

Aus dem Friedrich-Baur-Institut
(Leitender Arzt: Prof. Dr. med. Dieter Pongratz)
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik
(Dirktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt)
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Therapie der multifokal-motorischen Neuropathie mit hochdosierten,
intravenösen Immunglobulingaben:
Vorhersagbarkeit des Ansprechens auf die Therapie und klinische
Entwicklung im Langzeitverlauf**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Nicola Strigl-Pill
aus Regensburg
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Mueller-Felber
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. E.M. Grasbon-Frodl
Prof. Dr. N. Müller
Prof. Dr. F. Heinen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Schoser

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2007

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Strigl-Pill N, König A, Schröder M, Beranek H, Schoser BG, Späth M, Pongratz D, Müller-Felber W. Prediction of response to IVIg treatment in patients with lower motor neurone disorders.

Eur J Neurol. 2006 Feb;13(2):135-40.

Für meinen Vater und meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
1. Einleitung:	8
1.1 Allgemeines zur motorischen Neuropathie:.....	8
1.2 Geschichte MMN:.....	8
1.3 Epidemiologie:.....	9
1.4 Klinisches Bild/ Verlauf:.....	9
1.5 Ätiologie:.....	10
1.6 Technische Zusatzdiagnostik:.....	11
1.6.1 Labordiagnostik:.....	11
1.6.2 Neurophysiologie:.....	12
1.6.3 Morphologie:.....	15
1.6.3.1 Kernspintomographie:.....	15
1.6.3.2 Pathologie der Biopsien sensibler Nerven von Patienten mit MMN:.....	15
1.6.3.3 Pathologie der Biopsien motorischer Nerven von Patienten mit motorischer Neuropathie und Motoneuronerkrankung:.....	15
1.6.3.4 Pathologie der Muskelbiopsien von Patienten mit motorischer Neuropathie und Motoneuronerkrankung:.....	16
1.7 Diagnosekriterien für MMN- Studien:.....	16
1.8 Differentialdiagnose:.....	18
1.8.1 CIDP:.....	18
1.8.2 LSS:.....	19
1.8.3 SMA:.....	20
1.8.4 ALS:.....	21
1.9 Therapie:.....	24
1.9.1 Cyclophosphamid:.....	24
1.9.2 Cyclosporin A:.....	24
1.9.3 Mycophenolat mofetil:.....	24
1.9.4 Intravenöse Immunglobuline:.....	24
1.10 Therapieerfolge im Langzeitverlauf:.....	27
2. Fragestellung:	31
3. Patienten und Methoden:	32
3.1 Patienten und Methoden 1. Studie:.....	32
3.1.1 Patienten 1. Studie:.....	32

3.1.2 Methoden 1. Studie:	32
3.1.3 Untersuchungsplan 1. Studie:.....	35
3.2 Patienten und Methoden 2. Studie:	35
3.2.1 Patienten 2. Studie:.....	35
3.2.2 Methoden 2. Studie:	35
3.2.3 Untersuchungsplan der 2. Studie:.....	37
4. Ergebnisse:	39
4.1 Ergebnisse 1. Studie:	39
4.1.1 Kollektivbeschreibung Studie 1:	39
4.1.2 Prognostische Indikatoren für das Ansprechen auf IVIg:	41
4.1.3 Punktesystem für die Responder und Nonresponder:	43
4.1.4 Verlauf:.....	44
4.2 Ergebnisse Studie 2:	45
4.2.1 Therapieregim (Dosis, Zyklusintervalle und Zusatzmedikation):.....	45
4.2.2 Nebenwirkungen von IVIg:.....	49
4.2.3 Klinische Daten:	50
4.2.4 Muskelbiopsie:	51
4.2.5 Veränderung bestimmter Parameter im Verlauf der Therapie:.....	52
1. Alltag:.....	52
2. Parese:	52
3.IgM- GM1-Antikörpertiter:.....	52
4.2.6 Veränderungen der Klinik, der Geschicklichkeit im Alltag, des Wohlbefindens und der Elektrophysiologie im Verlauf innerhalb der 4 Gruppen:.....	53
1. Klinik:.....	53
2. Alltag und Lebensqualität:	54
3. Laborchemie:.....	54
4.Elektrophysiologie:	55
5. SF 36 und soziale Aspekte:	56
5. Diskussion:	59
6. Zusammenfassung:	69
7. Literaturverzeichnis:	71
8. Anhang:	78
8.1 Abkürzungsverzeichnis:	78
8.2 Danksagung:.....	79

8.3 Lebenslauf:	80
8.4 Ehrenwörtliche Erklärung:	81

1. Einleitung:

1.1 Allgemeines zur motorischen Neuropathie:

Neuropathien können in hereditäre und erworbene Neuropathien eingeteilt werden. Hereditäre Neuropathien können sowohl rein sensibel oder motorisch als auch gemischt sein. Erworbene Neuropathien lassen sich ätiologisch in unterschiedliche Gruppen einteilen:

Erregerbedingt (z.B. Borreliose, Lepra, AIDS)

Autoimmunologisch (GBS, Miller-Fischer-Syndrom, MMN)

Metabolisch (z.B. bei Diabetes mellitus, Vitaminmangel, Leber-/Nieren-/Schilddrüsenstörungen)

Toxisch (z.B. zyklische Kohlenwasserstoffe, Ethanol, Chemotherapeutika, Schwermetalle, Methanol).

Paraneoplastisch

Als Schädigungsorte kommen das Axon (Axonopathie), das Neuron (Neuronopathie) oder die Myelinscheide (Demyelinisierung) in Frage. Strenggenommen zählen die Neuronopathien mit Untergang des Neurons nicht mehr zu den peripheren Neuropathien.

Klinisch zeigen sich symmetrisch oder asymmetrisch verteilte Paresen und/oder Sensibilitätsstörungen.

Differentialdiagnostisch kommen mehrere Möglichkeiten für den Ursprung einer Parese in Frage. Die Störung kann im Bereich des 1. oder 2. Motoneurons, im Verlauf eines peripheren Nervs, an der neuromuskulären Übertragungsstelle (motorische Endplatte) oder im Muskel selbst liegen. Zur Abklärung einer progredienten Parese müssen deshalb mehrere Differentialdiagnosen beachtet werden (z.B. amyotrophe Lateralsklerose, spinale Muskelatrophien, Myositiden, degenerative Myopathien, Myasthenia gravis, Polyneuropathie).

Die richtige diagnostische Zuordnung motorischer Neuropathien ist im Hinblick auf die unterschiedlichen, oft konträren Therapieoptionen von entscheidender Bedeutung [Leger u. Salachas, 2001].

1.2 Geschichte MMN:

Zwischen 1985 und 1986 wurden erstmals 4 Patienten beschrieben, die unter progredienten, asymmetrischen, v.a. distalen Paresen litten [Parry u. Clarke, 1988; Roth et al., 1986].

Elektrophysiologisch zeigte sich als Ursache eine rein motorische Neuropathie mit multifokaler, segmentaler Demyelinisierung. Diese fokale Demyelinisierung hatte

persistierende Leitungsblöcke, v.a. proximal, zur Folge. Laborchemisch fanden sich erhöhte Gangliosid-Antikörper (IgM-GM1) [Pestronk et al., 1988]. Diese Patienten besserten sich unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclophosphamid. Ursprünglich ordnete man diese Neuropathie der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) zu, beziehungsweise der degenerativen Motoneuronerkrankung. Im Unterschied zur CIDP wurde jedoch eine Verschlechterung unter der Gabe von Glukokortikosteroiden oder Plasmapherese beobachtet [Donaghy et al., 1994]. Aufgrund des Verteilungstyps mit asymmetrischen und multifokalen Paresen wurde diese rein motorische Neuropathie als „multifokal motorische Neuropathie“ (MMN) bezeichnet, wobei man von einer eigenen Krankheitsentität ausging. Klinisch und elektrophysiologisch beschrieb Lewis bereits 1982 eine ähnliche Neuropathie [Lewis et al., 1982], allerdings waren im Gegensatz zur MMN auch sensible Nerven von der Demyelinisierung und Blockbildung betroffen. Die Patienten sprachen auf die Behandlung mit Glukokortikosteroiden an. Diese Erkrankung wurde als asymmetrische Variante der CIDP aufgefasst und nach den Erstbeschreibern das Lewis-Sumner Syndrom (LSS) genannt. Inwiefern die MMN und das LSS zwei separate Krankheiten sind oder nur unterschiedliche Ausprägungen desselben klinischen Spektrums, wird immer noch diskutiert [Nobile-Orazio, 2001], wobei sich die therapeutischen Optionen erheblich unterscheiden (s.u.).

1.3 Epidemiologie:

Seit der Erstbeschreibung 1985 wurden mehr als 300 Patienten mit MMN in der Literatur beschrieben, die genaue Inzidenz und Prävalenz sind unbekannt, sie liegt schätzungsweise bei 1-2 / 100.000. Betroffen sind zu 80 % Männer, 80 % der Erkrankten sind zwischen 20-50 Jahre alt [Nobile-Orazio, 2001].

1.4 Klinisches Bild/ Verlauf:

Die MMN manifestiert sich mit chronisch (80%) oder schubweise (15 %) progredienten Paresen, v.a. der oberen Extremität, nahezu ohne Hirnnervenbeteiligung. In 2 % der Fälle kommt eine Hirnnervenbeteiligung mit Beteiligung der Atemmuskulatur vor. Hierzu findet sich in der Literatur der Case report eines Patienten [Boonyapisit u. Katirji, 2000]. Falls Hirnnerven oder Atemmuskulatur betroffen sind, fällt die Abgrenzung zur ALS noch schwerer.

Bei 5 % der Patienten wird über einen schubförmig-remittierenden Verlauf berichtet, Spontanremissionen kommen kaum vor [Nobile-Orazio, 2001].

Zu Beginn der Erkrankung fallen Paresen bei guter Trophik mit üblicherweise abgeschwächten Reflexen der betroffenen Extremität auf [Chaudhry, 1998]. Im Verlauf kommt es fast immer zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Atrophie der betroffenen Muskulatur.

Die meist distal lokalisierten Paresen betreffen hauptsächlich die obere Extremität. Betroffen sind vor allem die Nervi ulnares und Nervi mediani. Im Bereich der unteren Extremität steht die Peroneusparese ganz im Vordergrund. Subjektive Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des betroffenen Nerven kommen vor nahezu ohne klinisch-neurologisches oder elektrophysiologisches Korrelat [Le Forestier et al., 1997].

In der Literatur finden sich allerdings zwei Patienten mit asymmetrischen Paresen, unauffälliger sensibler Neurographie und auffälligen Medianus-SEP [Valls-Sole et al., 1995]. Da auch Crampi und Faszikulationen der betroffenen Muskulatur in bis zu 50 % der Erkrankten vorkommen [Roth et al., 1986] und eine messtechnisch nachvollziehbare sensible Beteiligung fehlt, ist die Abgrenzung zur spinalen Muskelatrophie (SMA) oder ALS schwierig.

Nur bei zwei Patienten wird über einen fatalen Verlauf berichtet; in den meisten Fällen können die Patienten, trotz der vorhandenen motorischen Defizite, nach einigen Jahren ihre erlernte Beschäftigung wieder aufnehmen [Taylor et al., 2000].

1.5 Ätiologie:

Aufgrund der Charakteristika (Vorhandensein von autoimmunologischen Antikörper (IgM-GM1), Kernspintomographie mit Kontrastmittelaufnahme, Ansprechen auf immunmodulatorische Therapie) wird die MMN den Immunoneuropathien zugeordnet [Biessels et al., 1997; Kornberg u. Pestronk, 1995]

Aus noch unbekanntem Gründen kommt es entweder aufgrund eines molekularen Mimikries, durch eine systemische Infektion oder durch einen anderen immunogenen Stimulus (z. B. Vakzination mit einem Lebendimpfstoff) zum Zusammenbruch der immunologischen Toleranz. Nach Wegfall der auslösenden Ursache für den Zusammenbruch der immunologischen Toleranz kommt es nicht notwendigerweise zum Ausheilen der Schädigung. Dies deutet darauf hin, daß sich ein sich selbständigender, autoimmuner Prozess anschließt [Gold et al., 2003].

Bezüglich eines infektiösen Triggers wird vor allem eine Campylobacter jejuni- Infektion diskutiert, da in der Literatur vereinzelt Fälle von Patienten mit MMN und entsprechend erhöhten Antikörpertitern gegen Campylobacter jejuni beschrieben worden sind. Bei einem

Patienten kam es direkt im Anschluß an eine Campylobacter-Enteritis zu einer akuten Form der MMN, der sogenannten AMAN (acute motor acquired axonopathy) [Corcia et al., 1999]. AMAN wird v.a. während Sommerepidemien im Norden Chinas beobachtet und als eine Sonderform der CIDP betrachtet [Ho et al., 1995]. 1999 fand Prendergast eine Kreuzreaktion zwischen GM1-Antikörpern (hergestellt aus GM1-Antikörpern von Patienten mit MMN) mit Lipopolysacchariden von Campylobacter jejuni in unterschiedlichem Ausmaß [Prendergast et al., 1999]. Eine Studie mit 20 Patienten mit MMN ergab allerdings nur bei einem Patienten einen erhöhten Antikörpertiter gegen Campylobacter jejuni [Terenghi et al., 2002], so dass die MMN und AMAN zwei verschiedene Krankheitsentitäten zu sein scheinen, auch wenn eine gewisse Übereinstimmung der GM1-Antikörper zu finden ist.

1.6 Technische Zusatzdiagnostik:

1.6.1 Labordiagnostik:

Kreatinkinase (CK):

Eine Erhöhung des muskelspezifischen Isoenzym findet sich bei bis zu zwei Drittel der Patienten [Chaudhry et al., 1993].

IgM-GM1-Antikörper:

Bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer MMN finden sich in 22-84% [Kinsella et al., 1994] der Fälle erhöhte IGM-GM1-Antikörper. Die Antikörper richten sich gegen ein Glykolipid, welches im Bereich der Ranvier'schen Schnürringe und der motorischen Endplatte lokalisiert ist. Im Tiermodell kann mit gereinigten IgM-GM1-Antikörper keine MMN ausgelöst werden, allerdings mit Seren von Patienten mit MMN, so dass eine andere serologische, noch nicht identifizierte Substanz eine tragenden Rolle zu spielen scheint [Taylor et al., 1996]. Ähnliches kann auch von Uncini und Mitarbeitern 1993 und Parry 1999 gezeigt werden. Lediglich Seren von MMN- Patienten mit erhöhten IgM-GM1-Antikörpern können im Maus-Modell eine Demyelinisierung motorischer Nerven hervorrufen. Die Seren von ALS -Patienten mit erhöhten IgM-GM1-Antikörpern führen nicht zu einer derartigen Reaktion [Uncini et al., 1993; Parry, 1994].

Kürzlich wurde das Verhältnis der leichten Ketten der IgM-GM1-Antikörper untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung des Antikörpertiters bei der MMN in den meisten Fällen mit einer Erhöhung des Leichtkettenverhältnisses (λ/κ) einhergeht, während bei der klassischen ALS das Leichtkettenverhältnis bei erhöhtem Antikörper normal ist [Niebroj-Dobosz et al., 2004].

