



Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) – Schwierig zu erkennen, einfach zu verwechseln, effizient zu behandeln

Andreas Baumann, Matthias Sturzenegger

Neurologische Klinik und Poliklinik, Inselspital Bern

Quintessenz

- Bei der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) liegt eine isolierte Schädigung der motorischen peripheren Nervenfasern vor; klinisch imponieren somit rein motorische Ausfälle (Paresen); sensible Defizite müssen fehlen. Leichte, subjektive Gefühlsstörungen wie «Ameisenlaufen» oder auch Muskelkrämpfe sind jedoch häufig und schliessen eine MMN nicht aus.
- Die Paresen sind typischerweise asymmetrisch verteilt. Sie befallen die Arme häufiger als die Beine und die distalen Muskelgruppen häufiger als die proximalen.
- Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht abschliessend geklärt, eine autoimmune Genese aber sehr wahrscheinlich.
- Die MMN wird oft mit Erkrankungen des unteren Motoneurons mit traumatischer (Kompressionsneuropathie), degenerativer (spinale Muskelatrophie; amyotrophe Lateralsklerose) oder hereditärer Genese verwechselt. Die Abgrenzung erfolgt hauptsächlich klinisch und elektrophysiologisch. Blut- oder Liquoranalysen und Bildgebung sind nur ausnahmsweise hilfreich bzw. nötig.
- Die exakte (Differential-)Diagnose ist aufgrund unterschiedlicher Prognosen und Therapiemassnahmen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt wichtig.
- Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis von sogenannten Nervenleitungsblöcken (NLB) in den motorischen Elektroneurographien, die sensiblen Neurographien sind normal.
- Die MMN ist mit intravenösem Immunglobulin (IVIG) zumindest in den ersten Jahren effizient behandelbar. Trotz fortgeführter Therapie verläuft die Erkrankung aber häufig schleichend progredient.

Summary

Multifocal motor neuropathy (MMN) – Hard to diagnose, easy to confuse, effectively treatable

- *MMN affects only peripheral motor nerve fibres. Weakness without sensory deficits is therefore the typical clinical presentation, but slight subjective sensory disturbances such as tingling and muscle cramping are common symptoms.*
- *Motor weakness is asymmetric, affecting the arms more often than the legs and proximal rather than distal limb segments.*
- *The precise aetiology of MMN is unknown, an autoimmune pathogenesis being the most probable.*
- *MMN is often mistaken for a lower motoneuron disease, either traumatic (entrapment neuropathy), degenerative (amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy) or hereditary. Differential diagnosis of these entities is based on clinical and electrophysiological findings. Blood and CSF analyses are rarely helpful or necessary.*

Eine typische Geschichte

Ein 1949 geborener Landwirt bemerkte im Alter von 40 Jahren eine «Krampfneigung» der linken Beinmuskulatur. Ein Jahr später stellte sich über Monate ein langsam progredienter Fallfuss links ein. Bei der Abklärung fand man eine Plegie der Fussheber links und interpretierte diese als Folge einer stattgehabten Diskopathie mit radikulärem Syndrom L5 trotz fehlendem Nachweis einer Diskushernie im CT. Auch die atypische Klinik (keine Lumbalgie, keine Ischialgie, keine sensiblen Symptome) schien niemanden zu stören. Eine Peroneusneurographie war «unauffällig». Seither trägt der Mann eine Heidelberger Schiene links.

Etwa 10 Jahre später trat eine schmerzlose Schwäche des rechten Beins ohne sensible Störungen auf. Die Abklärungen ergaben jetzt den «Verdacht auf eine Polyneuropathie». Uns zugewiesen wurde der Mann im Alter von 56 Jahren – 16 Jahre nach Erstsymptomatik – wegen zunehmender «generalisierter Schwäche und Paresen».

Bei gezielter Befragung: Angabe von Schwäche der Schulter- und Handmuskulatur sowie Gangunsicherheit mit Einknicken. Klinisch fanden sich asymmetrische, zum Teil fokale Paresen mit Muskelatrophien: Musculus infraspinatus links, Handmuskeln beidseits, Fussheberloge links, Wadenmuskeln rechts. Daneben aber auch deutliche Paresen (Grad M3–4) bei normaler Muskeltröphik: Musculi deltoidei beidseits, Musculi biceps brachii beidseits. Die Sensibilität für alle Qualitäten und die Muskeleigenreflexe waren normal.

