppe der schweren Nebenwirkungen faßten wir stark beeinträchtigende oder potentiell lebensgefährliche Krankheitsbilder oder Symptome zusammen.

Leichte Nebenwirkungen	Schwere Nebenwirkungen
- BSG-Erhöhung	- Tiefe Beinvenenthrombose
- Neutropenie	- Akutes oligurisches Nierenversagen
- Leukopenie	- Akuter Hypotonus
- Proteinurie (>1,9 g/d)	- Herzinsuffizienz
- Urtikaria	- Aseptische Meningitis
- Fieber, Temperaturerhöhung	
- Dyspnoe	
- Pruritus	

Tab. 2: Nebenwirkungen

Ergebnisse

48 Patienten (25 männlich/23 weiblich) wurden aufgrund ihrer laborgestützt gesicherten Diagnose (Tab. 3) in insgesamt 223 Therapiezyklen mit IVIg behandelt. Die Initiierung der Therapie erfolgte durch intravenöse Applikation von jeweils 0,4 g/kg KG Immunglobulin an fünf aufeinanderfolgenden Tagen sowie konsekutiv einmaligen Booster-Behandlungen alle 28 Tage mit 0,4 g/kg KG. Das mittlere Alter betrug 46 Jahre (19–77 Jahre). Die Patienten erhielten eine mittlere Tagesdosis von 54 g (25–80 g) Immunglobulin sowie eine mittlere Gesamtdosis von 398,48 g (30–1.400 g).

Krankheitsbilder	Patientenzahl
Chron.-inflammatorische PNP	12
Diabetische Amyotrophie	2
Einschlußkörperchenmyositis	1
Encephalomyelitis disseminata	23
Guillain-Barré-Syndrom	4
Miller-Fisher-Syndrom	2
Multifokale Motoneuronopathie	1
Myasthenia gravis	2
Polymyositis	1
Gesamt	48

Tab. 3: Eigenes Patientenkollektiv

Schwere Komplikationen	Manifestation	Patienten
Tiefe Beinvenenthrombose	1	1
Leichte Komplikationen		
BSG-Erhöhung	8	6
Fieber	3	3
Hautreaktionen	2	2
Kopfschmerz	4	3
Vasomot. Beschwerden	6	6

Tab. 4: Nebenwirkungsspektrum der IVIg-Therapie

	Brannagan 1995	Bertorini 1996	Hartung 1998	Wittstock 1999
Patientenzahl	88	42	45	48
Komplikationen gesamt	52 (59%)	34 (80,9%)	2 (4,4%)	16 (33,3%)
Leichte NW	48 (54,5%)	27 (64,3%)	2 (4,4%)	15 (31,3%)
Schwere NW	4 (4,5%)	7 (16,6%)	0	1 (2 %)

Tab. 5: Nebenwirkungen im Vergleich

In keinem der Fälle erfolgte während der laufenden Therapie eine Umstellung auf Präparate anderer Hersteller. Insgesamt traten bei 16 von 48 Patienten Nebenwirkungen auf (33,3%). Bei 13 Patienten manifestierte sich ein Symptom, während drei Patienten mehrere Symptome zeigten (Tab. 3 und 4). Bezogen auf die Gesamtzahl der Behandlungszyklen traten bei 19 von 223 Behandlungszyklen Nebenwirkungen auf (8,5%), die aber nur bei einem Behandlungszyklus (0,4% von 223 Behandlungszyklen) als schwere Komplikation registriert werden mußten.

Diskussion

Die IVIg-Therapie gilt heute als etablierte Therapieform in der Behandlung akuter und chronischer immunvermittelter neurologischer Erkrankungen und ist für ausgewählte Indikationen durch kontrollierte Studien gesichert [1, 11, 31, 44, 45, 46]. Der Wirkmechanismus ist letztendlich nicht eindeutig geklärt. Zu dieser Frage liegt jedoch eine umfangreiche Literatur vor, die ein breites Spektrum möglicher Mechanismen diskutiert [4, 15, 17, 19, 23, 29, 33, 42]. In aktuellen Publikationen wird die IVIg-Therapie als sichere Behandlungsform dargestellt [8, 28]. Dennoch existiert eine hohe Variabilität der in der Literatur angegebenen Zahlen bezüglich der Häufigkeit und Ausprägung von Nebenwirkungen der IVIg-Therapie. Die Angaben zu Nebenwirkungsraten schwanken zwischen 11–81% [5, 8], wobei schwere Nebenwirkungen in 4,5–16 % der Fälle berichtet werden. In unserem Patientengut traten bei 33,3% der Patienten Nebenwirkungen auf (Tab. 5). Bezogen auf die Gesamtzahl der Behandlungszyklen lag die Nebenwirkungsrate bei 8,5%. Hierbei sahen wir bei einem Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose mit komplikationslosem Verlauf unter symptomatischer Therapie. Diese Komplikation trat bei einem weitestgehend immobilisierten rollstuhlpflichtigen MS-Patienten auf.