Mittels eines neu entwickelten ELISAs (kovalente Verbindung von GM1-Gangliosid an sekundäre Amino-Gruppen des ELISA-Trägers) werden hohe IgM-GM1-Antikörpertiter mit einer Sensitivität von mehr als 85 % bei Patienten mit MMN erkannt. Mit diesem Test zeigten nur Patienten mit chronischen, motorischen Neuropathien ohne Leitungsblock oder akuten Immunneuropathien in China ähnlich hohe IgM-GM1-Antikörpertiter [Pestronk u. Choksi, 1997]. Carpo et al. fanden in einer Studie unter Verwendung des Covalink-ELISAs eine Sensitivität von 35% für Patienten mit MMN, die Spezifität lag bei 84%. [Carpo et al., 1999].
Liquorbefund:

Ein Drittel der Patienten zeigt eine Erhöhung des Liquoreiweißes von 80-100 mg/dl. Die übrigen Liquorbefunde (Zellzahl, oligoklonale Banden, autochthone Antikörperproduktion) sind unauffällig, was eine Unterscheidung zur CIDP ermöglicht [Nobile-Orazio, 2001].

1.6.2 Neurophysiologie

Elektroneurographisch findet sich häufig ein persistierender, inkompletter Leitungsblock als Zeichen der segmentalen Denervierung in verschiedenen Nerven, aber auch andere Merkmale einer Demyelinisierung (Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit, Verlängerung der distal motorischen Latenz, zeitliche Dispersion) [Chaudhry et al., 1994] und je nach Krankheitsdauer auch Zeichen der axonalen Schädigung [Berg-Vos et al., 2000]. Im Rahmen einer Studie konnte mit Hilfe der Threshold-tracking Technik gezeigt werden, dass neben der fokalen Demyelinisierung eine signifikante Änderungen der axonalen Erregbarkeit zur schlechten Weiterleitung beiträgt. Außerdem ist auch die axo-gliale Wechselwirkung gestört [Kaji 2003].

Als Leitungsblock wird üblicherweise eine Amplitudenreduktion oder Reduktion der Fläche unter der Kurve proximal im Vergleich zu distal von mehr als 50 % des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) außerhalb der anatomischen Engstellen im Verlauf eines Nerven angesehen. Rhee et al. konnten mittels Computersimulation zeigen, daß eine Amplitudenreduktion von mehr als 50 % nicht mehr allein durch Interphasen- Auslöschung oder Artefakte verursacht werden kann [Rhee et al., 1990]. In der Literatur wird diskutiert, ob dieses Kriterium zu strikt ist, da sich z.B. die distale Amplitude des MSAP im Verlauf verändern kann bzw. der Leitungsblock ebenfalls eine veränderlich Größe darstellt, welcher sich z.B. von einem leichtgradigen in einen schwergradigen Leitungsblock umwandeln kann [Cappellari et al., 1997].

Meßwerte, die das Vorhandensein eines partiellen Leitungsblockes nahe legen, sind die Veränderung der Dauer des motorischen Summenaktionspotentials proximal zu distal von weniger als 15 % und die Reduktion der proximalen zur distalen Amplitude von mehr als 20

% . Diese Diagnosekriterien für einen Leitungsblock wurden durch die AAN (American Academy of Neurology) 1991 für die CIDP aufgestellt.

Lange et al. untersuchten 169 Patienten mit einem Syndrom des 2. Motoneurons. Sie verwendeten ebenfalls sehr strenge Kriterien für einen Leitungsblock. Wenn die Reduktion der Amplitude und der Fläche des negativen Peaks proximal zu distal mehr als 50 % betrug, und die Dauer des MSAP weniger als 30 % vermindert war, lag ein Leitungsblock ohne zeitliche Dispersion vor [Lange et al., 1992].

Van den Berg et al. verwendeten in der Fallstudie eines Patienten Kriterien für einen Leitungsblock, die in deren folgenden Studien herangezogen wurden. Die Reduktion der proximalen Amplitude und der Fläche des negativen MSAP von mehr als 50% wurden als Leitungsblock definiert [Van den Berg et al., 1995a].

Cappellari et al. schlugen 1997 (s.o.) vor, die Definition eines Leitungsblocks mit dem klinischen Befund eines Patienten eng zu verbinden. Wenn man mit einem Patienten zu tun hätte, der an einem asymmetrischen Syndrom des 2. Motoneurons leide, sollte eine Reduktion der proximalen Amplitude des MSAP von mehr als 15% im N. medianus und von mehr als 20 % im Nervus ulnaris als verdächtig für einen Leitungsblock angesehen werden. Die zeitliche Dispersion gilt dabei als ausschlaggebend für die Veränderungen des MSAP der Nerven der unteren Extremität.

1997 untersuchten Katz et al. 16 Patienten mit klinisch definierter MMN. Nur 5 hatten einen Leitungsblock. Als Leitungsblock wurde eine Reduktion der Amplitude des MSAP und der Fläche unter der Kurve um mehr als 50% in einem standardisierten Abschnitt.[Katz et al., 1997] definiert.

In einer Studie, welche sich mit der Vorhersagbarkeit eines positiven Effekt der IVIg-Therapie befasste, stellte van den Berg zusätzliche elektrophysiologische Kriterien für das Vorhandensein eines Leitungsblocks auf. Demnach lag ein definitiver Leitungsblock vor, wenn die Fläche des proximalen MSAP um mehr als 50% in einem langen Nervensegment reduziert war, oder wenn eine proximale Amplitudenreduktion von mehr als 30% über 2,5 cm vorlag. Als wahrscheinlicher Leitungsblock wurde eine proximale Amplitudenreduktion um mehr als 30% eines Nervs der oberen Extremität bezeichnet. In diese Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, die andere Zeichen einer Demyelinisierung als einen Leitungsblock zeigten (Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit um mehr als 75 % des unteren Normwertes, Verlängerung der distalen Latenzen, Auffälligkeiten in der Messung der F-Wellen). Von 37 Patienten erfüllten 4 die letztgenannten Kriterien [Berg-Vos et al., 2000].

Im Rahmen des 79. ENMC (European Neuro Muscular Centre) International Workshops zur MMN im April 2000 [Hughes, 2001] wurden Kriterien für das Vorhandensein eines Leitungsblocks definiert, wobei für den Nervus tibialis teilweise andere Grenzwerte gelten als für die anderen Nerven (Werte für den Nervus tibialis sind im folgenden Absatz in Klammern gesetzt).

Ein sicherer Leitungsblock liegt vor, wenn die Reduktion der Fläche unter der Kurve der motorischen Amplitude proximal zu distal gleich oder mehr als 50 % (60 %) und die Verlängerung der motorischen Potentialdauer proximal zu distal weniger als 30 % (30%) beträgt. Für einen wahrscheinlichen Leitungsblock werden Werte von gleich oder mehr als 50 % (60%) und mehr als 30% (30%) gefordert. Von einem möglichen Leitungsblock kann man ausgehen, wenn die Reduktion der Fläche unter der Kurve der motorischen Amplitude proximal zu distal gleich oder mehr als 30 % (50 %) beträgt. Für die Verlängerung der Potentialdauer werden keine bestimmten Werte gefordert.

Die American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) hat 2003 feste Kriterien für die Diagnose einer MMN und im Besonderen für einen echten bzw. wahrscheinlichen Leitungsblock aufgestellt:

Ein definitiver Leitungsblock liegt bei einer Amplitudenreduktion von mehr als 50 % an den Nerven der oberen bzw. mehr als 60 % der unteren Extremität oder eine Reduktion der Fläche unter der Kurve von mehr als 40 % an den Nerven der oberen bzw. mehr als 50 % der unteren Extremität vor. Dabei gilt die Voraussetzung, dass die zeitliche Dispersion 30 % nicht überschreitet.

Ein wahrscheinlicher Leitungsblock liegt bei minimaler zeitlicher Dispersion bei einer Amplitudenreduktion von 40-49% bzw. von 50-59% oder bei einer Reduktion der Fläche unter der Kurve von 30-39% bzw. von 40-49% vor. Falls eine zeitliche Dispersion von mäßiger Dauer vorliegt (31-60%), kann die Diagnose eines wahrscheinlichen Leitungsblocks gestellt werden, wenn die Amplitudenreduktion mehr als 50 bzw. 60 % übersteigt oder die Reduktion der Fläche unter der Kurve mehr als 40 bzw. 50 % beträgt [Olney et al., 2003].

Der diagnostische Stellenwert des Vorhandenseins eines Leitungsblockes wurde in der Literatur unterschiedlich diskutiert [Berg-Vos et al., 2002; Ellis et al., 1999]. Im Hinblick auf die Gefahr, therapierbare Patienten mit einem Lower-motor-Syndrom zu übersehen, sahen manche Autoren andere diagnostische Kriterien zur Klärung der Therapieoptionen als sinnvoller an [Katz et al., 1997]. Dies wurde v.a. auch dadurch bestärkt, dass Patienten mit einer rein axonalen motorischen, klinisch mit der MMN identischen Neuropathie auf Immunglobuline ansprachen [Katz et al., 2002]. 6 Patienten mit dem klinischen Bild einer

MMN zeigten elektrophysiologisch die Charakteristika einer axonalen motorischen Neuropathie (multifocal acquired motor axonopathy = MAMA), alle zeigten eine niedrigtitrige Erhöhung einzelner Gangliosid-Antikörper: GD1a, GM1, Asialo-GM1, Gd1b, Gq1b. 5 sprachen auf IVIg an (der 6. zeigte allergische Reaktionen auf das Präparat) [Fischer et al., 2004].

Über Auffälligkeiten der Elektromyographie und deren Stellenwert ist in der Literatur bisher wenig beschrieben.

1.6.3 Morphologie:

1.6.3.1 Kernspintomographie:

Die Kernspintomographie des Plexus brachialis zeigte Verdickungen und erhöhte Signalintensitäten in der T2-Wichtung [Van Es et al., 1997]. Diese Veränderungen waren bei der CIDP symmetrisch, bei der MMN asymmetrisch vorhanden. Sie fanden sich auch bei anderen Formen der demyelinisierenden Neuropathie, zum Beispiel bei Polyneuropathien bei monoklonaler Gammopathie [Eurelings et al., 2001]. Patienten mit ALS oder axonalen Neuropathien zeigten normale Befunde.

Die Kernspintomographie des Nervus medianus zeigte auch peripher Schwellungen der betroffenen Nerven und in der T1-Wichtung nach Gadoliniumgabe ein Kontrastmittelenhancement im Bereich des Leitungsblocks [Kaji et al., 1993].

1.6.3.2 Pathologie der Biopsien sensibler Nerven von Patienten mit MMN:

Die Biopsien sensibler Nerven von 11 Patienten mit MMN zeigten in milder Ausprägung eine erhöhte Anzahl dünn-myelinisierter, groß-kalibriger Fasern. Elektronenmikroskopisch kamen dort zusätzlich kleine Zwiebschalenformationen zur Darstellung. Aktive Demyelinisierung waren bei 3 Nerven zu sehen. Subperineurale Ödeme und Entzündungszeichen fehlten [Corse et al., 1996].

1.6.3.3 Pathologie der Biopsien motorischer Nerven von Patienten mit motorischer Neuropathie und Motoneuronerkrankung:

Corbo et al. untersuchten einen Teil des Nervus obturatorius (Musculus gracilis) von 15 Patienten, davon hatten 6 eine motorische Neuropathie und 9 eine Motoneuronerkrankung. Beide Patientengruppen zeigten eine Verringerung myelinisierter Fasern. Bei Patienten mit motorischer Neuropathie zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl von Bereichen, in denen die Regeneration dünn-myelinisierter Fasern zu sehen war. Außerdem waren bei 3 dieser Patienten als Hinweis für eine Demyelinisierung dünn-myelinisierte Axone und kleine Zwiebschalenformationen zu erkennen. Der sensible Anteil des Nervus obturatorius war bei

beiden Patientengruppen unauffällig, Zeichen für eine Entzündung fanden sich nicht [Corbo et al., 1997].

Eine andere Studie untersuchte Biopsate gemischter Nerven. Die Gewebeproben wurden direkt aus dem Bereich mit dem Leitungsblock entnommen. Es zeigten sich einzelne, lokale Regionen mit Faseruntergang, einzelne Regeneratknötchen der dünnen Fasern und vereinzelt Faserdegeneration ohne Zwiebelschalenformationen oder segmentaler Demyelinisierung. Diese Veränderungen fanden sich nur in den motorischen Fasern des gemischten Nerven [Taylor et al., 2004].

1.6.3.4 Pathologie der Muskelbiopsien von Patienten mit motorischer Neuropathie und Motoneuronenerkrankung:

Biopsiert wurde mit dem Nervus obturatorius in obengenannter Studie auch der Musculus gracilis. Dieser zeigte sogenannte „small angulated fibers“ als Hinweis auf eine frische Denervierung. In der Standard-ATPase zeigte sich eine mild bis mäßig ausgeprägte Fasertypengruppierung sowie in diffuser Anordnung sogenannte „Target fibers“ als Hinweis auf Reinnervationsvorgänge. In dieser Untersuchung wurde kein morphologischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen.

1.7 Diagnosekriterien für MMN- Studien:

Im Rahmen des 79. ENMC International Workshops zur MMN im April 2000 wurden Einschluß- und Ausschlußkriterien für randomisierte Studien über die MMN festgelegt [Hughes, 2001]:

Einschlusskriterien:

Die Paresen sollen asymmetrisch verschiedene Extremitäten betreffen oder die muskuläre Schwäche an einer Extremität soll im Versorgungsgebiet zweier verschiedener peripherer Nerven liegen.

Schwerpunktmäßig soll die obere Extremität involviert sein.

Die Schwäche soll in wenigstens einem Muskel gemäß der MRC-Skala 4 oder weniger sein.

Die Erkrankungsdauer soll mindestens 4 Monate betragen.

Der elektrophysiologische Nachweis eines sicheren Leitungsblocks (Definition s.o.) oder eines wahrscheinlichen Leitungsblocks auf einer Seite der oberen Extremität.

Ausschlusskriterien:

Klinisch:

Zeichen für eine Affektion des ersten Motoneurons oder der (kaudalen) Hirnnerven.

Vorhandensein eines sensiblen Defizits oder assoziierter Erkrankungen, die eine Neuropathie verursachen könnten.

Laborchemisch:

Erhöhung des Liquoreiweisses auf mehr als 100 mg/dl

Elektrophysiologisch:

Reduktion des sensiblen Summenaktionspotentials um mehr als 80 % des unteren Normwertes.

Die American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) hat außer festen Kriterien für einen echten bzw. wahrscheinlichen Leitungsblock auch Kriterien für die Diagnose einer MMN [Olney et al., 2003] festgelegt:

Kriterien für eine definitive MMN:

Schwäche ohne objektive Sensibilitätsstörung im Einzugsgebiet zweier oder mehr Nerven.

Diffuse, symmetrische Schwäche im frühen Krankheitsstadium schließt eine MMN aus.

Vorhandensein eines definitiven Leitungsblocks in zwei oder mehr Nerven außerhalb anatomischer Engstellen.

Unauffällige sensible Nervenleitgeschwindigkeit im Bereich der Nerven mit Leitungsblock.

Unauffällige sensible Nervenleitgeschwindigkeiten in mindestens drei Nerven.

Keine Affektion des 1. Motoneurons (Spastik, positiver Babinski, Pseudobulbärparalyse, Klonus).

Kriterien für eine wahrscheinliche MMN:

Schwäche ohne objektive Sensibilitätsstörung im Einzugsgebiet zweier oder mehr Nerven.