Bei initialem Verdacht auf Myopathie veranlasste Nadelmyographien und Neurographien stark betroffener Nervmuskelregionen, zweifache Muskelbiopsien sowie sämtliche Laborresultate, eine Echokardiographie und ein MRI der Wirbelsäule belegten zwar das Vorliegen eines peripheren neurogenen Prozesses, brachten aber keine Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung.

Das Muskel-MRI schliesslich gab den entscheidenden Hinweis: Es zeigte «multifokal» pathologische Veränderungen mit deutlich abnormem Signalverhalten im Bereich der Musculi infraspi-

- *Given the varying treatment options and differences in prognosis, early differential diagnosis is important.*
- *Diagnostic hallmarks are nerve conduction blocks in motor electroneurographic studies, whereas the findings in sensory neurography are normal.*
- *Treatment of MMN with IVIg is well established and improves muscle strength, especially during the first years of therapy. Despite ongoing IVIg-treatment, however, the disease is often slowly progressive.*

natus und supraspinatus rechts (Nervus suprascapularis), der Tibialis-anterior-Loge links (Nervus peroneus) und der Gastrocnemius-Loge rechts (Nervus tibialis). Dieses «multifokale motorische» Muster suggerierte eine MMN und die nachträglich durchgeführten Neurographien von Nerven, die wenig betroffene Muskelgruppen versorgen, erbrachten den Nachweis von sogenannten Nervenleitungsblöcken (NLB) in den motorischen Anteilen mehrerer Nerven (Nervi mediani beidseits, Nervus ulnaris links) ausserhalb typischer Kompressionsstellen (Karpalkanal für den Nervus medianus; Sulcus ulnaris für den Nervus ulnaris). Damit konnte die Diagnose einer multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) gesichert werden. Die Applikation von IVIG 0,4 g/kg KG über fünf Tage führte zu einer deutlichen Zunahme der Muskelkraft in den meisten Muskelgruppen ausser in den völlig atrophischen Fusshebern links.

Epikrise

Eine radikuläre Symptomatik als Ursache einer Fussheberparese beinhaltet in der Regel zusätzlich lumbale und ischialgiforme Schmerzen sowie sensible Reiz- und Ausfallssymptome. Ein monoradikuläres Syndrom bei einer Diskushernie kann sehr wohl zu Paresen, aber kaum je zu einer Plegie einer Muskelgruppe führen. Eine solche Parese verläuft auch praktisch nie über Monate progredient.

Eine Polyneuropathie kennzeichnet sich im häufigsten Fall als distal betonte symmetrische sensomotorische Störung. Eine Polyneuropathie bei unklarem neurologischem Bild zu postulieren, kann von der exakten Diagnose lange ablenken. Zusatzuntersuchungen müssen mit Blick auf das klinische Bild interpretiert (MRI) und die (beweisende) Methode (Neurographien) am richtigen Ort und entsprechend dem klinischen Befund eingesetzt werden.

Einführung

Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) ist eine seltene Erkrankung (Prävalenz: 1–2 Patienten/100 000), gekennzeichnet durch eine progrediente, asymmetrische Schwäche der Extremitäten ohne sensible Ausfälle. Sie wurde erstmals 1988 durch Pestronk beschrieben. Die

Krankheit zu erkennen, ist wichtig, da sie klinisch eine amyotrophische Lateralsklerose (ALS) oder eine spinale Muskelatrophie (SMA) imitieren kann, im Gegensatz zu diesen aber behandelbar ist und mit einer viel besseren Prognose verbunden ist.

Die Diagnose der MMN wird klinisch vermutet und elektrophysiologisch bestätigt. Elektrophysiologisch erforderlich ist der Nachweis von Nervenleitungsblöcken in den motorischen Neurographien bei normalen sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten [1].

Unsere eigene Erfahrung basiert auf 19 Patienten mit einer bis zu 40jährigen Krankheitsanamnese und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 4,4 Jahren (Bereich: 0,3–11,8). Zwei Patienten hatten bereits die (letale) Diagnose ALS erhalten, drei Patienten waren unter der Annahme einer Kompressionsneuropathie (erfolglos) operiert worden. Die mittlere Symptombdauer bis zur korrekten Diagnose betrug 51 Monate (Bereich: 2–156). Von 18 behandelten Patienten haben 14 auf IVIG angesprochen; trotz Therapie war die Erkrankung im Langzeitverlauf in vielen Fällen langsam progredient.

