



## Schriftenreihe Neurologie 33

---

- Band 23      **Schnüffelsucht und Schnüfflerneuropathie**  
Von H. Altenkirch
- Band 24      **Chronomorphologie der zerebralen Durchblutungsstörungen**  
Von R. Schröder
- Band 25      **Comparative Neuropathology of Chronic Experimental  
Allergic Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis**  
By H. Lassmann
- Band 26      **Visuelle Halluzinationen im hemianopen Feld  
bei homonymer Hemianopsie**  
Von H. W. Kölmel
- Band 27      **Die Strahlenmyelopathie.  
Klinische Analyse des Krankheitsbildes**  
Von P. Berlit
- Band 28      **Nebenwirkungen von Antiepileptika bei Langzeitmedikation**  
Eine klinisch-statistische Studie  
Von K.-H. Krause
- Band 29      **Sakkadische Augenbewegungen in der neurologischen  
und ophthalmologischen Diagnostik**  
Von O. Meienberg
- Band 30      **Lokale IgG-Produktion im Liquor bei multipler Sklerose**  
Von H. Schipper
- Band 31      **Verlaufsformen der experimentell-allergischen Neuritis**  
Elektrophysiologische Untersuchungen und Behandlung  
durch Plasmaseparation  
Von H. Wiethölter
- Band 32      **Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose  
mit Cyclosporin A und Azathioprin**  
Von L. Kappos
- Band 33      **In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur selektiven  
Immunadsorptionsbehandlung neurologischer  
Erkrankungen**  
Von K. Heininger

Kurt Heininger

In-vitro- und in-vivo-  
Untersuchungen zur selektiven  
Immunadsorptionsbehandlung  
neurologischer Erkrankungen

Mit 46 Abbildungen und 6 Tabellen

Springer-Verlag  
Berlin Heidelberg New York  
London Paris Tokyo  
Hong Kong Barcelona  
Budapest

Priv.-Doz. Dr. med. Kurt Heininger  
Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung  
Troponwerke GmbH & Co. KG  
Berliner Straße 156  
W-5000 Köln 80  
Bundesrepublik Deutschland

ISBN-13:978-3-642-77093-7      e-ISBN-13:978-3-642-77092-0  
DOI: 10.1007/978-3-642-77092-0

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Heininger, Kurt: In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur selektiven Immunadsorptionsbehandlung neurologischer Erkrankungen: mit 6 Tabellen/Kurt Heininger. – Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Budapest: Springer, 1993

(Schriftenreihe Neurologie, Bd. 33)

ISBN-13:978-3-642-77093-7

NE: GT

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funk- sendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1993

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosieranweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Satz: Reproduktionsfertige Vorlage vom Autor

25/3130-5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>1</b>
1.1	Autoimmunerkrankungen	1
1.1.1	Myasthenia Gravis	1
1.1.2	Chronische Polyneuritis	3
1.2	Methoden, Indikation und Risiken der Plasmapheresebehandlung	5
1.2.1	Methoden	5
1.2.2	Indikation	6
1.2.3	Risiken	9
1.3	Selektivere Austauschverfahren	10
1.3.1	Antikörper-Antigen Wechselwirkung	11
1.3.2	Bindung von IgG an Protein A	12
1.3.3	Molekülgröße	12
1.3.4	Andere physikochemische Eigenschaften	12
1.4	Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen	13
<b>2</b>	<b>In vitro Untersuchungen</b>	<b>15</b>
2.1	Materialien	15
2.2	Methoden	16
2.2.1	Bestimmung von Antikörpern gegen Azetylcholinrezeptoren	16
2.2.2	Plasmaperfusion an Miniatur-Säulen	18
2.2.3	Desorption und Regeneration der Adsorptionsgele	19
2.2.4	Präparation von Immunglobulin G und Immunglobulin G-Fragmenten	20
2.2.4.1	Isolierung von Immunglobulin G	20
2.2.4.2	Herstellung von Fab-Fragmenten	20
2.2.4.3	Herstellung von F(ab') <sub>2</sub> -Fragmenten	21
2.2.4.4	Herstellung von F(ab') <sub>2</sub> -Heterodimeren ("Hybriden")	22
2.2.5	Adsorption von IgG und IgG-Fragmenten an T-PVA im Batch-Verfahren	22
2.2.6	Gradienten-Chromatographie von MG-IgG über T-PVA Säulen	22
2.2.7	Perfusion von Vollblut über T-PVA-Minisäulen	22
2.3	Ergebnisse	23
2.3.1	Adsorption von AChR-Ak an PVA-Gelen	23
2.3.1.1	Selektivität	23
2.3.1.2	Abhängigkeit von Flußgeschwindigkeit und Temperatur	27
2.3.2	Desorption von T-PVA-Gelen	29
2.3.3	Gradienten-Chromatographie von MG-IgG über T-PVA	29