Diffuse, symmetrische Schwäche im frühen Krankheitsstadium schließt eine MMN aus.

Das Vorhandensein entweder eines wahrscheinlichen Leitungsblocks in zwei oder mehr Nerven oder eines definitiven Leitungsblocks in einem Nerven und eines wahrscheinlichen Leitungsblocks in einem anderen motorischen Segment.

Unauffällige sensible Nervenleitgeschwindigkeit im Bereich der Nerven mit Leitungsblock.

Unauffällige sensible Nervenleitgeschwindigkeiten in mindestens drei Nerven.

Keine Affektion des 1. Motoneurons (Spastik, positiver Babinski, Pseudobulbärparalyse, Klonus).

Berg-Vos schlug folgende diagnostische Kriterien für das Vorhandensein einer MMN vor:

I. Klinische Kriterien:

1. Langsam progrediente Schwäche der Extremitäten
2. Asymmetrische Schwäche

3. Weniger als 7 betroffene Extremitätenbereiche; Extremitätenbereiche sind als Ober-/Unterarm und Ober-/Unterschenkel beidseits definiert.
4. Erlöschene oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe der betroffenen Extremität
5. Auffälligkeiten mit Schwerpunkt im Bereich der oberen Extremität
6. Keine objektivierbaren Sensibilitätsstörungen außer dem Vibrationsempfinden
7. Keine bulbären Auffälligkeiten
8. Keine Zeichen für das Betroffensein des ersten Motoneurons
9. Keine anderen Neuropathien
10. Keine Myopathie

II. Laborchemische und radiologische Kriterien:

1. Liquoreiweiss nicht über 100 mg/dl erhöht
2. Erhöhte IgM-GM1-Antikörpertiter
3. Erhöhte Signalintensitäten der Kernspintomographie des Armplexus in der T2-Wichtung

III. Elektrophysiologische Kriterien (s.o.):

1. Definitiver Leitungsblock
2. Wahrscheinlicher Leitungsblock
3. Demyelinisierungszeichen
4. Normale sensible Nervenleitgeschwindigkeitsmessung in Nerven mit Leitungsblock

Dabei wurde für eine definitive MMN das Vorhandensein der Kriterien I. 1-10 und II. 1 und III. 1+4, für eine wahrscheinliche MMN I. 1-3, 6-11- und II. 1 und III. 2+4 und für eine mögliche MMN I.1, 6-10 und II. 2 oder 3 oder III. 3+4 gefordert [Berg-Vos et al., 2000].

1.8 Differentialdiagnose:

Als wichtigste Differentialdiagnosen sind die chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie, das Lewis-Sumner-Syndrom, die spinale Muskelatrophie und die amyotrophe Lateralsklerose anzusehen.

1.8.1 CIDP:

Bisher existieren keine allgemeingültigen diagnostischen Kriterien für die CIDP. In Ermangelung besserer Voraussetzungen für eine Immuntherapie wird die Demyelinisierung als Hauptkriterium für solch eine Therapie bei Neuropathien herangezogen [Latov, 2002]. Die CIDP wird in verschiedene Formen unterteilt. 1. in eine idiopathische Form, 2. in eine CIDP mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) (z.B. beim osteosklerotischem Myelom, bei IgM-Gammopathien). Als Pathogenese der 2. Form wird eine Kreuzreaktion von

monoklonalen Immunglobulinen mit Glykoproteinen und -lipiden peripherer Nerven angenommen.

Meistens ist sowohl die Motorik als auch die Sensibilität symmetrisch betroffen, sehr selten sind auch rein motorische oder sensible Formen sowie hauptsächliches Betroffensein der Hirnnerven beschrieben [Latov, 2002]. Die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt oder erloschen.

In der Elektroneurographie fallen inhomogen verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeiten und verminderte Summenpotentiale, Leitungsblöcke (13,3 % aller CIDP-Patienten) oder abnorme Dispersion (11,7% aller CIDP-Patienten) der motorischen Nerven, verlängerte distale Latenzen, Verzögerungen oder Fehlen der F-Wellen auf. 2003 wurde von der Neuropathy Association Richtlinien für die klinische Diagnose und Behandlung einer CIDP festgelegt [Berger et al., 2003]

Die American Academy of Neurology (1991) stellte elektrophysiologische Kriterien für eine Demyelinisierung auf. Hier wird eine Verlangsamung der NLG von weniger als 80 % des unteren Normwertes gefordert, falls die Amplitude des Muskelsummenaktionspotential größer als 80 % des unteren Normwertes ist, und eine Verlangsamung von weniger als 70 %, wenn die Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials weniger als 80 % beträgt. Alle in der Folgezeit aufgestellten diagnostischen Kriterien für eine CIDP (für wissenschaftliche Zwecke) richten sich nach den von der AAN aufgestellten Kriterien und unterscheiden sich lediglich in der Anzahl der Nerven, welche betroffen sein sollen.

Der Liquorbefund zeigt in 90 % ein charakteristisches Bild mit einer deutlichen Eiweißerhöhung bei normaler Zellzahl (zytoalbuminäre Dissoziation). Die Nervenbiopsie zeigt eine (segmentale) Demyelinisierung und Remyelinisierung, dünne Myelinscheiden in Beziehung zum Axondurchmesser und Zwiebelschalenformationen [Vital et al., 2000]. Bei der idiopathischen Form sind Glukokortikoide die Therapie der ersten Wahl, bei der CIDP mit MGUS IVIg oder Plasmapherese.

1.8.2 LSS

Das Lewis-Sumner-Syndrom (LSS) ist in vieler Hinsicht der MMN sehr ähnlich. Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal sowohl klinisch als auch elektrophysiologisch ist ein Betroffensein der sensiblen Nerven. Elektrophysiologisch findet man multifokale Blöcke der sensiblen und motorischen Nerven (multifokal demyelinisierende CIDP) und weitere Zeichen der Demyelinisierung. Außerdem findet man beim LSS keine IgM-GM1-Antikörper. Im Gegensatz zu Patienten mit MMN sprechen manche Patienten mit LSS auf eine Glukokortikosteroidtherapie an. Auch hier zeigt sich eine Erhöhung des Liquoreiweißes, aber

üblicherweise nicht über 100 mg/dl. Im Gegensatz zur MMN ist die untere Extremität häufig betroffen. Bei 31% der Patienten mit LSS wurde eine Hirnnervenbeteiligung im Rahmen eines Rückfalls beschrieben. Insgesamt kann das LSS als eine eigenständige Entität zwischen CIDP und MMN gesehen werden [Verschuere et al., 2005].

1.8.3 SMA

Die spinalen Muskelatrophien sind klinisch durch eine Muskelschwäche und –atrophie bei Degeneration von α -Motoneuronen gekennzeichnet.

Als grosse Gruppen werden unterschieden:

- proximal symmetrische spinale Muskelatrophie
- distale spinale Muskelatrophie
- asymmetrische spinale Muskelatrophie

Die proximale spinale Muskelatrophie wird meist autosomal rezessiv vererbt. Der Gendefekt betrifft das SMN1-Gen auf Chromosom 5q13. Daneben gibt es einen autosomal dominanten Erbgang. Der entsprechende genetische Defekt ist unbekannt. Klinisch zeigt diese Form häufig eine rasche Progredienz. [Lefebvre et al., 1995].

Bei der autosomal rezessiven spinalen Muskelatrophie werden grob 4 Untertypen unterschieden, die nach Erkrankungsbeginn und Schwere der Erkrankung gestaffelt werden (Typ I: infantiler Beginn, Sitzen wird nicht erlernt, Tod vor dem 3. Lebensjahr; Typ II: Sitzen wird erlernt, kein Stehen oder Gehen, deutlich längeres Überleben; Typ III: Beginn zwischen 18 Monaten und 18 Jahren, Gehfähigkeit wird zumindest zeitweise erlangt, Langzeitüberleben ist möglich; Typ IV: Beginn nach dem 18. Lebensjahr, in der Regel normale Lebenserwartung).

Die Typen I-III spielen für die Differentialdiagnose einer MMN keine Rolle.

10% aller SMA-Formen manifestiert sich mit distalen Paresen meist im Erwachsenenalter, für die der Gendefekt bisher nicht bekannt ist. Diese Formen spielen in der Differentialdiagnose der MMN eine erhebliche Rolle.

Im Einzelnen handelt es sich um

- scapulo-humerale SMA (Vulpian-Bernardt) mit asymmetrischen, langsam progredienten Paresen im Schultergürtel- und Oberarmbereich, Beginn jenseits des 45. Lebensjahres und die
 - scapulo-peroneale SMA (Brossard-Kaesler)
- zu sehen.

Differentialdiagnostisch bedeutsam sind die letztgenannten und sporadischen SMA mit distalen Paresen:

- progressive Muskelatrophie Duchenne- Aran

Beginn zwischen dem 30.-50. Lebensjahr mit distalen, oft asymmetrischen Paresen und Atrophien und Faszikulationen. Krankheitsdauer 5-15 Jahre; unter Umständen Unterform der ALS.

- monomelische Amyotrophie Hirayama

Hauptsächlich sind Männer zwischen 20 und 30 Jahren betroffen, vorwiegend in Indien und Japan mit distalen, asymmetrischen oder einseitigen Atrophien, wobei die Erkrankung nach mehreren Monaten bis 2 Jahren zum Stillstand kommt [Berg-Vos et al., 2003].

1.8.4 ALS

Die amyotrophe Lateralsklerose wird als kombinierte Degeneration des 1. und 2. Motoneurons [Munsat et al. 1988] definiert. Dabei machen die sporadischen Formen ca. 95 % aus. An dieser erkranken jährlich 2-8 von 100.000 Menschen [Breland et al., 1967]. Die restlichen (ca. 5 %) fallen an die autosomal dominanten Formen mit variabler Penetranz und an die autosomal rezessiven (juvenile Form).

Einteilungskriterien:

Gemäß der World Federation of Neurology wird die ALS, nach Ausschluß symptomatischer Ursachen, in 3 Gruppen eingeteilt (El Escorial Kriterien):

1. eindeutige ALS: Schädigungszeichen der oberen und unteren motorischen Neurone in 3 von 6 Regionen (bulbärer Versorgungsbereich, obere Extremität inklusive Schulter beidseits, Stamm, untere Extremität inklusive Hüfte beidseits).
2. Wahrscheinliche ALS: Schädigungszeichen der oberen und unteren motorischen Neurone in 2 von 6 Regionen oder Schädigungszeichen der oberen Motoneurone rostral der Schädigung der unteren Motoneurone.
3. Mögliche ALS: Schädigungszeichen der oberen und unteren motorischen Neurone in 1 von 6 Regionen oder Schädigungszeichen der oberen Motoneurone in zwei Regionen.
4. Verdacht auf ALS: untere Motoneuronschädigung in zwei oder drei somatischen Regionen von 6.

Klinischer Verlauf und klinisches Erscheinungsbild:

Der Beginn liegt um das 60. Lebensjahr (20-80 Jahre) mit distal betonter Muskelschwäche und –atrophie besonders der Handmuskulatur und der Fußheber

Beteiligung der caudalen Hirnnerven (progressive Bulbärparalyse)

Faszikulationen

Hyperreflexie

Spastik

Crampi

ohne sensible oder cerebelläre Symptome [Westarp et al., 1995], Augenmuskeln, Harnblasen- und Analsphinkter sind ebenfalls ausgespart (vermutlich aufgrund der polysynaptischen Verschaltung der entsprechenden kortikalmotorischen Bahnen) [Iwatsubo et. al 1990]. Psychopathologische Auffälligkeiten wie emotionale Labilität (pathologisches Lachen, Weinen) und Frontalhirnfunktionsstörungen kommen vor.

Primärmanifestationen:

zu 2/3 der Patienten zeigen zum Diagnosezeitpunkt Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons. Die übrigen Patienten zeigen folgende Erstmanifestationen:

-16 % bulbär: (Pseudo-)Bulbärparalyse

-17% nur zweites Motoneuron: progressive spinale Muskelatrophie (davon 40-50 % obere Extremitäten (v.a. distal) und 20-30 % untere Extremitäten) [Holloway u. Mitchell 1986].

-2 % nur erstes Motoneuron: spastisch-pseudobulbäre Primäre Lateralsklerose

-Rumpfmuskeln oder Extremitäten einer Körperseite („hemiplegische“, Mills-Variante)

Im Verlauf generalisieren die (Pseudo-)Bulbärparalyse, die progressive spinale Muskelatrophie und die spastisch-pseudobulbäre Primäre Lateralsklerose zur „klassischen“ ALS [Pongratz, 1992], wobei die Patienten, welche von Beginn an eine Bulbärparalyse hatten, die schlechteste Prognose haben. 5 Jahre nach Diagnosestellung leben noch 13-25% der Patienten. Das mediane Überleben beträgt 3 Jahre.

Bestätigung der Diagnose durch den Nachweis:

- einer axonalen Schädigung mit ausgedehnten Denervierungszeichen im EMG in spinal und bulbär versorgten Muskeln

- verlängerter zentraler Leitungszeiten nach kortikaler Magnetstimulation

- von generalisierten Faszikulationen mittels Myosonographie

Tabelle 1:
Übersicht über die wichtigsten Differentialdiagnosen zur MMN

	CIDP	MMN	ALS
Erkrankungsalter	jedes	20.-50. Lebensjahr	60. Lebensjahr
Prävalenz	1-7,7/100.000	1-2/100.000	2-8/100000
Geschlechtsspezifische Verteilung	Männer=Frauen	80% Männer 20% Frauen	62% Männer 38% Frauen
Verlauf	2/3 progredient >8 Wochen 1/3 schubförmig progredient	80 % chron. progredient 15% schubförmig progredient 5 % schubförmig remittierend	Chronisch- progredient
Prognose	Heilung oder Rückbildung auf leichtes Defektstadium. Selten letal	So gut wie keine letalen Verläufe.	Letal. Medianes Überleben: 3 Jahre
Pareselokalisation	Proximal betont, symmetrisch	häufig distal betont, asymmetrisch	(Kombination) spastischer und atrophischer Paresen
Muskeleigenreflexe	fehlend	Normal, abgeschwächt, fehlend	gesteigert, normal oder fehlend
Trophik	gut	Je nach Krankheitsstadium	bei Läsion des I. Motoneurons unauffällig, bei Läsion des II. Motoneurons atroph
Liquor	Zytoalbuminäre Dissoziation	Meist normal, diskrete Eiweißerhöhung möglich	Meist normal, diskrete Eiweißerhöhung möglich
Kreatinkinase	Geringe Erhöhung möglich	Geringe Erhöhung möglich	u.U. deutlich erhöht
IgM-GM1-Antikörper	Meist negativ	Negativ bis hochtitrig erhöht	Negativ bis hochtitrig erhöht
Elektroneurographie	Demyelinisierungszeichen einschließlich Leitungsblöcken und F-Wellen	Im Bereich der Leitungsblöcke deutliche Demyelinisierungszeichen, sonst diskret vorhanden oder normale NLG	Axonal oder normal
Elektromyographie	Pathologische Spontanaktivität selten; chronisch neurogen	Pathologische Spontanaktivität und chronisch neurogen	PSA und chronisch neurogene Veränderungen
Nervenbiopsie	De- und Remyelinisierungen, mononukleäre Zellinfiltrate	Fokale Demyelinisierung möglich	Fokale Demyelinisierung möglich
Therapie der 1. Wahl	Glukokortikosteroide	IVIg	symptomatisch

1.9 Therapie:

1.9.1 Cyclophosphamid:

Anders als die Patienten mit CIDP sprechen Patienten mit MMN nicht auf Glukokortikosteroide oder Plasmapherese an [Chaudhry et al., 1993], teilweise verschlechtern sie sich sogar darunter [Le Forestier et al., 1997].