Klinische Präsentation


Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (2,6:1). Bei 80% treten die ersten Symptome zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr auf.

Die Patienten präsentieren eine asymmetrische, initial uni-, später multifokale Schwäche, wobei die paretischen Muskelgruppen dem Innervationsareal eines peripheren (motorischen) Nervs entsprechen. Die Paresen sind also nicht nur asymmetrisch, sondern «mononeuritis-like».

Sensible Ausfälle sind nicht mit der Diagnose vereinbar, subjektive sensible Symptome wie beispielsweise «Ameisenlaufen» in paretischen Extremitäten kommen aber in bis 20% der Fälle vor und sollten nicht von der Diagnose ablenken. Abgesehen von gelegentlichen Krämpfen in der betroffenen Extremität geben die Patienten kaum je Schmerzen an.

Die oberen Extremitäten sind häufiger betroffen als die unteren; distale Muskelgruppen häufiger als proximale. Zu Beginn ist eine normale Trophik (Muskelmasse) eines deutlich paretischen Muskels ein markantes klinisches Merkmal. Atrophien paretischer Muskelgruppen können sich aber schon im ersten Jahr einstellen und sind in der Folge progredient.

Im spontanen, unbehandelten Krankheitsverlauf sind über Jahre bis Jahrzehnte langsam chronisch, seltener schubförmig, progrediente Paresen und Atrophien die Regel, die schliesslich zu einer gravierenden motorischen Behinderung führen. Gelegentlich lässt sich über Jahre eine Stabilisierung, jedoch kaum je eine spontane


Remission der Paresen und Atrophien beobachten. Die Lebenserwartung ist nicht verkürzt (Abb. 1–3 )

Pathophysiologie

Die Ätiologie der MMN ist unbekannt. Für die Hypothese einer Immunneuropathie sprechen die häufige Assoziation mit dem Vorliegen von Anti-GM1-Antikörpern sowie die klinisch deutliche Besserung der meisten Patienten nach der Gabe von IVIG oder anderen immunsupprimierenden Therapien. Die pathogenetische Bedeutung der Anti-GM1-Antikörper ist jedoch unklar, sie sind weder sensitiv noch spezifisch für die MMN; hohe Titer werden auch bei anderen Erkrankungen des unteren Motoneurons nachgewiesen; ungefähr 50% der Patienten mit MMN sind Anti-GM1-Antikörper-negativ und sprechen trotzdem auf immunsupprimierende Therapien an. Histopathologische Befunde motorischer Nerven bei MMN-Patienten sind sehr rar. Einer der Gründe ist, dass Nervenbiopsien in der Regel aus dem Nervus suralis oder anderen sensiblen Ner-

ven entnommen werden, diese sind bei der MMN typischerweise normal. Eine Biopsie des Nervus suralis ist demzufolge bei der Diagnostik der MMN nicht indiziert [2]. Eine Biopsie motorischer Nerven ist wegen des Risikos verstärkter Paresen nicht vertretbar.

Differentialdiagnostik

Die MMN als *Neuropathie (Erkrankung der Nervenfasern)* muss abgegrenzt werden von den *Neuronopathien (Erkrankungen des Zellkörpers)* des unteren Motoneurons [3]. Bei Neuropathien liegt die Pathologie im Verlauf der Nervenfasern; die Nervenzelle im Vorderhorn bleibt intakt. Bei den Neuronopathien degeneriert der Zellkern im Vorderhorn und erst sekundär das Axon (Abb. 4 )

Die häufigste Neuronopathie ist die *amyotrophische Lateralsklerose (ALS)*. Sie präsentiert sich klinisch im typischen Fall mit einem kombinierten Ausfallsmuster des oberen (zentralen) Motoneurons (spastische Erhöhung des Muskeltonus, gesteigerte Muskeleigenreflexe, pathologisches



Abbildung 1
Ulnarisparese links; klinisch Atrophie der intrinsischen Handmuskulatur (v.a. Musculus interosseus dorsalis I); Krankheitsdauer: 11 Jahre.



Abbildung 2
Radialisparese links; klinisch Parese der Fingerextensoren (III/IV sowie V); Krankheitsdauer: 2 Jahre.



Abbildung 3
Radialisparese links; klinisch schwerste Parese und Atrophie (Pfeil) der Handgelenk- und Fingerextensoren sowie des Musculus triceps (auf dem Bild nicht sichtbar); Krankheitsdauer: 15 Jahre.