2.3.4	Adsorption von AChR-Ak-Fragmenten an T-PVA	30
2.3.5	Hämoperfusion von T-PVA-Säulen	31
2.4	Diskussion	33
<b>3.</b>	<b>In vivo Untersuchungen</b>	<b>41</b>
3.1	Patientengut	41
3.1.1	Myasthenia gravis	41
3.1.2	Chronische Polyneuritis	43
3.1.3	Aufklärung und Einverständniserklärung	44
3.2	Methoden	45
3.2.1	Anaphylatoxin-Radioimmunoassay	45
3.2.2	Immunadsorptionsverfahren	45
3.2.2.1	In vivo-Voruntersuchung	45
3.2.2.2	Technik der Immunadsorptionsbehandlung	45
3.2.2.2.1	Verfahren A (2. Medizinische Klinik Köln)	45
3.2.2.2.2	Verfahren B (Düsseldorf)	48
3.2.3	Klinische Verlaufsuntersuchung	50
3.2.3.1	Myasthenie-Score	50
3.2.3.2	Chronische Polyneuritis	52
3.2.4	Elektrophysiologische Untersuchungen	52
3.3	Ergebnisse	52
3.3.1	Immunadsorption bei MG	52
3.3.1.1	Selektivität	52
3.3.1.1.1	Adsorptionsverhalten der T-PVA-Säule	52
3.3.1.1.2	Veränderungen der AChR-Ak-Titer im Serum	53
3.3.1.2	Klinische Wirksamkeit	57
3.3.2	Immunadsorption bei CIDP	60
3.3.2.1	Klinischer Verlauf	60
3.3.2.2	Elektrophysiologische Untersuchungen	62
3.3.3	Verträglichkeit der IA	64
3.3.3.1	Klinische Nebenwirkungen	64
3.3.3.2	Laborchemische Nebenwirkungen	65
3.4	Diskussion	67
3.4.1	Wirksamkeit	67
3.4.1.1	Myasthenia gravis	67
3.4.1.1.1	AChR-Ak-Elimination	67
3.4.1.1.2	Klinische Wirksamkeit	68
3.4.1.2	Chronische Polyneuritis	69
3.4.2	Wirkmechanismus	70
3.4.3	Verträglichkeit	72
3.4.4	Kostenvergleich IA - PP	75
3.4.5	Therapeutische und methodische Schlußfolgerungen	75
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>

# Verzeichnis der Abkürzungen

AChR	Azetylcholinrezeptor
Ak	Antikörper
A-PVA	Aminopyrazolpyrimidin-Polyvinylalkohol
Butx	alpha-Bungarotoxin
CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis
GBS	Guillain-Barré Syndrom
IA	Immunadsorption
IgG	Immunglobulin G
MAP	Muskelaktionspotentiale
MG	Myasthenia gravis
NAP	Nervenaktionspotentiale
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PNP	Polyneuropathie
PP	Plasmapherese
P-PVA	Phenylalanin-Polyvinylalkohol
SD	Standardabweichung
T-PVA	Tryptophan-Polyvinylalkohol