Cyclophosphamid (CP) zeigte, erst als intravenöse Pulstherapie mit 3g/m^2 Körperoberfläche über 8 Tage verabreicht, nach einem Monat gefolgt von einer täglichen, oralen Dauertherapie von 2 mg/kg Körpergewicht, bei nahezu 50 % der behandelten Patienten eine Verbesserung mit Rückgang der IgM-GM1-Antikörpertiter [Chaudhry, 1998; Parry u. Clarke, 1988].

In der Literatur wird eine Verlängerung des therapeutischen Effekts mit zusätzlichen oralen Cyclophosphamidgaben beschrieben [Meucci et al., 1997]. Die teilweise erheblichen Nebenwirkungen (Blutbildveränderungen, hämorrhagische Zystitis, Übelkeit, opportunistische Infektionen und möglicherweise erhöhte Neoplasierate) bei einer kumulativen Dosis von mehr als 75 g erfordern eine strenge Indikationsstellung. Für junge und nur wenig betroffene Patienten ist CP daher schlecht geeignet. Größere Studien über Langzeitbehandlung mit CP oral oder anderen Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin) fehlen, wenn auch vereinzelt Verbesserungen beschrieben worden sind.

1.9.2 Cyclosporin A

Es gibt einen Case-Report von 2 Patienten mit MMN mit Leitungsblock und hochtitrigen IgM-GM1-Antikörpern zur Therapie mit Cyclosporin A. Beide verbesserten sich nach 6 Monaten oraler Therapie mit 5 mg/kg Körpergewicht Cyclosporin A. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 39 Monate [Nemni et al., 2003].

1.9.3 Mycophenolat mofetil:

2002 wurden 4 Patienten mit CIDP und ein Patient mit MMN untersucht, die mit 2g/d Mycophenolat mofetil behandelt wurden. 2 CIDP-Patienten sprachen minimal an, die anderen zeigten keine Verbesserung [Umapathi u. Hughes, 2002]. In der Literatur existieren viele Veröffentlichungen zu Mycophenolat mofetil als Therapie der zweiten Wahl bei Myasthenia gravis, Einschlußkörpermyositis oder CIDP. Bei Myasthenia gravis half es bei $2/3$ der Patienten, die nicht auf Glukokortikoide, Azathioprin, CP oder Cyclosporin A ansprachen [Chaudhry et al., 2001].

1.9.4 Intravenöse Immunglobuline:

Die hochdosierte, intravenöse Gabe humaner Immunglobuline (IVIg) ($0,4\text{ g/kg}$ Körpergewicht pro Tag über 5 Tage) erwies sich in mehreren placebokontrollierten Studien als effektiv. Die ersten drei Patienten mit positivem Effekt auf IVIg wurden bereits 1992

beschrieben [Kaji et al., 1992; Leger et al., 2001; Van den Berg et al., 1995b]. Insgesamt sprechen mehr als 80 % der bisher behandelten Patienten an [Federico et al., 2000]. Problematisch hierbei ist, dass die Wirkung der Immunglobuline nur 4-6 Wochen anhält, dann muß eine erneute Gabe erfolgen, um den Therapieeffekt aufrecht zu erhalten [Azulay et al., 1997]. Außerdem profitieren vor allem die zuletzt betroffenen Muskelgruppen, während schon lange bestehende Defizite kaum behoben werden können. Der IgM-GM1-Antikörpertiter verändert sich unter IVIg nicht signifikant [Nobile-Orazio et al., 1993]. Zur Gewinnung intravenöser Immunglobuline wird Spenderplasma in verschiedenen Schritten gereinigt und fraktioniert. Zur Stabilisierung werden Zucker oder Aminosäuren (Saccharose, Glucose, Maltose, Sorbitol oder Glycin) verwendet [Brannagan, 2002]. Für die Therapie neurologischer Autoimmunerkrankungen hat nur die Immunglobulinklasse G eine besondere Bedeutung. Die im Handel erhältlichen Immunglobuline enthalten mehr als 95% IgG und weniger als 2,5 % IgA: Außerdem sind andere Bestandteile der Spenderplasmen vorhanden, wie CD4, CD8, HLA-Moleküle, Zytokine und Faktoren der Blutgerinnung. Prinzipiell tragen die Immunglobulinpräparate durch folgende Wirkmechanismen zur Immunmodulation bei:

- Bildung antiidiotypische Antikörper
- Neutralisierung von komplement-vermittelten Effekten und Hemmung der überschießenden Komplementaktivierung
- Hemmung der pathogenen Antikörperproduktion von B-Zellen sowie erhöhte Katabolie von pathogenen IgG über protektive Fc-Rezeptoren oder inhibitorische Fc-Rezeptoren

Experimentell nachgewiesen sind folgende Wirkmechanismen:

- Internalisation von Fc-Rezeptoren
- Inhibition von CD5+ B-Zellen durch anti-CD5 Antikörper
- Zusätzliche Wirkung von im Spenderplasma enthaltenen löslichen HLA Klasse II-, CD4 Molekülen und Zytokinen
- Neutralisierung von Superantigenen und infektiösen Erregern
- Anti-idiotypische (-klonotypische) Effekte auf T-Zellen
- Verminderung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IFN gamma

[Gold u. Toyka, 2001; Wittstock et al., 2003].

Bei neurologischen Autoimmunerkrankungen spielen wohl die Modulation der Komplementaktivierung und der Makrophagenaktivität eine besondere Rolle. An welchem

Punkt der immunvermittelten Erkrankung die Immunglobuline bei der MMN modulatorisch eingreifen, konnte bislang nicht geklärt werden.

Dosiert werden die Immunglobuline mit 2g/kg Körpergewicht und über 3-5 Tage verteilt gegeben. Die körpereigene Menge des im Plasma vorhandenen IgG liegt bei ca. 40g, somit ist pro Zyklus die im Plasma vorhandene Menge an Immunglobulin G für kurze Zeit etwa verdreifacht (bei einem angenommenem Körpergewicht von 70 kg). Die Halbwertszeit beträgt 7-20 Tage.

20 % der Patienten sprechen initial nicht auf IVIg an oder entwickeln im Verlauf ein sekundäres Therapieversagen. Bei einem Teil der sekundären Therapieversager kann durch Intervallverkürzung oder Dosiserhöhung eine erneute Remission erreicht werden.

Ein Review der Literatur ergab, daß es zur Therapie der MMN, außer für die Therapie mit hochdosierten Immunglobulinen, keine placebokontrollierten Studien mit anderen Immunsuppressiva gibt [Umapathi et al., 2002].

Kontraindikationen und Nebenwirkung der Immunglobulintherapie:

Als Kontraindikationen gelten ein IgA-Mangel, da hierbei eine erhöhte Anaphylaxierate beschrieben wird, und eine Niereninsuffizienz (Gefahr des akuten Nierenversagens, besonders durch IVIg-Präparate mit Saccharose als Stabilisator) [Brannagan, 2002].

Die Nebenwirkungen lassen sich aus der Gewinnung und Darreichungsform des Präparates ableiten. Durch den hohen Eiweißgehalt und das Volumen kann es zu kardiovaskulären Komplikationen (Blutdruckkrisen, Dekompensation einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, Herzinfarkt bei 10% der Patienten, deren Infusionsgeschwindigkeit mehr als 10g/Stunde betrug), Thrombembolien (0-5%), Thrombosen mit der Gefahr von tiefen Beinvenenthrombosen und Schlaganfällen [Caress et al., 2003] , renalen Komplikationen (akutes Nierenversagen) und Leberfunktionsstörungen kommen.

Außerdem werden aufgrund des allergenen Potentials aseptische Meningitiden beobachtet, wobei Patienten mit Migräne in der Vorgeschichte eher dazu neigen, eine aseptische Meningitis zu entwickeln. Diese kann durch Wechseln des Präparates beim nächsten Behandlungszyklus evtl. verhindert werden, nicht aber durch Gabe von intravenösen Glukokortikosteroiden. Kopfschmerzen sind mit 5% -48% als häufigste Nebenwirkung beschrieben. Unspezifische Allgemeinreaktionen (Myalgien, Arthralgien, Rücken-/Thoraxschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus), wahrscheinlich aufgrund erhöhter Zytokin- und TNF- α -Freisetzung, kommen ebenfalls vor. Da die Immunglobuline aus menschlichem Serum gewonnen werden, kann eine Übertragung bestimmter Viren nicht völlig ausgeschlossen werden, bisher wurde ein Fall einer Übertragung von Hepatitis C 1994

berichtet. 3 Patienten mit GBS entwickelten eine reversible Enzephalopathie mit Seh- und Orientierungsstörungen, Aphasie, Tremor oder cerebralen Krampfanfällen [Brannagan, 2002]. Vor allem Patienten mit kardiovaskulären oder hämatologischen Grunderkrankungen sind von den Nebenwirkungen betroffen und stellen somit eine Risikogruppe dar.

Die Nebenwirkungsrate kann durch das Herabsetzen der Infusionsgeschwindigkeit deutlich reduziert werden. In schweren Fällen werden Analgetika, Antihistaminika oder Glukokortikosteroide eingesetzt. Erwähnenswert ist außerdem, dass einige Nebenwirkungen unter Umständen erst mit einer Latenz von einigen Tagen nach der IVIg-Behandlung aufgetreten können [Wittstock et al., 2003].

1.10 Therapieerfolge im Langzeitverlauf:

4 Patienten mit einem Syndrom des zweiten Motoneurons ohne Leitungsblock und hochtitrig erhöhten IgM-GM1-Antikörper wurden monatlich mit Plasmapherese über 2-3 Tage gefolgt von einem Tag Cyclophosphamid intravenös ($1\text{g}/\text{m}^2$) über 5-7 Monate behandelt. Danach erfolgte eine Dokumentation der Kraftveränderung in neun Muskelgruppen über 6-24 Monate mittels Vigorimeter und Dynamometer. Alle verbesserten sich, wobei die Verbesserung oft erst 6-9 Monate nach Behandlungsbeginn einsetzte und 1-2 Jahre oder länger anhielt. Der IgM-GM1-Antikörpertiter sank bei allen um bis zu 72% [Pestronk et al., 1994].

Größere Studien, die den Langzeitverlauf von Patienten mit MMN unter IVIg-Therapie über eine lange Zeitspanne beschrieben, gab es erstmals Mitte der 90-er Jahre [Bouche et al., 1995; Azulay et al., 1997; Meucci et al., 1997]. In vier Studien erhielten die Patienten IVIg als Monotherapie [Van den Berg et al., 1998; Ellis et al., 1999; Berg-Vos et al., 2002; Vucic et al., 2004].

In 3 weiteren Studien erhielten die Patienten zusätzlich zu IVIg verschiedene Immunsuppressiva [Meucci et al., 1997; Azulay et al., 1997; Terenghi et al., 2004]. Sechs dieser 7 Studien hatten als Einschlusskriterium das Vorhandensein eines sicheren, wahrscheinlichen oder möglichen Leitungsblock [Vucic et al., 2004; Terenghi et al., 2004; Berg-Vos et al. 2002; Van den Berg et al., 1998; Meucci et al., 1997; Azulay et al., 1997]. Das Ergebnis aller außer einer Studie [Vucic et al., 2004] war, dass längere Intervalle ohne IVIg zwangsläufig zu einem weiteren Schwinden der Kraft führen. Terenghi et al. zogen außerdem den Schluß, dass das Schwinden der Kraft auch nicht durch langjährige, regelmäßige IVIg-Therapie verhindert werden kann [Terenghi et al., 2004]. Vucic et al. fanden allerdings heraus, daß abhängig von der Höhe der IVIg-Dosis ein Abnehmen der Kraft verhindert und eine Verbesserung der Kraft erreicht werden kann [Vucic et al., 2004].

Drei Studien beschrieben verschiedene Patientengruppen im Langzeitverlauf [Bouche et al., 1995; Azulay et al., 1997; Terenghi et al., 2004]. Alle drei hatten als Einschlusskriterium das Vorhandensein eines Leitungsblocks.

Eine größere Studie mit 24 Patienten mit MMN führten Bouche et al. 1995 durch. 19 Patienten erhielten IVIg für mindestens 2 Jahre. Dabei konnte er unterschiedliche Respondergruppen unterscheiden. Patienten mit Muskelatrophie sprachen zwar an, allerdings nur kurzfristig. Patienten mit erhaltener Muskeltrophik profitierten langfristig von IVIg [Bouche et al., 1995].

In einer Studie aus dem Jahr 1996 wurden 18 Patienten mit MMN mit Leitungsblock beschrieben, welche regelmässig IVIg erhielten. 4 Patienten hatten initial nur Prednison (1mg/kg/Tag) bekommen, was keinen Effekt zeigte. Bei allen Patienten wurden die IgM-GM1-Antikörpertiter bestimmt, 12 hatten erhöhte Titer (von 40 bis 320 U/l). Dabei verbesserten sich 12 Patienten (als Vergleichswert wurde eine Untersuchung mittels computeranalysierter isometrischer Muskelkontraktion und ein Fragebogen herangezogen) im Schnitt um 54 % (32-97%). 11 dieser Patienten hatten einen erhöhten IgM-GM1-Antikörpertiter. Bei 8 Patienten mussten die Immunglobulingaben regelmäßig wiederholt werden, 4 Patienten zeigten nach der ersten Infusion einen positiven Effekt und erhielten nur noch intermittierend IVIg. 3 Patienten verschlechterten sich unter IVIg, 3 blieben stabil. Bei 2 Patienten, die sich verbessert hatten, konnte die Behandlung für 1 Jahr pausiert werden ohne dass diese einen Rückfall erlitten. Der Untersuchungszeitraum lag bei 9-48 Monaten (25,3 Monate im Durchschnitt) [Azulay et al., 1996].

In einer Anschlussstudie von 1997 hatten Azulay et al. beschrieben, dass 5 der Patienten aus der ersten Studie, welche nicht angesprochen hatten oder wiederholte IVIg-Gaben brauchten, Cyclophosphamid bekamen. 3 erhielten CP intravenös (1g/m^2) einmal monatlich, 2 bekamen 1-1,5 mg/kg CP oral zusätzlich zu IVIg. Ein Patient aus der Patientengruppe, welche CP intravenös erhalten hatte, verbesserte sich nach 6 Monaten, bei einem Patient aus der zweiten Gruppe konnten die Behandlungsintervalle verlängert werden. Von diesen zeigte nur einer eine Verbesserung [Azulay et al., 1997].

6 Patienten mit MMN mit Leitungsblock, welche auf einen erstmaligen Behandlungszyklus mit Immunglobulinen ansprachen, wurden über 47 Monate beobachtet (37 bis 61 Monate). Alle wurden mit periodischen IVIg-Infusionen behandelt und bekamen zusätzlich CP oral (1-3mg/kg/Tag). Klinisch besserten sich alle 6 Patienten, die IgM-GM1-Antikörper fielen bei 3 der 4 positiv getesteten Patienten, aber stiegen während eines Rückfalls nicht an. Bei allen Patienten mussten die Infusionen wiederholt gegeben werden, aber nach 6 Monaten

Behandlung mit CP konnten die Intervalle sukzessive verlängert werden. Bei 3 Patienten gelang das Absetzen beider Medikamente über 2 Jahre ohne klinische Verschlechterung. Zwei Patienten bekamen eine hämorrhagische Zystitis eine Patientin eine Amenorrhoe [Meucci et al., 1997]. CP half zwar, die Intervalle zu verlängern, die Nebenwirkungen waren jedoch erheblich.