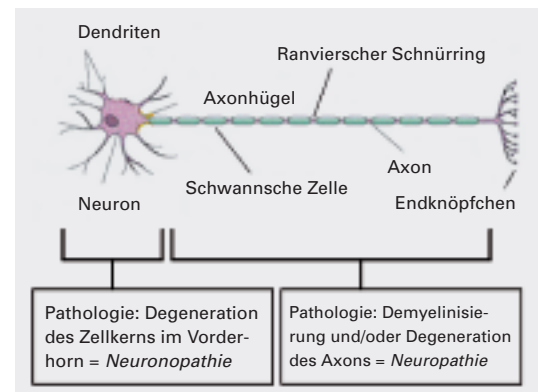




Abbildung 4
Schematische Darstellung eines Neurons.

Weinen/Lachen, Pyramidenbahnzeichen [z.B. Babinski-Zeichen]) und des unteren (peripheren) Motoneurons (Parese, Muskelfaszikulationen, Muskelatrophie). Gerade zu Beginn dieser systemischen, wie die MMN ebenfalls rein motorischen Erkrankung sind oft nur die Zeichen des Befalls des peripheren (sog. polyneuritische Variante) oder zentralen Motoneurons (sog. spastische Variante) nachweisbar. Im ersten Fall mit, wie initial häufig, asymmetrischem Befallsmuster kann die ALS einer MMN rein klinisch täuschend ähnlich sein. Eine bulbäre Symptomatik (Dysarthrie, Schluckstörungen, Zungenfaszikulationen und -atrophie) ist im Verlauf ein häufiges Symptom und in 25% der Fälle das Erstsymptom bei ALS, bei der MMN aber kaum je zu beobachten. Zur Sicherung der Diagnose einer ALS sind in dieser Situation die Elektromyographie mit Nachweis einer (evtl. subklinisch) weitverbreiteten (nichtfokalen) peripheren axonalen motorischen Schädigung, unter anderem auch mit Befall der paraspinalen Muskulatur, die Elektoneurographie ohne Nachweis von Leitungsblöcken und die evozierten Potentiale mit (evtl. subklinischem) Nachweis einer Schädigung des ersten Motoneurons sehr wertvoll. Die ALS ist mit einer infausten Prognose assoziiert und führt innert zwei bis fünf Jahren zum Tod. Die MMN auf der anderen Seite hat eine quoad vitam gute Prognose und eine effiziente Therapie (IVIG). Seltener Neuronopathien sind die verschiedenen Formen der *spinalen Muskelatrophie (SMA)*. Autosomal-rezessiv vererbte SMA werden in drei Gruppen unterteilt (SMA Typ I–III). Es handelt sich dabei um Erkrankungen des Kindesalters, die sich hinsichtlich des Zeitpunktes des Auftretens, der Behinderung und der Prognose unterscheiden. Die SMA Typ IV hat ein heterogenes Vererbungsmuster und tritt meist zwischen 30 und 40 Jahren auf; klinisch zeigen sich *symmetrische* eher *proximal betonte Schwächen* und Muskelatrophien, die meistens die Beine betreffen. Zeichen des Befalls des ersten Motoneurons fehlen, und die Progredienz ist (im Vergleich zur ALS) sehr langsam. Im Gegensatz zur MMN finden sich in den motorischen Neurographien keine Leitungsblöcke. Für diese Erkrankungsgruppe gibt es keine medikamentöse Therapie. Das sogenannte *Postpoliomyelitis-Syndrom (PPS)* tritt bei 50–60% der Patienten Jahrzehnte nach einer paralytischen Poliomyelitis auf und ist durch meist asymmetrische, rein motorische Symptome charakterisiert [4]. Die Patienten berichten über eine zunehmende Behinderung infolge verstärkter Muskelschwäche und -atrophie, über Krämpfe, Faszikulationen, verminderte Leistungsfähigkeit, eine generalisierte Fatigue-Symptomatik und meist auch über belastungsabhängige Schmerzen. Die Anamnese der akuten Poliophase, die Manifestation der aktuellen Paresen und Atrophien in denjenigen Muskelgruppen, die in der akuten Phase mitbefallen

waren und der Befund einer Fehlbelastung infolge Deformität oder Fehllhaltung sind hier wegweisend; Nervenleitungsblöcke fehlen.