Bei den oftmals nur asymptomatischen Laborveränderungen ist die häufig beobachtete BSG-Erhöhung als biophysikalisches Epiphänomen zu interpretieren. Weitere Nebenwirkungen mit klinischer Relevanz sind vasomotorische Beschwerden, flüchtige Kopfschmerzen während der Infusion oder Fieber. Diese Reaktionen sind selbst limitierend und in der Regel mit einer zu raschen Infusionsgeschwindigkeit assoziiert [40, eigene Beobachtung]. Die Häufigkeit einer aseptischen Meningitis wird in der Literatur mit bis zu 11% angegeben. Als Symptome treten heftige Kopf-

schmerzen, Meningismus, Photophobie und Fieber begleitet von einer Pleozytose, gelegentlich einer Eosinophilie sowie einem IgG-Anstieg im Liquor auf. Sekul et al. [35] berichteten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer aseptischen Meningitis bei Patienten mit einer Migräneanamnese. Die Ätiologie dieser Nebenwirkung und die erhöhte Sensitivität bei Migränepatienten sind ungeklärt. Mögliche Auslösemechanismen sind die Immunglobuline bzw. Immunglobulinfraktionen selbst, in den Infusionslösungen enthaltene Stabilisatoren, die Freisetzung von Zytokinen oder eine erhöhte zerebrovaskuläre Hypersensibilität bei Migränepatienten [35]. Fälle mit ischämischen Insult nach IVIg wurden berichtet [41]. Ursache ist möglicherweise eine durch die Immunglobuline hervorgerufene Hyperviskosität. Eine derartig schwere Komplikation konnte bei keinem unserer Patienten registriert werden.

Komplikationen wie die Übertragung viraler Infektionen sind sehr selten und wurden auch in den zitierten Untersuchungen von Brannagan et al. [8] und Bertorini et al. [5] nicht beobachtet. 1996 wurde eine Häufung von Hepatitis C Virus (HCV)-Infektionen für das Präparat Gamma-gard® (Baxter Healthcare Cooperation, Deerfield, Ill) berichtet [9], so daß die Firma das Präparat vom Markt nahm und ihr Herstellungsverfahren veränderte. Seit dieser Zeit ist das Risiko einer HCV-Infektion mit nur einzelnen Fallberichten als gering einzustufen [40]. Im Rahmen der verbesserten Virussicherheit im Produktionsprozeß wurden seit Beginn der 80er Jahre keine Fälle einer Virusübertragung des human immunodeficiency virus (HIV) berichtet. Insgesamt ist die IVIg-Therapie in erfahrenen Zentren als nebenwirkungsarme Behandlungsform in der Neurologie zu bewerten. Hierbei gehen wir mit der Einschätzung anderer Untersucher konform. Vorbestehende Zweiterkrankungen und insbesondere eine Immobilisation scheinen jedoch für Komplikationen zu prädisponieren. Eine IVIg-Therapie sollte also in diesen Fällen wohlüberlegt sein. Bei bettlägerigen und rollstuhlpflichtigen Patienten muß gegebenenfalls eine Thromboseprophylaxe mit Heparin während des Therapiezeitraumes erwogen werden. Im Falle einer Herz- oder Niereninsuffizienz ist die Volumenbelastung des Patienten durch die Therapie zu beachten. Einem bestehenden Diabetes mellitus sollte durch die Auswahl der Immunglobulinpräparation (zum Teil zuckerhaltige Stabilisatoren) Rechnung getragen werden.

Literatur

1. Achiron A, Gilad R, Margalit R, Gabbay U, Sarova-Pinhas I, Cohen IR, Melamed E, Lider O, Noy S, Ziv I: Intravenous gammaglobulin treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: delineation of usage and mode of action. *J Neurol* 1994; 57 Suppl: 57-61
2. ASHP: Therapeutic guidelines for intravenous immunoglobulin. *Clin Pharmacol* 1992; 11: 111-116
3. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, Vincent A, Lang B: Effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment on muscle weakness and calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-83
4. Basta M, Langlois PF, Marques M, Frank MM, Fries LF: High-dose intravenous immunoglobulin modifies complement mediated in vitro