1998 wurden 7 Patienten mit MMN mit Leitungsblock beschrieben, die über 2-4 Jahre wöchentlich IVIg erhielten. Bei 6 Patienten ließ die Verbesserung der Muskelkraft nach dem ersten IVIg-Zyklus nach 12 Wochen wieder nach, ein Patient blieb nach der ersten Infusion über ein Jahr ohne Behandlung stabil. Dieser bekam nur gelegentliche Infusionen in der Folgezeit, wenn er eine Verschlechterung bemerkte. Alle Patienten profitierten von der Behandlung, wenngleich sich im Lauf der Untersuchung die Kraft in ehemals verbesserten Muskeln nachließ oder anfangs nichtbetroffene Muskeln hinzukamen. Elektrophysiologisch zeigte sich eine Verbesserung der vorhandenen Leitungsblöcke, allerdings kamen neue hinzu. Die axonale Degeneration konnte trotz Behandlung nicht aufgehalten werden. Insgesamt waren alle Patienten nach IVIg weniger eingeschränkt als vor der Behandlung [Van den Berg et al., 1998].

11 Patienten ebenfalls mit MMN und Leitungsblock wurden über 4-8 Jahre [Berg-Vos et al., 2002] beobachtet, darin eingeschlossen die 7 Patienten aus der Studie von 1998. Die Patienten bekamen zu Beginn die volle Dosis IVIg, anschließend folgten wöchentliche Gaben für einen Tag mit 0,4g/kg Körpergewicht. Im Verlauf wurde die Dosis und Frequenz der Immunglobuline für jeden Patient individuell festgelegt. Als Verlaufsparemeter wurde die MRC-Skala für 20 Muskelgruppen und ein Dynamometer für besonders schwache Muskeln herangezogen. Systematische elektrophysiologische Untersuchungen und Erhebung bestimmter Skalen, um die Einschränkung der oberen und unteren Extremität einzugrenzen, wurden in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Hier zeigte sich eine klare Verbesserung der Muskelkraft nach der letzten Evaluation im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung, wenngleich der Zuwachs an Kraft in der ersten Zeit von IVIg nicht aufrechterhalten werden konnte. Die elektrophysiologischen Daten implizierten die Schlussfolgerung, dass IVIg Remyelinisierung und Reinnervation positiv beeinflussen kann, der Untergang der Axone jedoch so nicht verhindert werden kann.

10 Patienten mit einem klinischen Syndrom des zweiten Motoneurons ohne Leitungsblock sind über einen mittleren Zeitraum von 17 Monaten (15-24 Monate) untersucht worden. Als positives Ansprechen wurde eine Zunahme der Griff- und Pinzettengriff-Kraft gewertet,

welche mit einem Myometer gemessen wurden. 4 Patienten sprachen an. Der Effekt hielt sich über 17 und 19 Monate wiederholter IVIg-Gaben [Ellis et al., 1999].

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2004 [Terenghi et al., 2004] beschreibt 10 MMN Patienten, die über einen Zeitraum von 5-12 Jahren IVIg bekamen (im Mittel 8,2 Jahre).

Voraussetzungen waren eine typische MMN-Klinik, ein fehlendes sensibles Defizit und das Vorhandensein eines sicheren, wahrscheinlichen oder möglichen Leitungsblocks. Alle Patienten bekamen einen ersten Behandlungszyklus mit hochdosierten IVIg (2g/kg Körpergewicht) gefolgt von Behandlungszyklen bei klinischer Verschlechterung mit einer Dosis von 1-1,2 g/kg Körpergewicht. 7 Patienten erhielten periodisch IVIg und manche von ihnen CP, während 3 Patienten eine IVIg-Pause von 1-4 Jahren machten, da sie sich unter zusätzlicher Medikation von CP klinisch stabilisiert hatten. Ein Patient bekam zusätzlich zu CP noch Azathioprin und Chlorambucil. Trotz der individuellen Therapieanpassung beschreiben die Autoren, dass bei 8 Patienten eine Verschlechterung nach 3-7 (im Mittel nach 4,8) Jahren eingesetzt habe. Sie begründen diese Verschlechterung mit dem Überwiegen der axonalen Degeneration über die positive IVIg-Wirkung.

Die neueste Studie von Vucic et al. ist die einzige Studie, welche eine stetige Verbesserung der Kraft unter regelmäßiger monatlicher Infusionstherapie beschreibt [Vucic et al. 2004].

2. Fragestellung:

Angesichts der oben erwähnten Nebenwirkungen von IVIg sowie der hohen Therapiekosten (im ersten Monat etwa 10.000 Euro oder mehr) ist es wichtig, diejenigen Patienten mit Affektionen des 2. Motoneurons von den Patienten mit degenerativen Motoneuronerkrankungen zu selektionieren, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Immunglobulingabe profitieren werden.

Nach bisher gängigen diagnostischen Kriterien gelingt es insbesondere in den frühen Krankheitsstadien nur schwer, die Patienten, welche nicht von der Immunglobulingabe profitieren werden, von den potentiellen Respondern zu unterscheiden.

Aus dieser Überlegung ergaben sich folgende Fragen:

- Welche klinischen Kriterien unterscheiden Therapieresponder und Nonresponder ?
- Ist eine laborgestützte Unterscheidung möglich ?
- Erlauben neurophysiologische Methoden eine Unterscheidung ?

Sprechen die Patienten auf die initiale Behandlung an, so ergeben sich folgende Fragen:

- welcher Anteil der Patient erreicht eine dauerhafte Remission ?
- welche optimale Erhaltungstherapie ist sinnvoll ?
- kommt es trotz fortgesetzter Therapie zu einer Progredienz der Erkrankung ?

3. Patienten und Methoden:

3.1 Patienten und Methoden 1. Studie:

3.1.1 Patienten 1. Studie

Zwischen 1998 und 2002 wurden 40 Patienten (9 Frauen, 31 Männer) mit klinischen Affektionen des 2. Motoneurons aus allen Patienten, welche sich in unserem neuromuskulären Zentrum vorstellten, ausgewählt und konsekutiv untersucht. Diese Patienten litten an chronisch oder schubförmig progredienten, asymmetrischen Paresen im Versorgungsgebiet mindestens eines motorischen Nervs ohne oder mit nur sehr milder subjektiver sensibler Beteiligung.

Das mittlere Alter war 58 Jahre (33 bis 75). Alle Patienten bekamen hochdosierte iv-Immunglobuline (IVIg). Es wurden unterschiedliche Präparate von unterschiedlichen Herstellern verwendet. Die Erkrankungsdauer betrug mindestens 1 Jahr vor der ersten Infusionstherapie mit IVIg.

Einschlusskriterien:

isolierte Läsion des 2. Motoneurons (das heißt klinischer und elektrophysiologischer Nachweis von Denervierung ohne Pyramidenbahnzeichen und ohne sensible Defizite)
fortschreitende, asymmetrische Lähmung
elektrophysiologischer Nachweis einer neurogenen Läsion, welche nicht aus einer Wurzelkompression, einer Polyneuropathie oder eines Engpassyndroms resultiert.

Ausschlusskriterien:

Beeinträchtigung der Atemmuskulatur

Hirnnervenbeteiligung

gesteigerte Reflexe oder andere Zeichen, die auf eine Beteiligung des 1. Motoneurons hindeuten

sensible Beteiligung

maligne Grunderkrankung

positive Familienanamnese bezüglich neuromuskulärer Erkrankungen

Polyneuropathie

Positive IgM-GM1-Antikörper oder das Vorhandensein eines Leitungsblocks waren keine notwendigen Voraussetzungen.

3.1.2 Methoden 1. Studie:

Untersuchungsplan:

Jeder Patient bekam alle 4-6 Wochen 2g/kg Körpergewicht IVIg auf 5 Tage verteilt, wenigstens 2 Zyklen. Im Mittel bekam jeder Patient 8 Behandlungen (2 bis 43). Vor Therapiebeginn wurde bei jedem Patienten eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Bei wem es erforderlich war, wurde eine Kernspintomographie zum Ausschluß einer spinalen Enge oder Wurzelkompression durchgeführt.

Vor der ersten IVIg-Gabe und vor jeder weiteren erfolgte eine ausführliche klinisch-neurologische, laborchemische und elektrophysiologische Evaluation mittels eines standardisierten Protokolls. Die Muskelkraft wurde beidseitig gemäß des Medical Research Council (MRC-Scale) [Medical Research Council, 1976] untersucht. Pro Muskel werden 6 Kraftgrade unterschieden (0-5):

0 = keine Muskelkontraktion

1 = Muskelkontraktion ohne Bewegung

2 = Muskelkontraktion mit Bewegung, wenn Schwerkraft eliminiert

3 = Aktive Bewegung gegen Schwerkraft

4 = Aktive Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand

5 = normale Kraft

Es wurden 33 Muskeln untersucht, eine maximale Punktzahl von 165 konnte erreicht werden.

Die Beeinträchtigung durch die Erkrankung im Alltag wurde mittels des Neuromuscular Symptom Score (NSS) nach Dalakas [Soueidan u. Dalakas, 1993; Dalakas et al., 1994] erfasst. Der NSS bewertet den Grad der Behinderung bei bestimmten Alltagsverrichtungen (Elevation der Arme über den Kopf, Ausziehen eines Pullovers, Öffnen von Marmeladegläsern, Drehen von Schlüsseln, Knöpfen, Aufsetzen aus der Rückenlage, Kauen, Schlucken, Pfeifen/Backenaufblasen, Kopfbeugen aus der Rückenlage, Erschöpfung nach geringer Belastung, Erschöpfung nach längerer Belastung, Schreiben, Anziehen von Schuhen und Socken) nach Punkten von 0 bis 3 (3 Punkte: keine Behinderung, 0 Punkte: schwere Behinderung). Maximal können 42 Punkte erreicht werden.

Außerdem gaben die Patienten eine subjektive Einschätzung ihres klinischen Zustandes vor der ersten und vor der dritten Infusionstherapie an (schlechter, gleich, besser).

Nach der zweiten Behandlung wurden die Patienten in Responder und Nonresponder unterteilt:

Als Ansprechen wurde eine Verbesserung des NSS und der klinisch-neurologischen Untersuchung von der ersten zur dritten Erhebung gewertet.

Als Nicht-Ansprechen wurde eine

- Verschlechterung des NSS

- Verschlechterung des neurologischen Status
- das Hinzukommen neuer Symptome (z.B. Pyramidenbahnzeichen, Hirnnervenbeteiligung oder Atempumpenstörung) definiert.

Elektrophysiologie:

Die Elektromyographie wurde mit konzentrischen Nadelelektroden (Keypoint, Medtronic, Denmark) in proximalen und distalen Muskeln aller vier Extremitäten durchgeführt.

Pathologische Spontanaktivität (positiv scharfe Wellen, Fibrillationen und Faszikulationen) wurde semiquantitativ beschrieben (0=nicht vorhanden bis +++=reichlich). Dauer, Amplitude und Rekrutierungsverhalten der Muskelaktionspotentiale wurden aufgezeichnet.

Für die motorische Neurographie wurden Oberflächenelektroden für die Ableit- und Stimulationselektrode verwendet. Dabei wurden die Nervenleitgeschwindigkeiten und Amplituden (Messung von baseline to negative peak) des motorischen Summenaktionspotentials des Nervus ulnaris, medianus, und peroneus im proximalen, mittleren und distalen Verlauf des jeweiligen Nerven gemessen. Die Untersuchungen wurden bei 32 ° Celsius Hauttemperatur durchgeführt.

Als Leitungsblock wurde eine Amplitudenreduktion > 50 % oder eine Abnahme der Fläche unter der Kurve des MSAP < 50 % gewertet. F-Wellen-Latenz und -Persistenz wurden zum Musculus abductor pollicis brevis, Musculus abductor digiti minimi und Musculus extensor digitorum brevis gemessen.

Sensible Nervenleitgeschwindigkeiten und Summenaktionspotentiale des Nervus medianus, ulnaris, radialis superficialis und suralis wurden beidseits aufgezeichnet.

Laborchemische Bestimmungen:

Vor Behandlungsbeginn wurden die Kreatinkinase, IgM-GM1-Antikörper und Asialo-GM1-Antikörper bestimmt.

Messung des IgM-GM1-/Asialo-GM1-Antikörper-Titers:

Die Messung des Antikörper-Titers erfolgte in einem kommerziellen Labor (Institut für klinische Chemie, Klinikum Lippe-Lemgo, Deutschland; K.H. Müller und Dr. W. Siede) und wurde mit einem standardisierten Enzymimmunoassay (Bühlmann Laboratories AG, 4123 Allschwil, Switzerland; Sandwichtyp Immunoassay Technik) durchgeführt.

Statistische Analyse:

Zum Vergleich der klinischen, laborchemischen und elektrophysiologischen Ergebnisse der Responder und Nonresponder wurde der Kruskal-Wallis-Test (Rang-Varianz-Analyse) für kontinuierliche Variablen und der Chi-Quadrat-Test (multifaktorielle analyse von

Häufigkeitstabellen) für die kategorischen Variablen verwendet. Ein Wahrscheinlichkeitwert von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3.1.3 Untersuchungsplan 1. Studie

Tabelle 2:
Untersuchungsplan 1. Studie

	Vor dem 1. Zyklus	Vor dem 2. Zyklus	Vor dem 3. Zyklus
Elektrophysiologie	X	X	X
NSS	X	X	X
MRC	X	X	X
IgM-GM1-Ak	X		
Asialo-GM1-Ak	X		
Kreatinkinase	X		
Pareselokalisation	X		

X= entsprechend gekennzeichnete Untersuchung wurde zu diesem Zeitpunkt durchgeführt

3.2 Patienten und Methoden 2. Studie:

3.2.1 Patienten 2. Studie

3 Frauen und 12 Männer im Alter von im Mittel 58 Jahren (48 bis 76 Jahren) mit einem klinischen Syndrom des zweiten Motoneurons und positivem Ansprechen auf die Immunglobulintherapie aus Studie 1 wurden über die gesamte Dauer der Therapie wiederholt untersucht und der Therapieerfolg quantifiziert. Die mittlere Erkrankungszeit bis zu Beginn der Therapie mit IVIg lag bei 6,4 Jahren.

Patienten, die keine Behandlung mehr bekamen, wurden zu Verlaufskontrollen einbestellt.

3.2.2 Methoden 2. Studie:

Behandlungsdauer und-modus

Die Patienten wurden von April 1997 bis Januar 2005 behandelt und wiederholt untersucht. Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 54 Monaten (bei 30 bis 93 Monate). Die Dauer der rezidivierenden Immunglobulingabe betrug im Mittel 41 Monate (4 bis 73 Monaten). Die Zyklusanzahl lag im Mittel bei 25 (zwischen 3 und 78).

Zyklusintervalle

Der jeweilige Zyklusabstand wurde individuell nach klinischen und anamnestischen Kriterien festgelegt. Er schwankte zwischen 14 und 120 Tagen, die Zyklusanzahl lag im Mittel bei 25 Zyklen (zwischen 3 und 76).