Bei der *MADSAM (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy oder Lewis-Sumner-Syndrom)* handelt es sich um eine Neuropathie mit ähnlicher Klinik wie bei der MMN (asymmetrischer, multifokaler Befall einzelner Nerven mit Schwäche und Atrophien) sowie mit Nachweis von Nervenleitungsblöcken in den motorischen Neurographien. Von der MMN grenzt sich diese Erkrankung durch zusätzliche (multifokale) sensible Ausfälle mit pathologischen sensiblen Neurographien ab. Die Krankheit spricht auf Kortikosteroide an (Tab. 1 )

Diagnosekriterien

Im Jahr 2003 erarbeitete eine Konsensusgruppe Diagnosekriterien für die MMN. Die Diagnose der MMN basiert auf klinischen und elektrophysiologischen Kriterien (Tab. 2 ) [1].

Zusatzdiagnostik

Elektrophysiologie

Der Nachweis von Nervenleitungsblöcken (NLB) in den motorischen Neurographien ist ein Eckpfeiler der Diagnose und gemäss Konsensuskriterien unabdingbar. Ein NLB ist definiert als eine Reduktion der Amplitude oder der Fläche des Muskelsummenpotentials bei proximaler Nervenstimulation im Vergleich zur distalen Stimulation um einen bestimmten Prozentsatz, der für jeden Nerv genau festgelegt ist (Abb. 5 )

In den elektrophysiologischen Untersuchungen sollen die Nerven in ihrem ganzen Verlauf untersucht werden. Um proximale NLB nicht zu verpassen, muss bei den Armnerven beispielsweise auch im Bereich der Axilla, des Plexus (Erb-Punkt) oder an der Wurzel stimuliert werden. Motorisch evozierte Potentiale können helfen, den Nachweis von proximalen NLB zu erbringen; formal ist der Blocknachweis mittels evozierter Potentiale in den Diagnosekriterien gemäss AAN jedoch nicht vorgesehen [1].

Sehr distale Blöcke entgehen der neurographischen Diagnostik und äussern sich nur durch ein kleinamplitudiges Muskelsummenpotential in der Nervenstimulation. Klinisch kann das Fehlen einer Atrophie, elektromyographisch das Fehlen von Denervationszeichen in einem paretischen Muskel darauf hindeuten, dass ein NLB vorliegt. Die Neurographien sensibler Nerven müssen normal ausfallen.

Laboruntersuchungen und Liquordiagnostik

Laboranalytisch sollten entzündliche, infektiöse und metabolische Ursachen von Neuropathien ausgeschlossen werden; diese betreffen jedoch

Tabelle 1. Die wichtigsten Differentialdiagnosen der MMN.

	MMN	MADSAM	SMA	ALS	PPS
Befall des unteren Motoneurons (Paresemuster)	Asymmetrisch, fokal, multifokal	Asymmetrisch	Segmental, symmetrisch	Beginn asymmetrisch, Verlauf symmetrisch	Asymmetrisch, multifokal
Extremitätenbefall [1]	Obere > untere	Untere > obere	Variabel je nach Typ	Obere = untere	Obere = untere
Extremitätenbefall [2]	Distal > proximal	Distal > proximal	Variabel je nach Typ	Distal > proximal	Proximal = distal
Befall des oberen Motoneurons	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Sensible Störungen	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Bulbärer/Hirnnervenbefall	Selten	Selten	Nein	Ja	Selten
Motorische Neurographien	Nervenleitungsblöcke	Nervenleitungsblöcke, verlangsamte NLG	Normal (evtl. kleines MSP)	Normal (evtl. kleines MSP)	Normal (evtl. kleines MSP)
Sensible Neurographien	Normal	Verlangsamte NLG	Normal	Normal	Normal
Nadelmyographien (EMG)	Neurogener Umbau	Teilweise neurogener Schaden	Neurogener Umbau	Faszikulationen, Riesenpotentiale	Faszikulationen, Riesenpotentiale
Paraspinale Muskulatur (EMG)	Ausgespart	Unklar	Mitbefallen	Häufig mitbefallen	Evtl. mitbefallen
Motorisch evozierte Potentiale	Normal, evtl. Hinweis auf proximalen Nervenleitungsblock	Normal	Normal	Zentrales Leitungsdefizit	Normal
Anti-GM1-Antikörper	30–70% erhöht	Nein	Nein	<15% erhöht	Nein
Liquorprotein	Normal	Evtl. hoch	Normal	Normal	Normal oder leicht erhöht
Medikamentöse Therapie (1. Wahl)	IVIg	Steroide	Keine	Riluzol (nur geringer Effekt)	Keine

Abkürzungen: MMN = multifokale motorische Neuropathie, MADSAM = multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (Lewis-Sumner-Syndrom), SMA = spinale Muskelatrophie, ALS = amyotrophische Lateralsklerose, PPS = Postpoliomyelitis-Syndrom (tritt Jahre nach einer akuten Poliomyelitis auf), NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, MSP = Muskelsummenpotential.