- clearance. *Blood* 1989; 74: 326-333
5. Bertorini TE, Nance MA, Horner LH, Greene W, Gelfano MS, Jaster JH: Complications of intravenous gammaglobulin in neuromuscular diseases. *Muscle Nerve* 1996; 19: 388-391
 6. Björkander J, Wadsworth C, Hanson LA: 1040 prophylactic infusions with an unmodified intravenous immunoglobulin product causing few side effects in patients with antibody deficiency syndromes. *Infection* 1985; 13: 102-110
 7. Blaszczak R, Westhoff U, Grosse-Wilde H: Soluble CD4; CD8 and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 1993; 341: 789-790
 8. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP: Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996; 47: 674-677
 9. Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, Baron MJ, Schonberger LB, Alter MJ, Jonas MM, Yu MY, Renzi PM, Schneider LC: Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. A cohort study. *JAMA* 1996; 276 (19): 1563-1567
 10. Cassidy JT, Nordby GL: Human serum immunoglobulin concentrations: Prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 35-48
 11. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Shawke A, Soueidan A, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 1993-2000
 12. Drachman DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-1810
 13. Fateh-Moghadam A, Besinger U, Geursen RG: Ein klinisches Modell zur Regulation der humoralen Immunantwort: Infusionstherapie. *Beitr Infusionsther Klin Ernähr* 1982; 6: 69-79
 14. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immune globulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349 (9052): 589-593
 15. Frank MM, Basta M, Fries LF: The effects of intravenous immune globulin on complement-dependent immune damage of cells and tissues. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62: S82-S86
 16. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C: Clinical trial of plasma exchange and high-dose immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41 (6): 789-796
 17. Grosse-Wilde H, Blaszczak R, Westhoff U: Soluble HLA class I and class II concentrations in commercial immunoglobulin preparations. *Tissue Antigens* 1992; 39: 74-77
 18. Hartung HP, Gold R, Fazekas F: Immun-Neuropathien: Einsatz von intravenös applizierbaren Immunglobulinen. *Die gelben Hefte* 1998; 38: 98
 19. Heyman B: The immune complex: possible ways of regulating the antibody response. *Immunol Today* 1990; 11: 310-313
 20. Hohlfeld R, Toyka KV: Therapies. In: Oosterhuis HJGH, de Baets M (eds), *Press CRC*, Boca Raton, 1993, pp. 235-261
 21. Jann S, Beretta S, Moggio M, Abbati L, Pellegrini G: High-dose intravenous immunoglobulin in polymyositis resistant to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55 (1): 60-62
 22. Jayne DRW, Esnault VLM, Lockwood CM: ANCA antiidiotype antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun* 1993; 6: 207-219
 23. Jefferis R: Idiotype and idiotypic networks: a time to redefine concepts. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 193-195
 24. Karlson EW, Sudarsky L, Ruderman E, Pierson S, Scott M, Helfgott SM: Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immune globulin. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (6): 915-918
 25. Masson PL: Elimination of infectious agents and increase of IgG catabolism as possible mode of action of IVIg. *J Autoimmun* 1993; 6: 683-689
 26. Matsumoto S, Kobayashi N, Cohaya N: Clinical trials of sulfonated immunoglobulin preparation for intravenous administration. *Eur J Pediatr* 1981; 186: 167-171
 27. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP: A single intravenous infusion of gammaglobulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *New Engl J Med* 1991; 324: 1633-1639
 28. NIH Consensus Conference: Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. *JAMA* 1990; 264: 3189-3193
 29. Okitsu-Negishi S, Furusawa S, Kawa Y, Hashira S, Ito S, Hiruma F, Mizoguchi M, Yoshino K, Abe T: Suppressing effect of intravenous immunoglobulins on the activity of interleukin-1. *Immunol Res* 1994; 13: 49-55
 30. Perosa F, Rizzi R, Pulpito V, Dammacco F: Soluble CD4 antigen reactivity in intravenous immunoglobulin preparations: is it specific? *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 16-20
 31. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial group: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and combined treatment in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-230
 32. Ronda N, Haury M, Nobrega A, Coutinho A, Kazatchkine A: Selectivity of recognition of variable (V) regions of autoantibodies by intravenous immunoglobulin (IVIg). *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70: 124-128
 33. Ross C, Svenson M, Hansen MB, Vejlsgaard GL, Bendtzen K: High avidity IFN-neutralizing antibodies in pharmaceutically prepared human IgG. *J Clin Invest* 1995; 95: 1974-1978
 34. Scribner CL, Kapir RM, Phillips ET, Rickles NM: Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 1994; 121: 305-306
 35. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259-262
 36. Silbert PL, Knezevic WV, Bridge, DT: Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurology* 1992; 42: 257-258
 37. Sorensen PS, Wanscher B, Jansen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M, Kirsmeier H, Larsen VA, Lee ML: Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50 (5): 1273-1281
 38. Soueidan SA, Dalakas MC: Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1993; 43 (5): 876-879
 39. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R: Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 385-393
 40. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R: Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune diseases. *J Neurol Sci* 1998; 153: 203-214
 41. Steg RE, Lefkowitz DM: Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *Neurology* 1994; 44 (6): 1180-1181
 42. Svenson M, Hansen MB, Bendtzen K: Binding of cytokines to pharmaceutically prepared human immunoglobulin. *J Clin Invest* 1993; 92: 2533-2539
 43. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neffland J, Mendell J: Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993; 50: 137-139
 44. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, Jennekens FG, Wokke JH: Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59 (3): 248-252
 45. Van der Meche FGA, PIM Schmitz and the Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-1129
 46. Van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40 (2): 209-212
 47. Williams PE, Yap PL, Gillon J, Crawford RJ, Galea G, Cuthbertson B: Non-A, Non-B hepatitis transmission by intravenous immunoglobulin (letter). *Lancet* 1988; 11: 301
 48. Younger DS, Rosoklija G, Hays AP, Trojaborg W, Latov N: Diabetic peripheral neuropathy: a clinicopathologic and immunohistological analysis of sural nerve biopsies. *Muscle Nerve* 1996; 19 (6): 722-727

Korrespondenzadresse:

Dr. med. M. Wittstock
Klinik für Neurologie
Universität Rostock
Postfach 10 08 88
18055 Rostock