Dosierung

Auch die Dosierung wurde individuell austitriert. Im Mittel wurden 1,6 g/kg Körpergewicht IVIg pro Behandlungszyklus verabreicht (zwischen 0,5 g/kg Körpergewicht und 2g/kg Körpergewicht).

Zusatzmedikation

Um die Abstände zwischen den Zyklen zu vergrößern, wurden bei einigen Patienten zusätzliche Immunsuppressiva angesetzt. Es wurden für die Studie Endoxan, Methotrexat, Cyclosporin A, Mykophenolat mofetil und Azathioprin verwendet.

Klinisch-neurologisch

Die Beeinträchtigung im Alltag wurde durch den Neuromuscular Symptom Score (NSS) nach Dalakas bestimmt. Nach der letzten Untersuchung wurde ein Lebensqualitätsscore erhoben (SF-36). Die allgemeine Lebensqualität wurde mit dem SF-36 bewertet (36-item short form health status scale, standard German Version 1.0; trademark of the Medical Outcomes Trust (MOT)). Der SF-36 ist ein Fragebogen, mit dessen Hilfe verschiedene Gesundheitsaspekte abgefragt werden. Die Ausführung der alltäglichen Tätigkeiten, wahrgenommenes Wohlbefinden, Einschränkung der sozialen und beruflichen Aktivitäten und Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes werden als am aussagekräftigsten angesehen, um die Wirksamkeit eines Konzeptes für die Gesundheit festzustellen. Aus 8 Items werden Punktezahlen für körperliches und mentales Wohlbefinden errechnet (Physical Functioning = PF, Role-Physical = RP, Bodily Pain = BP, General Health = GH, Vitality = VT, Social Functioning = SF, Role-Emotional = RE, Mental Health = MH) und transformiert. Die zu erreichenden Punktzahlen für die transformierten Items betragen 1-100. Für alle transformierten Items gilt, je höher die Punktzahl ist, desto größer das Wohlbefinden. Eine Sonderstellung bezüglich der Berechnung stellt das Item „Reported health transition“ dar. „Reported health transition“ fragt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes im Lauf eines Jahres ab; hier sind Punktzahlen von 1 bis 5 zu erreichen (1=viel besser jetzt als vor einem Jahr; 5=viel schlechter jetzt als vor einem Jahr).

Die Muskelkraft wurde beidseitig gemäß des Medical Research Council (MRC-Scale) (Medical Research Council, 1976) klinisch untersucht.

Zur objektiven Beurteilung der Muskelkraft wurden eine maschinelle Kraftmessung des Musculus quadriceps femoris, Musculus biceps brachii (computeranalytierte Untersuchung mit der „Multi muscle machine“ der Firma Schnell- Trainingsgeräte GmbH Peutenhausen, Deutschland), der Fingerbeugemuskulatur mittels Vigorimeter (Sammons Preston Rolyan`s own Jamar® Hydraulic Hand Dynamometer) und eines individuellen (d.h. am stärksten betroffenen) Muskels mittels Myometer (CITEC handheld-Dynamometer) durchgeführt (entwickelt von C.I.T. Technics, Centre for Innovative Technics, in den Niederlanden).

Laborchemisch

Serologisch wurden die IgM-GM1-Antikörper, die Kreatinkinase und Parameter untersucht, die auf Nebenwirkungen der verschiedenen Immunsuppressiva hinweisen können (Kreatinin, Harnstoff, Blutbild und maschinelle Blutbild-Differenzierung, Elektrolyte und Leberwerte).

Elektrophysiologie

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden nach den Kriterien der 1. Studie durchgeführt.

Statistik

Hinsichtlich der Veränderung im Lauf der Therapie wurden die Veränderungen des MRC-Wertes, des Score nach Dalakas, der maschinellen Kraftmessung (M. quadriceps femoris und M. biceps brachii) mittels des gepaarten Wilcoxon ausgewertet. Es wurde die Veränderung vor und nach dem ersten Zyklus, vor dem ersten und nach dem 6. Zyklus, vor dem ersten und nach dem letzten Zyklus, nach dem ersten und nach dem 6. Zyklus und nach dem ersten und nach dem letzten Zyklus analysiert.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem CHI-Quadrat wurden die einzelnen Respondergruppen hinsichtlich ihres zuletzt gemessenen Kreatinkinaseswertes, des Vorhandenseins einer Sensibilitätsstörung oder einer Muskelatrophie, des IgM-GM1-Antikörpertiters vor Therapie, des MRC-Wertes zuletzt und einer Veränderung der pathologischen Spontanaktivität oder der Leitungsblöcke miteinander verglichen.

Für die maschinelle Kraftmessung der Fingerbeuger wurde der erste zur Verfügung stehende Wert (vor oder nach dem ersten Zyklus) mit dem letzten Wert verglichen.

3.2.3 Untersuchungsplan der 2. Studie

Vor der ersten IVIg, nach der ersten IVIg, nach dem 6. Zyklus und nach dem letzten Zyklus erfolgte eine klinisch-neurologische und laborchemische Untersuchung. Vor dem ersten und nach dem letzten verabreichten Zyklus wurde eine Kontrolle der Elektrophysiologie und der IgM-GM1-Antikörper durchgeführt. Die jeweiligen Untersuchungen, die sich mit denen aus der 1. Studie deckten, wurden nach den Kriterien und Vorgaben der 1. Studie durchgeführt:

Tabelle 3:
 Untersuchungsplan 2. Studie

	Vor dem 1. Zyklus	Nach dem 1. Zyklus	Vor dem 6. Zyklus	Nach dem letztem Zyklus
IgM-GM1- Antikörper	X			X
Elektrophysiologie	X			X
NSS	X	X	X	X
MRC	X	X	X	X
Kreatinkinase	X	X	X	X
Vigorimeter	X	X	X	X
Myometer				X
Maschinelle Kraftmessung	X	X	X	X
SF 36				X

X= entsprechend gekennzeichnete Untersuchung wurde zu diesem Zeitpunkt durchgeführt

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse 1. Studie

4.1.1 Kollektivbeschreibung Studie 1:

Bei Therapiebeginn war das Durchschnittsalter der Männern ein wenig niedriger (56,9 Jahre) als bei den Frauen (60,8 Jahre).

Die Erkrankung begann bei 65 % der Männer und bei 56% der Frauen distal an der oberen oder unteren Extremität. Allerdings litt keine der Frauen an rein proximalen Paresen, aber 13% der Männer. Insgesamt begann die Erkrankung bei 25 Patienten rein distal (9 untere, 16 obere Extremität), bei 4 Patienten proximal (3 obere Extremität, 1 untere Extremität) und bei 11 Patienten sowohl proximal als auch distal.

Der Therapiebeginn der Patientinnen war im Durchschnitt um 1,8 Jahre später als bei den Männern.

Zu Beginn der Therapie zeigten die Frauen eine Zunahme der proximalen Beteiligung der Paresen seit Erkrankungsbeginn von 33% auf 56%, bei den Männern von 35 % auf 65%.

Zu Therapiebeginn lag der Mittelwert des NSS bei den Patientinnen bei 34, bei den Patienten bei 32 Punkten.

Bei der ersten Untersuchung hatten 39% der Männer eine Atrophie in der betroffenen Muskulatur und 78% der Frauen. 20 Patienten hatten einen unauffälligen Reflexstatus, bei 6 Patienten waren die Reflexe asymmetrisch abgeschwächt, 5 hatten ein symmetrisch niedriges Reflexniveau oder eine Areflexie.

Über die Hälfte hatten negative IgM-GM1-Antikörpertiter (21), bei 14 fand sich eine niedrigtitrige Erhöhung, 3 hatten hochtitrig positive Antikörpertiter.

Bei 28 Patienten wurde die Bestimmung der Asialo-GM1-Antikörpertiter durchgeführt. 16 Patienten hatten einen negativen Titer der Asialo-GM1-Antikörper, 12 einen positiven.

33 Patienten hatten einen gänzlich unauffälligen Liquorbefund (15 Responder und 18 Nonresponder), bei 6 fand sich eine diskrete Eiweißerhöhung (< 100 mg/dl) (3 Responder, 3 Nonresponder). 1 Patient (Nonresponder) zeigte eine Eiweißerhöhung auf 126mg/dl.

Die Kreatinkinase lag bei 40% der Patienten im Normbereich, bei 60% fanden sich erhöhte Werte.

Die sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten waren bei allen Patienten unauffällig, die motorische Neurographie zeigte bei 26 Patienten Auffälligkeiten: bei 20 war die Nervenleitgeschwindigkeit reduziert, 6 Patienten hatten einen axonalen Schaden mit Reduktion des CMAP.

Bei 30 Patienten zeigte die Elektromyographie keinen (9 Patienten) oder nur auf die betroffene Extremität begrenzten Schaden (beidseits an der oberen Extremität (ab Unterarm distal): zwei Patienten; einseitig an der oberen Extremität (ab Unterarm distal): 7 Patienten; beidseits an der unteren Extremität (ab Unterschenkel distal): 6 Patienten; einseitig an der unteren Extremität (ab Unterschenkel distal): 6 Patienten).

Nur 18 Patienten (45%) hatten einen Leitungsblock in der betroffenen Extremität.

Tabelle 4:
Merkmale der Patienten getrennt nach Geschlecht

	Männer	Frauen
Anzahl	31	9
Responder	13	5
Nonresponder	18	4
Durchschnittsalter bei Therapiebeginn in Jahren	56,9	60,8
Pareselokalisation zum Erkrankungsbeginn:		
Distal	20	6
Proximal	4	0
Distal und proximal	7	3
Mittlere Erkrankungsdauer bis Therapiebeginn in Jahren	3,9	5,7
Pareselokalisation zum Zeitpunkt der Untersuchung		
Distal	11	4
Proximal	0	0
Distal und proximal	20	5
Dalakasscore (Mittelwert)	32	34
Distal und proximal Atrophie in der betroffenen Extremität vorhanden:		
Distal Oex	7	6
Distal Uex	1	1
Proximal Oex	4	0
Proximal Uex	0	0
Distal und proximal	0	0
Reflexstatus:		
Unauffällig	17	3
Abgeschwächt asymmetrisch	4	2
Abgeschwächt generell	2	0
Areflexie	2	1
Sonstiges(ASR nicht oder Oex und Uex unterschiedlich)	6	2

Fortsetzung Tabelle 4:
Merkmale der Patienten getrennt nach Geschlecht

	Männer	Frauen
IgM-GM1-Antikörpertiter:		
Negativ	19	2
Niedrigtitrig erhöht	11	3
Positiv	1	2
Keine Angaben	1	1
Asialo-GM1-Antikörpertiter:		
Negativ	15	1
Positiv	7	5
Keine Angaben	9	3
Liquorbefund:		
Normal	25	8
Eiweißerhöhung	6	1
Kreatinkinase:		
<80 U/l	11	5
>80 U/l	20	4
NLG motorisch:		
Normal	12	2
Verlangsamt	15	5
Axonal	4	2
PSA oder chron. neurogen über die betroffenen Extremität hinausgehend:		
Nirgends	8	1
Nur betroffenen Extremität	16	5
Generalisiert	7	3
Leitungsblock:		
Vorhanden	15	3
Nicht vorhanden	16	6

Oex=obere Extremität

Uex=untere Extremität

ASR=Achillessehnenreflex

NLG=Nervenleitgeschwindigkeit

PSA=pathologische Spontanaktivität

chron.=chronisch

4.1.2 Prognostische Indikatoren für das Ansprechen auf IVIg:

Insgesamt profitierten 18 Patienten von IVIg (45%) und 22 nicht (55%). 19 Nonresponder erhielten mehr als 2 Infusionszyklen.

Hinsichtlich des NSS vor Beginn der Therapie unterschieden sich die Gruppen der Responder und Nonresponder signifikant ($p=0,0239$). Der MRC-Wert betrug bei den Respondern 140 (von 165), bei den Nonrespondern 123.

Das Alter zu Beginn der Erkrankung war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Responder: 51,3 Jahre; 47-70; Nonresponder: 53,6 Jahre; 33-70); $p=0.1540$.

Auch das Geschlecht spielte im Hinblick auf den Therapieprofit keine signifikante Rolle: 58% der Männer und 44% der Frauen sprachen nicht an ($p=0.4697$).

Im Mittel betrug das Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und Therapiebeginn 4,8 Jahre (1-13 Jahre). Im Vergleich war es bei den Respondern länger (6 Jahre; 1-11) als bei den Nonrespondern (3,7 Jahre; 1-13).

Zu Therapiebeginn litten 15 Patienten an distalen Paresen (2 untere Extremität, 8 obere Extremität, 5 obere und untere Extremität). An sowohl distalen als auch proximalen Paresen litten 25 Patienten, wovon 24% von IVIg profitierten. In der Gruppe der Patienten mit distalen Paresen sprachen 80% auf die Therapie an ($p=0,0006$).

62 % der Patienten, bei welchen zum Erkrankungsbeginn distale Muskelgruppen betroffen waren, sprachen auf die Therapie an, während nur 33 % der Patienten mit von Beginn an proximaler Beteiligung ansprachen ($p=0.0008$).

Der mittlere CK-Wert war bei den Nonrespondern signifikant höher (230 U/l) als bei den Respondern (86 U/l) ($p=0.0002$). 21 % der Patienten mit einem erhöhten CK-Wert (>80 U/l) profitierten von der Behandlung, während sich 81 % mit normalen CK-Werten verbesserten. 8 % aller Patienten hatten einen signifikant erhöhten IgM-GM1-Antikörper-Titer (IgM >5950 BTU). Davon sprachen alle Patienten an. 43 % der Patienten mit einem negativen oder nicht-signifikant erhöhten Titer profitierten ($p=0.0424$). Asialo-GM1-Antikörper wurden bei 83 % der Patienten untersucht. 54 % der Patienten mit positivem Titer und 56 % mit negativem Titer verbesserten sich ($p=0.9122$).

25 % aller Patienten zeigten elektromyographisch akute oder chronische Denervierung über den klinisch betroffenen Bereich hinausgehend. Keiner dieser Patienten sprach auf die Therapie an. In der Gruppe, in welcher die Patienten keine elektromyographischen Zeichen einer Generalisierung zeigten, sprachen 52 % an ($p=0.0002$).

Bei 45 % der Patienten fand sich ein Leitungsblock. 67 % der Patienten mit Leitungsblock und 33 % der Patienten ohne Leitungsblock sprachen auf IVIg an ($p=0.0313$). 75 % der Patienten mit Leitungsblock lediglich an der oberen Extremität profitierten und 25 % der Patienten mit Leitungsblock an der unteren Extremität. Beide Patienten mit Leitungsblock sowohl an der oberen als auch unteren Extremität profitierten.