Tabelle 2. Kriterien für die Diagnose einer MMN (nach Olney et al. [1]).

Schwäche ohne objektivierbare sensible Ausfälle im Gebiet von zwei oder mehr Nerven. Zu Beginn der Paresen schliesst die Anamnese oder der klinische Befund einer bilateral symmetrischen Schwäche eine MMN aus.

Elektrophysiologie

Nervenleitungsblock in zwei oder mehr motorischen Nerven ausserhalb von physiologischen Engstellen

Normale sensible Nervenleitgeschwindigkeit über demselben Segment mit Nachweis eines motorischen Nervenleitungsblocks

Normale sensible Neurographien in allen untersuchten Nerven (minimal geforderte Anzahl untersuchter Nerven: 3)

Keine Zeichen des Befalls des oberen Motoneurons (Spastik, Kloni, positives Babinski-Zeichen, Pseudobulbärparalyse)

meistens auch die sensiblen Nervenfasern. Der Nachweis von Anti-GM1-Antikörpern kann ein Hinweis auf die Diagnose sein, ist aber nicht obligat und je nach Methode nur in 30–70% der Fälle positiv. Die Liquoruntersuchung zeigt typischerweise einen Normalbefund.

Bildgebung

MRI-Studien des Plexus und des Vorderarms zeigten bei einzelnen Patienten erhöhte Signalintensitäten in T₂-Bildern oder eine Kontrastmittelaufnahme an Stellen mit elektrophysiologisch nachgewiesenen NLB. Möglicherweise kann das MRI in Zukunft mithelfen, den Nachweis von NLB in proximalen oder elektrophysiologisch nicht zugänglichen Nervensegmenten

zu erbringen. Muskel-MRI-Untersuchungen können einen multifokalen Befall von durch verschiedene periphere Nerven innervierten Muskeln belegen (siehe unser Patientenbeispiel) [2]. Mittels Ultraschall liessen sich bei MMN-Patienten verdickte Nervensegmente nachweisen.

Therapie

Die Wirksamkeit von IVIG zur Therapie der MMN wurde in vier randomisierten doppelblinden plazebokontrollierten Studien bei insgesamt 46 Patienten nachgewiesen [5–8]. Das IVIG hat in diesen Studien einen positiven Effekt auf die Muskelkraft gezeigt, weiter bestand ein nicht signifikanter positiver Trend bezüglich der Verbesserung der Behinderung [9]. Die Therapie mit IVIG gilt heute als Goldstandard. Die Initialdosis beträgt in der Regel 2 g/kg KG, appliziert über zwei bis fünf konsekutive Tage. Da der Effekt meist nur passager ist, sind intermittierende IVIG-Applikationen notwendig, wobei die Zeitintervalle dem individuellen Ansprechen angepasst werden und sehr variabel sein können. Ziel bei dieser sehr teuren Therapie ist, das längstmögliche Intervall und die tiefstmögliche Dosis bei bestmöglicher Wirkung zu finden. Die erneute IVIG-Applikation sollte vor der klinischen Verschlechterung erfolgen, dies ist in der Regel zwischen drei und acht Wochen der Fall [2].

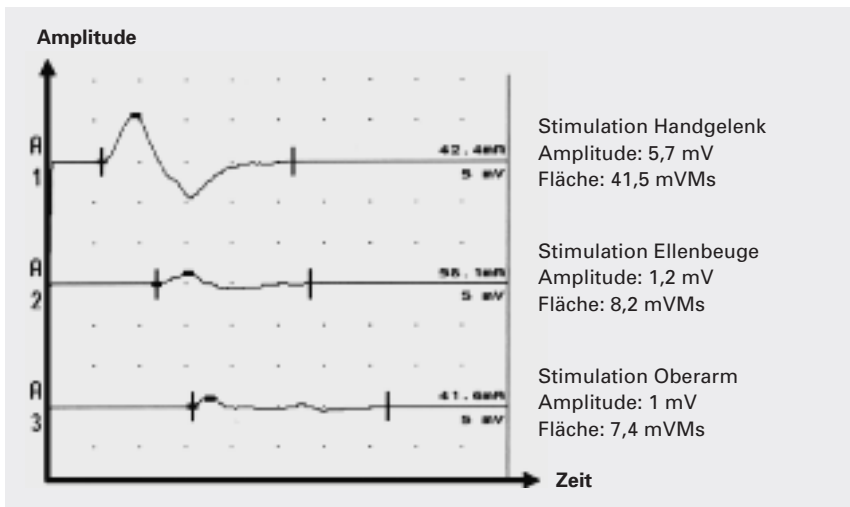


Abbildung 5
Medianusneurographie rechts, Stimulation am Handgelenk (A1), Ellenbeuge (A2) und Oberarm (A3). Nervenleitungsblock am Unterarm (zwischen A1 und A2) mit Abfall der Amplitude des motorischen Summenpotentials um 79% bzw. der Fläche um 80%.

In unserem Patientenkollektiv hat sich einen Monat nach den ersten IVIG-Infusionen bei 14 von 19 Patienten die Muskelkraft deutlich verbessert, bei drei Patienten trat danach noch eine weitere Besserung ein; bei einer Patientin lassen sich aktuell (nach drei Jahren) keine Paresen mehr erheben. Bei der Mehrheit der Patienten war die Erkrankung aber trotz fortgeführter Therapie nach zwei Jahren langsam progredient, und die Atrophien nahmen zu.

Das IVIG ist eine sichere Therapie und wird bei der MMN wie auch bei anderen Erkrankungen in der Regel gut toleriert. Leichte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, kutane Reaktionen, Pruritus, Hypotonie, Malaise sind meist vorübergehend und bessern sich spontan. Schwere Nebenwirkungen wie Nieren- oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Neutropenie, Anaphylaxie, venöse oder arterielle Thrombosen sind selten und häufig mit Komorbiditäten assoziiert [2].

Verschiedene therapeutische Möglichkeiten wurden vor allem vor dem Bekanntwerden der Wirksamkeit von IVIG untersucht, darunter Prednison, eine Plasmapherese, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Interferon 1 alpha und Rituximab. Prednison führte zu keiner Verbesserung; in einigen Fällen war sogar eine deutliche Verschlechterung zu beobachten. Fehlende Besserung und klinische Verschlechterung wird auch von der Plasmapherese berichtet [2]. Chlorambucil und Interferon 1 alpha und auch Rituximab zeigten keinen Effekt [2]. In einer kürzlich erschienenen Fallbeschreibung aus Basel wird von einem Patienten berichtet, der zunehmend weniger gut auf IVIG ansprach und mit Rituximab stabilisiert werden konnte [10]. Für Cyclophosphamid, in hohen Dosen appliziert, ist klinisch eine Verbesserung oder ein stabilisierender Ef-

fekt auf die Erkrankung dokumentiert. Cyclophosphamid wird aber vor allem wegen der Nebenwirkungen und der Toxizität des Medikamentes nicht als Referenztherapie anerkannt [11].

Diskussion

Anhand unseres Fallbeispiels lassen sich anschaulich die Probleme dieser seltenen Erkrankung diskutieren.

Die Latenz zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung ist generell lang, dies aufgrund des geringen Bekanntheitsgrades der MMN und der verschiedenartigen klinischen Präsentation, die zu Verwechslungen führen kann. Beim oben dargestellten Fallbeispiel betrug diese Latenz 16 Jahre, in unserem Patientenkollektiv im Mittel vier Jahre, allerdings mit grosser Varianz. Diverse unserer Patienten wurden bei Verdacht auf Kompressionsneuropathien (z.B. Supinatorkanalsyndrom mit Kompression des tiefen Astes des Nervus radialis, oder Karpaltunnelsyndrom) operiert, teilweise ohne vorgängige Durchführung einer korrekten neurophysiologischen Diagnostik.

Bei asymmetrischen Paresen ohne sensible Ausfälle und ohne Schmerzen sollte an die Möglichkeit einer Erkrankung des Motoneurons gedacht und die entsprechenden Abklärungen in die Wege geleitet werden. Der Neurologe muss aktiv motorische Nervenleitungsblöcke im ganzen Verlauf von befallenen, aber auch von nicht evident befallenen Nerven suchen. Die Bestimmung der Anti-GM1-Antikörper kann ein Hinweis für die Diagnose sein, sie sind aber weder sensitiv (bei der MMN nur in ungefähr 50% erhöht) noch spezifisch (nachweisbar bei verschiedenen neuronalen Schädigungen wie etwa radikulären Syndromen, ALS usw.).