Tabelle 5:

Unterschiede der Responder und Nonresponder hinsichtlich verschiedener Parameter

Parameter:	Responder (%)	Nonresponder (%)	Signifikanz p
Geschlecht			0,4697
männlich	13 (42)	18 (58)	
weiblich	5 (56)	4 (44)	
Pareselokalisation			0,0006
prox. und distal	6 (24)	19 (76)	
distal	12 (80)	3 (20)	
Kreatinkinase (NW < 80 U/l)			0,0002
>80	5 (21)	19 (79)	
<80	13 (81)	3 (19)	
IgM-GM1-Antikörper (BTU)			0,0424
Positiv (IgM>5950)	3 (100)	0 (0)	
Negativ	7 (33)	14 (67)	
Niedrigtitrig erhöht (IgM<5950)	8 (57)	6 (43)	
Akute oder chron. Denervierung			0,0010
Ja (in einem klinisch nicht betroffenen Bereich)	0 (0)	10 (100)	
lokal	11 (52)	10 (48)	
keine	7 (78)	2 (22)	0,0019
Leitungsblock			0,0313
ja	12 (67)	6 (33)	
nein	6 (27)	16 (73)	
LB Oex	9 (75)	3 (25)	
LB Uex	1 (25)	3 (75)	
LB Oex und Uex	2 (100)	0 (0)	

prox.=proximal

NW=Normwert

BTU=British thermal unit

chron.=chronisch

LB=Leitungsblock

Oex=obere Extremität

Uex=untere Extremität

4.1.3 Punktesystem für die Responder und Nonresponder:

Zur Bewertung wurden die fünf Parameter herangezogen, welche sich zwischen Respondern und Nonrespondern signifikant unterscheiden (Kreatinkinase, Pareselokalisation, akute oder chronische Denervierung in einem klinisch nicht betroffenen Bereich, IgM-GM1-Antikörpertiter und Leitungsblock). Dabei wurde jeweils ein Punkt gegeben, wenn die Kreatinkinase im Normbereich lag
die Extremität distal paretisch war

keine über den betroffenen Bereich hinausgehende Denervierung vorhanden war die IgM-GM1-Antikörper hochtitrig (IgM > 5950 BTU) erhöht waren ein Leitungsblock vorlag.

Hieraus ergibt sich eine maximale Punktzahl von 5.

Tabelle 6:
Punkte=Score der Responder und Nonresponder

Punkte=Score	Nonresponder	Responder
0	5	0
1	10	0
2	7	5
3	0	7
4	0	4
5	0	2

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass kein Nonresponder mehr als 2 Punkte erreicht und kein Responder weniger als 2 Punkte. Der Grenzbereich liegt bei 2 Punkten, welche 7 Nonresponder und 5 Responder erhielten (30% aller Patienten).

Tabelle 7:
Gegenüberstellung der Anzahl der Falschnegativen und Falschpositiven des Leitungsblockkriteriums versus Score

Behandlungshypothese	Hypothese richtig	Hypothese falsch
LB = Responder Kein LB = Nonresponder	11 Responder 16 Nonresponder 27 (67,5%) Patienten	6 Nonresponder mit LB 7 Responder ohne LB 13 (32,5%) Patienten
Score 0-1=Nonresponder Score 3-5=Responder	15 Nonresponder 13 Responder 28 (70%) Patienten	5 Responder: Score 2 7 Nonresponder: Score 2 12 (30%) Patienten

LB=Leitungsblock

4.1.4 Verlauf:

Verlauf der Nonresponder:

5 Patienten erschienen ohne Angabe von Gründen nicht mehr zu den Verlaufskontrollen.

Ein Patient zeigte eine Zunahme der Paresen und Zeichen für das erste Motoneuron. 2

Patienten zeigten eine Progression der Schwäche ohne Zeichen für das erste Motoneuron. 7

Patienten verstarben an respiratorischer Insuffizienz. 7 Patienten zeigten weder eine Verbesserung noch Verschlechterung der Schwäche. Die Diagnose dieser Patienten ist immer noch unklar.

Verlauf der Responder:

3 Patienten erschienen ohne Angabe von Gründen nicht mehr zu den Verlaufskontrollen. 15 Patienten wurden in einer anschließenden Langzeitstudie untersucht, wobei die erforderliche IVIg-Dosis dem klinischen Verlauf im Hinblick auf die Paresen angeglichen wurde. 6 dieser Patienten erhielten eine immunsuppressive Zusatzmedikation.

4.2 Ergebnisse Studie 2:

4.2.1 Therapieregim (Dosis, Zyklusintervalle und Zusatzmedikation):

Zyklusintervalle und Dosierung:

Zu Beginn erhielt jeder Patient 2g/kg Körpergewicht über 3-5 Tage alle 4-6 Wochen bis eine klinische Verbesserung oder Stabilisierung der progredienten Paresen erreicht war. Wenn möglich, wurde die Dosis schrittweise reduziert oder das Intervall verlängert.

Stabile Zyklusintervalle:

Bei 7 Patienten blieben die Zyklusintervalle stabil bei ca. 5-7 Wochen: bei einem Patienten (Pt 1), der sich in der Ausschleichphase befindet, konnte die Dosis von 150 g auf 90 g reduziert werden bei stetiger Besserung der Paresen. Ein anderer Patient (Pt 15), der dasselbe Therapieregime erhielt, benötigt seit 53 Monaten keine Therapie mehr (Reduktion von 150g auf 75g), wobei sich die Paresen besserten und auf diesem Niveau stabil bleiben. 4 Patienten (Pt 2, Pt 7, Pt 8, Pt 9) benötigten bei jeder Behandlung dieselbe Dosierung (120-150g). Hier ist ein Patient (Pt 7) seit 32 Monaten ohne Therapie stabil. Ein Patient (Pt 12) erhielt zwischen 125-160g und einmalig 30g IVIg.

Eine Verlängerung des Zeitintervalls bei gleichbleibender Dosierung gelang bei Pt 2, Pt 8, Pt 12 und Pt 9 nicht, da sich der klinische Zustand nach einer gewissen Zeitspanne (3-5 Wochen) rapide verschlechterte. Eine Dosisreduktion bei gleichbleibendem Zeitintervall ergab eine schnellere Verschlechterung der Paresen.

Stabile Zyklusintervalle und stabile Dosierung:

Bei 2 Patienten erfolgte zuletzt ein 14-tägiges bis vierwöchentliches Intervall mit einer Erhaltungsdosis von 0,4g/kg Körpergewicht (Pt 4, Pt 5), wobei Pt 5 seit 11/03 Cyclosporin A Monotherapie erhält, da er sich unter IVIg verschlechterte. Bei einem Patienten erfolgt alle 4 Wochen eine Behandlung mit 50 g (Pt 13). Unter diesem Therapieregime halten die drei Patienten ihren klinischen Status.

Verlängerte Intervalle und reduzierte Dosierung:

Bei 5 Patienten, von denen sich drei (Pt 3, Pt 6, Pt 11) in der Ausschleichphase befinden und zwei (Pt 10, Pt 14) kein IVIg mehr benötigt, konnte das Zyklusintervall von 4-5 Wochen auf

bis zu 4 Monate verlängert werden, die Dosierung konnte bei allen mindestens halbiert werden auf 50-90g pro Behandlung.

Siehe Tabelle 8 (nächste Seite):

Zyklusintervalle, Dosierungen, Therapiedauer, Beobachtungszeitraum

Patient	Therapie-dauer; Beobachtungs- zeitraum	Zyklen insgesamt	Wirkdauer von IVIg im Intervall	Abstand erste 3 Zyklen (in Wochen) Dosis in g erste 3 Zyklen	Abstand letzte 3 Zyklen (in Wochen) Dosis in g letzte 3 Zyklen	Dosierung/ Zyklus nummer
1	7/02-1/05; 30 Monate	15	Keine Verschlechterung im Intervall	7,7 143	9,7 137	150g/1;140g/28;130g/9;120g/10;100g/11; 90g/12-15
2	9/97-1/05; 88 Monate	78	3-4 Wochen	4,5 120	6 120	120g/ 1-5;80g/ 6-11;120-150g/ 12-44; 120g/ 44-78
3	12/99-1/05; 61 Monate	25	3 Monate	4,3 157	14,3 80	160g/1-3;80g/4-20;70g/21;60g/22;50g/23-25
4	1/02-1/05; 36 Monate	40	3 Wochen	5,8 87	3,7 30	60g/1;100g/2-7;30g/8-40
5	1/00-09/03; 60 Monate	31	Zuletzt keine Wirkung mehr unter IVIg	4,7 133	2,7 20	160g/1-2;80g/3-18;20g/19-31
6	7/01-1/05; 42 Monate	14	Keine Verschlechterung im Intervall	10 153	14 113	160g/1+2;140g/3+4;100-120g/5-11;90g/12; 80g/13+14
7	1/02-5/02; 36 Monate	3	Keine Verschlechterung im Intervall	9 150	7 160	160g alle Zyklen
8	2/02-1/05; 35 Monate	19	4 Wochen	6,7 150	7,7 140	150g alle Zyklen
9	1/02-1/05; 36 Monate	28	5 Wochen	5,7 120	5,3 107	100-120g alle Zyklen
10	5/00-01/04; 56 Monate	25	Keine Verschlechterung im Intervall	5,2 100	9,7 77	130g /1;75-120g/2-12;80g / 13-22;70g/ 23-25
11	1/01-9/03; 32 Monate	12	Keine genaue Aussage	7 122	17 n.d.	165g /1;100g /2-12
12	8/00-1/05; 53 Monate	35	3 Wochen	6,3 125	7 133	125g /1-3;160g /4-19;30g /20;150g /21-25 130g/ 26-35
13	4/97-1/05; 93 Monate	Keine genaue Aussage	4 Wochen	5 95	5 50	Keine genaue Aussage
14	6/00-8/01; 55 Monate	8	Keine Verschlechterung im Intervall	6 153	11 87	150-160g/1-4;110g/5;100g/6;90g/7;70g/8
15	12/99-8/00; 61 Monate	6	2-3 Wochen	6,5 150	7 75	150 /1-3;75 /4-6

9 Patienten bekamen während des Untersuchungszeitraumes IVIg-Monotherapie. 6 Patienten erhielten zusätzliche Immunsuppressiva, um die IVIg-Dosis entweder einzusparen (Pt 10, Pt 9, Pt 12) oder um eine Progression der Paresen unter IVIg (Pt 2, Pt 5, Pt 8) aufzuhalten.

Tabelle 9:
Zusätzliche immunsuppressive Therapie

Pt	Beginn der IVIg-Behandlung (Monat/Jahr)	Mycophenolate mofetil	Cyclosporin A	Azathioprin	Cyclophosphamid iv	Methotrexat
2	9/97	4/01-2/02	10/03-09/04	x	8/02-6/03	x
5	1/00	x	11/03	x	x	x
8	2/02	x	x	2/04	x	x
9	1/02	x	x	2/04	x	x
12	8/00	11/01-6/02	x	x	x	01/04-08/04
10	5/00	11/01-9/02	x	x	x	x

x = diese Therapie wurde nicht versucht

iv = intravenös

Pt = Patient

Pt 2 bekam während der Therapie mit IVIg insgesamt zusätzlich Mykophenolat mofetil oral, Cyclophosphamid intravenös und Cyclosporin A oral. Durch keines der Immunsuppressiva konnte eine Einsparung der jährlichen IVIg-Dosis erreicht werden. Nach 4 Wochen IVIg-Pause begannen sich die Paresen dramatisch zu verschlechtern. Jetzt bekommt er wieder IVIg-Monotherapie.

Pt 5 bekommt seit 11/03 Cyclosporin A Monotherapie, seine Handheberparese links bleibt stabil.

Pt 8 und Pt 9 bekommen seit 2/04 zusätzlich Azathioprin oral. Bisher konnte eine Verlängerung des Intervalls zwischen 2 Zyklen IVIg nicht erreicht werden.

Pt 12 erhielt zuletzt zusätzlich Methotrexat über 7 Monate. Einen zusätzlichen Effekt auf die IVIg-Dosis hatte es nicht. Jetzt bekommt er wieder IVIg-Monotherapie.

Ein Patient, der inzwischen kein IVIg mehr benötigt (Pt 10), erhielt ebenfalls probatorisch Mycophenolat mofetil.

Zusatzmedikation Mycophenolat mofetil (CellCept®):

Drei der Responder (Pt 10, Pt 12 und Pt 2) bekamen im Verlauf der IVIg-Therapie Mycophenolat mofetil. Pt 12 erhielt in der Zeit von 11/01-1/02 1g/Tag, was den Zyklen 11 und 12 entspricht. Von 1/02 bis 6/02 wurde die volle Dosis von 2g/Tag gegeben (Zyklus 12-15). Danach wurde CellCept wegen Wirkungslosigkeit abgesetzt. Der zweite Patient (Pt 2) bekam in der Zeit von 4/01-10/01 6 Monate lang 1g/Tag (Zyklus 38-43). Bei ihm erhöhten

wir auf 1,5g/Tag für 4 Zyklen (43-46) von 10/01-2/02. Auch bei ihm wurde CellCept wegen Wirkungslosigkeit abgesetzt. Pt 10 bekam zwischen dem 12.-15. Zyklus 1g CellCept pro Tag (11/01-7/02). Bei ihm wurde die Dosis in der Zeit von 7/02-9/02 (2 Zyklen) auf 2g/Tag erhöht. Auch hier war weder eine Intervallverlängerung noch Dosisreduktion möglich, wie es z.B. für Cyclophosphamid beschrieben ist. Es traten keine Nebenwirkungen auf.

4.2.2 Nebenwirkungen von IVIg:

Tabelle 10:
Nebenwirkungen von IVIg

Patient	Nebenwirkung
1	Kopfschmerzen unter Therapie (Migränepatient)
2	Flush, Kopfschmerzen, arterielle Hypertonie seit 1 Jahr, makulopapulöses Exanthem an Rumpf und Oex, Pruritus. Letztere drei seit ca. 2 Jahren
3	Kopfschmerzen unter Therapie
4	Asept. Meningitis (keine LP), generalisiertes Exanthem seit ca. 1 Jahr
5	Urtikarielles Exanthem präparatabhängig während Infusion
6	Keine
7	Asept. Meningitis (keine LP), wenige Tage nach Infusionsende generalisiertes Exanthem
8	Generalisiertes Exanthem und Pruritus seit dem 2. Zyklus, Müdigkeit
9	Migräneanfall (Migränepatientin)
10	Keine
11	Keine
12	Pruritus und Ekzem präparatabhängig während Infusion
13	Keine
14	Keine
15	Keine

Oex=obere Extremität

Asept.=aseptisch

LP=Liquorpunktion

60% der Patienten hatten Nebenwirkungen.

27 % der Patienten hatten Kopfschmerzen, darunter zwei Migränepatientin (Pt 9, Pt 1). Bei Pt 9 wurde ein Migräneanfall durch IVIg ausgelöst. 33 % hatten Hauterscheinungen (Ekzem, Exanthem, Flush, Pruritus), 2 Patienten bekamen eine aseptische Meningitis (Pt 4, Pt 7).

Traten Nebenwirkungen auf, wechselten wir zunächst das Immunglobulinpräparat, was bei 4 Patienten half, oder wir gaben zu jeder IVIg 100 mg Glukokortikoid intravenös und

Antihistaminika oral dazu. Bei Patienten mit Kopfschmerzen half ein nichtsteroidales Antirheumatikum. Entwickelten Patienten eine aseptische Meningitis, pausierten wir die Immunglobulingabe komplett für diesen Behandlungszyklus.

Bei 4 Patienten traten zeitverzögerte Nebenwirkungen auf (Hautveränderungen, Müdigkeit), 3 davon leiden seit 1-2 Jahren infusionsunabhängig unter den Nebenwirkungen (Pt 4, Pt 2, Pt 8).