In späteren Phasen der Erkrankung mit ausgebreiteten, zunehmend symmetrischen Paresen und fortgeschrittenen Atrophien kann die Diagnose schwierig und aufwendig sein; in dem von uns geschilderten Fall haben wir erst nach der Durchführung des Muskel-MRI die neurographischen Untersuchungen auf die weniger befallenen Nerven ausgedehnt, was schliesslich den Nachweis von Nervenleitungsblöcken ermöglichte.

Die gegebenenfalls aufwendige Abklärung zur Diagnosesicherung rechtfertigt sich einerseits, um den Patienten nicht eine potentiell wirksame Therapie vorzuenthalten, andererseits, um Patienten nicht den Gefahren und Kosten einer IVIG-Therapie auszusetzen, falls sie an einer Erkrankung leiden, die nicht auf IVIG anspricht.

Die Therapie mit IVIG bei der MMN kann die Krankheitsprogredienz nur in wenigen Fällen völlig verhindern. Dieser Verlauf weist darauf hin, dass IVIG den axonalen Untergang wahrscheinlich nicht ganz aufzuhalten vermag.

Eine schon bestehende Muskelatrophie verschlechtert die Ergebnisse einer IVIG-Therapie. Unklar ist, ob eine zu einem sehr frühen Zeitpunkt einsetzende Behandlung die Krankheit völlig stoppen kann.

Wie soll man therapeutisch mit Patienten verfahren, die nicht oder nicht mehr auf IVIG ansprechen? In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass eine höhere IVIG-Dosis eine bessere Wirksamkeit zeigt [12]. Ein erster Schritt kann demnach eine Verkürzung der Zyklusintervalle und eine Erhöhung der IVIG-Dosis sein. Die Nebenwirkungsrate bei der IVIG-Applikation ist zwar gering (siehe oben), aber dosisabhängig. Es gibt keine Konsensusempfehlungen, welchen Grad an Nebenwirkungen und welche Kosten man bei Fortschreiten der Erkrankung und fraglicher Wirkung in Kauf nehmen soll. Ein Abbruch der Therapie ist nicht einfach, da viele Patienten trotz ungenügender Wirkung die IVIG-Infusionen wünschen. Dies mag ein Placeboeffekt sein oder ein unspezifisch roborierendes Phänomen. In unserem Kollektiv berichteten alle acht Pa-

tienten mit dokumentierter Progredienz der Erkrankung über einen «stärkenden» Effekt nach der Applikation von IVIG.

Unserer Erfahrung nach kann die Plasmapherese in Kombination mit IVIG wirksam sein. Bei zwei Patienten mit einem Wirkungsverlust auf IVIG haben wir eine Plasmapherese in Kombination mit IVIG durchgeführt. Einer sprach danach wieder auf IVIG alleine an, der zweite benötigt dauerhaft die kombinierte Therapie. Ein dritter Patient sprach erst nach einem vorübergehenden Zyklus mit kombinierter Therapie auf die Monotherapie mit IVIG an.

Diese Darlegungen zeigen, dass effizientere Langzeittherapien gesucht werden müssen.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Andreas von Schult Hess, Facharzt für Allgemeinmedizin FMH, Andermatt, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- 1 Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV, Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2003;27:117–21.
- 2 Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve*. 2005;31:663–80.
- 3 Nagale SV, Bosch EP. Multifocal motor neuropathy with conduction block: current issues in diagnosis and treatment. *Semin Neurol*. 2003;23:325–34.
- 4 Ivanyi B, Nollet F, Redekop WK, et al. Late onset polio sequelae: disabilities and handicaps in a population-based cohort of the 1956 poliomyelitis outbreak in the Netherlands. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:687–90.
- 5 Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994;44:429–32.
- 6 Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000;55:1256–62.
- 7 Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001;124:145–53.
- 8 Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:248–52.
- 9 van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004429.
- 10 Ruegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. *Neurology*. 2004;63:2178–9.
- 11 Leger JM, Behin A. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:567–73.
- 12 Vucic S, Black KR, Chong PS, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 2004;63:1264–9.

Korrespondenz:

Dr. med. Andreas Baumann
Neurologische Klinik
und Poliklinik
Inselspital
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern
andreas.baumann@insel.ch