4.2.3 Klinische Daten

Kein Patient erreichte nach Therapieende bei sehr gutem Ansprechen eine komplette Remission. Die Patienten lassen sich hinsichtlich des Therapieansprechens und -verlaufs in 4 Gruppen einteilen:

Patienten, die keine Therapie mehr benötigen (Gruppe 1):

4 Patienten (Pt 10, Pt 7, Pt 14, Pt 15) bleiben seit längerer Zeit klinisch stabil ohne jegliche immunsuppressive Therapie (11 Monate, 31 Monate, 40 Monate und 52 Monate). Dabei haben sich die vorhandenen Paresen bei 3 Patienten fast wieder vollständig zurückgebildet (minimal 4 von 5 Kraftgraden nach MRC in einem Muskel, sonst vollkräftig). Ein Patient hat eine 3 von 5 Kraftgraden Parese zurückbehalten, welche ihn im Alltag nicht beeinträchtigt.

Patienten in der Ausschleichphase (Gruppe 2):

4 Patienten (Pt 1, Pt 3, Pt 6, Pt 11) befinden sich in der Ausschleichphase von IVIg, das heißt, diese bleiben trotz Intervallverlängerung und/ oder Dosisreduktion auf hohem Niveau klinisch stabil oder verbessern sich noch.

Keine Veränderung der Klinik; IVIg Monotherapie (Gruppe 3):

2 Patienten (Pt 13, Pt 4) bleiben unverändert unter IVIg. Pt 13 bekommt alle 4 Wochen 50g IVIg, der andere Patient (Pt 4) bekommt alle 4 Wochen 0,4g/kg Körpergewicht. Hier werden für die Zukunft auch noch zusätzliche Therapien erwogen.

Sekundäres Therapieversagen mit Verschlechterung der Klinik im Verlauf unter IVIg-Monotherapie nach initialem Ansprechen auf IVIg (Gruppe 4):

Diese 5 Patienten erhielten zusätzlich zu IVIg entweder Cyclosporin A (Pt 2), Azathioprin (Pt 9, Pt 8) oder Methotrexat (Pt 12) jeweils gewichtsadaptiert per os, weil sie zwar stabil unter Therapie bleiben, aber in kurzen Abständen IVIg (Pt 9, Pt 12) in hoher Dosis benötigen, oder weil sie sich unter IVIg verschlechtern (Pt 2, Pt 8). Bei einem Patienten (Pt 5) setzten wir 09/03 IVIg wegen Wirksamkeitsverlust ab. Dieser erhält seither Cyclosporin A per os als Monotherapie.

Die Verschlechterung trotz IVIg begann bei Pt 2 nach 43 Monaten, bei Pt 5 nach 44 Monaten, bei Pt 8 nach 25 Monaten, bei Pt 9 nach 24 Monaten und bei Pt 12 nach 15 Monaten.

Bei der letzten Untersuchung ließ sich feststellen, dass 53% der Patienten subjektive Sensibilitätsstörungen hatten, bei unauffälliger sensibler Neurographie aller Patienten. 88% der Patienten mit subjektiven Gefühlsstörungen gehören in die Gruppe der Patienten, die ohne Therapie stabil bleiben oder sich in der Ausschleichphase befinden (Gruppe 1 oder 2). 53% aller Responder hatten Muskelatrophien, 25 % davon gehören wiederum in die Gruppe der Patienten, die ohne Therapie stabil bleiben oder sich in der Ausschleichphase befinden (Gruppe 1 oder 2).

Tabelle 11:
Verteilung der Patienten mit Sensibilitätsstörungen und Muskelatrophien innerhalb der Gruppen

Patient	Gruppe	Sensibilitätsstörung	Muskelatrophie
7	1	Li Hand	Nein
10	1	Nein	Nein
14	1	Daumen und Großzehe	Nein
15	1	Zehenballen	Nein
1	2	Li Hand	Ja
3	2	Li Fuß	Nein
6	2	Re Hand	Ja
11	2	Fuß	Nein
4	3	Nein	Ja
13	3	Nein	Ja
2	4	Nein	Ja
5	4	Nein	Ja
8	4	Nein	Ja
9	4	Nein	Ja
12	4	Re Hand	Nein

Li=links

Re=rechts

4.2.4 Muskelbiopsie

Bei 4 unserer Responder wurde eine Muskelbiopsie durchgeführt (3 Männer, eine Frau). Alle zeigten das Bild einer leicht bis mittelmäßig ausgeprägten, neurogenen Muskelatrophie, teils mit Hinweisen für Reinnervationsvorgänge, vereinbar mit einer axonalen Schädigung des peripheren Motoneurons ohne Entzündungszeichen oder Fasernekrosen.

Tabelle 12:
Muskelbiopsie

Patient	Type grouping	Terminal atrophe Fasern	Target fibres	Small, angulated fibres
2	leicht	vereinzelt	vereinzelt	vereinzelt
11	leicht	vorhanden	vereinzelt	
10	angedeutet			
3	leicht	selten	vereinzelt	einige

4.2.5 Veränderung bestimmter Parameter im Verlauf der Therapie:

1. Alltag:

Score nach Dalakas:

Der Score, der alltagsrelevante Tätigkeiten bewertet, zeigt unter Therapie keine signifikanten Veränderungen. Vor Therapie lag der mittlere Dalakasscore bei 33 Punkten, nach dem ersten Zyklus IVIg bei 35, nach dem 6. Zyklus bei 36 und nach dem letzten bei 33.

2. Parese:

MRC-Wert:

Es zeigte sich, dass sich der MRC-Wert nach dem ersten Zyklus (85) signifikant im Vergleich zum Wert vor Therapie verbessert hat (79) ($p=0,0171$). Nach dem 6. Zyklus lag der mittlere MRC-Wert bei 80, nach dem letzten Zyklus bei 82.

Die maschinelle Kraftmessung des M. quadriceps femoris:

Die Kraft im Kniestrecker nahm unter Therapie signifikant zu. Nach dem ersten Zyklus lag der Durchschnittswert bei 274 Nm, nach dem letzten Zyklus bei 331 Nm ($p=0,0281$). Vor Therapiebeginn betrug der Mittelwert 236 Nm, nach dem ersten Zyklus zeigte sich schon die oben erwähnte Verbesserung auf 274 Nm. Nach dem 6. Zyklus erfolgte eine weitere Steigerung der Muskelkraft auf 247 Nm.

Die maschinelle Kraftmessung des M. biceps brachii:

Hier zeigte sich keine signifikante Änderung im Verlauf. Vor Therapiebeginn lag der Mittelwert bei 97 Nm, nach dem ersten Zyklus bei 98 Nm, nach dem 6. Zyklus bei 103 Nm und nach dem Letzten bei 95 Nm.

Die maschinelle Kraftmessung der Fingerbeuger:

Hier zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf bezüglich der Fingerbeuger der schwächeren Hand. 13 Wertepaare waren erhältlich, davon waren 8 Werte schlechter im Verlauf (32 kg auf 25 kg) und 5 Werte besser (18 kg auf 25 kg).

Bei der letzten Untersuchung wurde mittels des Myometers die schwächste motorische Funktion gemessen, welche in der manuelle Kraftprüfung festgestellt wurde (zum Beispiel: Handstreckung, Fußhebung, Handab-/adduktion). Hier zeigten sich bei 10 Patienten deutliche Unterschiede, wobei die Unterschiede bedingt durch Händigkeit berücksichtigt werden müssen.

3. IgM- GM1-Antikörpertiter:

20 % der Responder hatten vor Therapie hochtitrig erhöhte IgM-GM1-Antikörper. Ein Patient aus der Patientengruppe, die sich in der Ausschleichphase befindet (Gruppe 2) und zwei Patienten aus der Gruppe, welche eine sekundäre Verschlechterung zeigt (Gruppe 4).

Ein Patient entwickelte unter IVIg und laufender Cyclosporin A- Medikation hochtitrige Antikörper (Pt 2). Zwei Patientinnen (Pt 9, Pt 3) zeigten eine Reduktion der Antikörper aus dem hochtitrigen Bereich in den niedrigtitrigen. Dabei veränderte sich bei keinem der drei Patienten der klinisch-neurologischen Verlauf im Intervall oder während der Infusionen. Der Verlauf ist seit Monaten gleichbleibend.

Tabelle 13:

IgM-GM1-Antikörpertiterverläufe der Responder unter IVIg

Patient	IgM-GM1-Antikörpertiter vor Therapie	IgM-GM1-Antikörpertiter nach der letzten Untersuchung
1	negativ	negativ
2	negativ	11114
3	7046	3885
4	2827	947
5	negativ	1317
6	1337	931
7	negativ	negativ
8	27000	>15000
9	12271	2200
10	negativ	negativ
11	1920	n.v.
12	negativ	negativ
13	negativ	negativ
14	negativ	negativ
15	negativ	1081

n.v.= nicht vorhanden

4.2.6 Veränderungen der Klinik, der Geschicklichkeit im Alltag, des Wohlbefindens und der Elektrophysiologie im Verlauf innerhalb der 4 Gruppen:

1. Klinik:

Am deutlichsten unterscheidet sich die erste von der 4. Gruppe, wobei signifikante Unterschiede gefunden werden bezüglich des Vorhandenseins einer Sensibilitätsstörung ($p=0,0404$) oder einer Muskelatrophie ($p=0,0404$) und der Höhe des MRC-Wertes ($p=0,0180$). Patienten, welche ohne IVIg stabil bleiben, haben signifikant häufiger eine Sensibilitätsstörung dabei und signifikant seltener eine Muskelatrophie als die Patienten, die eine sekundäre Verschlechterung zeigen. Die MRC-Werte der 1. Gruppe liegen auch signifikant höher als die der 3. Patientengruppe ($p=0,0277$), welche sich unter IVIg Monotherapie klinisch nicht verändern.

Der MRC-Wert unterscheidet als einziger signifikant innerhalb der 4 Gruppen ($p=0,0150$). Dabei liegt der Wert bei Gruppe 1 und 2 signifikant höher als bei Gruppe 3 und 4. Das Vorhandensein einer subjektiven Sensibilitätsstörung unterscheidet auch signifikant zwischen

Gruppe 2 und 4 (p=0,0143). Auch der MRC-Wert ist bei Gruppe 2 signifikant höher als bei Gruppe 3 (p=0,0463) und Gruppe 4 (p=0,0323).

Gruppe 1 / 2 und 3 / 4 unterscheiden sich in keinem der obengenannten Parameter signifikant.

2. Alltag und Lebensqualität:

Der Score nach Dalakas verändert sich innerhalb der Gruppen, was die durchschnittliche Punktzahl betrifft, unter Therapie folgendermaßen: die Gruppe der ohne Therapie klinisch stabilen oder verbesserten Patienten verbessert sich um 2/3 Punkte; die Gruppe der Patienten mit schrittweiser Dosisreduktion verschlechtert sich um 2 Punkte; die Gruppe der Patienten, welche unter IVIg Monotherapie klinisch stabil bleiben verschlechtern sich um einen Punkt; die Gruppe der Patienten, welche sich sekundär verschlechtern, verschlechtern sich um 1 ¼ Punkte.

Tabelle 14:

Entwicklung des Dalakasscore unter Therapie

Patient	Dalakasscore vorTherapie	Dalakasscore letzter Zyklus	Differenz	Gruppe
7	n.v.	40	n.v.	1
10	41	41	0	1
14	41	41	0	1
15	37	39	+2	1
1	39	40	+1	2
3	32	29	-3	2
6	32	28	-4	2
11	37	n.v.	n.v.	2
4	38	38	0	3
13	30	28	-2	3
2	n.v.	23	n.v.	4
5	42	41	-1	4
8	31	28	-3	4
9	28	34	+6	4
12	28	21	-7	4

n.v.=nicht vorhanden

3. Laborchemie:

Innerhalb der Gruppen gab es keine unterschiedliche signifikant Verteilung hinsichtlich der Kreatinkinase oder des IgM-GM1-Antikörpertiters.

4. Elektrophysiologie:

Tabelle 15:

Letzte elektrophysiologische Untersuchung der Patienten

Patient	Gruppe	PSA vor und nach IVIg	LB vor und nach IVIg
7	1	x	x
10	1	+	=
14	1	0	0
15	1	0	x
1	2	-	-
3	2	x	x
6	2	x	0
11	2	=	=
4	3	+	+
13	3	x	=
2	4	=	=
5	4	+	0
8	4	=	=
9	4	=	=
12	4	=	0

PSA=pathologische Spontanaktivität

LB=Leitungsblock

0 :im Verlauf nicht mehr nachweisbar

+ :mehr

- :weniger

= :unverändert

x :nie vorhanden

11 Patienten hatten zu Beginn der Therapie lokal pathologische Spontanaktivität (73%). 3 Patienten hatten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung weniger oder keine PSA mehr, 2 davon sind Patienten, welche keine Therapie mehr benötigen (Gruppe 1), der Dritte befindet sich in der Ausschleichphase (Gruppe 2). 3 Patienten hatten mehr PSA: ein Patient, der keine Therapie mehr bekommt (Gruppe 1), ein Patient mit Monotherapie IVIg (Gruppe 3) und einer, der eine sekundäre Verschlechterung zeigt (Gruppe 4). 5 Patienten zeigten keine Veränderung der PSA: 4 Patienten aus Gruppe 4, 1 Patienten aus Gruppe 2.

12 Patienten hatten vor Therapiebeginn Leitungsblöcke (80%). Bei 5 Patienten ist die Anzahl der Blöcke weniger geworden (Pt 1) oder die Leitungsblöcke waren nicht mehr vorhanden (Pt 14, Pt 6, Pt 5, Pt 12); davon 3 Patienten, die entweder keine Therapie mehr benötigen, oder sich in der Ausschleichphase befinden (Gruppe 1 oder 2) und 2 Patienten, die sich ohne Therapie verschlechtern würden (Gruppe 4). Nur ein Patient mit Monotherapie IVIg (Gruppe 3) zeigte mehr Leitungsblöcke als vor Therapie. 6 Patienten zeigten im Verlauf der Therapie keine Veränderung der Anzahl und Lokalisation der Leitungsblöcke.

Tabelle 16:

Gruppenvergleich unterschiedlicher Parameter (Angegeben ist das jeweilige Signifikanzniveau)

	1-4 gesamt	1 und 2	1 und 3	1 und 4	2 und 3	2 und 4	3 und 4
CK zuletzt	0,2844	0,7237	0,0771	0,1489	0,5127	0,4795	0,2888
Sensibilität zuletzt	0,0517	0,3865	0,3074	0,0404	0,1138	0,0143	0,2428
Muskelatrophie zuletzt	0,1536	0,0736	0,0736	0,0404	1,0000	0,8231	0,8231
GM1-Ak vor Therapie	0,6799	0,2482	0,2482	0,3173	1,0000	0,8231	0,8231
MRC zuletzt	0,0150	0,3074	0,0277	0,0180	0,0463	0,0323	0,4795
PSA verändert	0,9244	0,7083	1,0000	0,6468	0,6374	1,0000	0,5541
LB verändert	0,7377	0,5746	1,0000	0,6171	0,4795	0,3496	0,3865

CK=Kreatinkinase

Ak=Antikörper

PSA=pathologische Spontanaktivität

LB=Leitungsblock

MRC= Pareseskala von 0-5 Kraftgraden

5. SF 36 und soziale Aspekte:

Tabelle 17:

Soziale Aspekte, Inanspruchnahme von Sozialleistungen und Frequenz der Physio-/Ergotherapie

Patient	Gruppe	Arbeitsunfähigkeitszeiten	Berentung	Krankengymnastik, Ergotherapie oder sonstiges
7	1	KH IVIg	nein	1/Woche
10	1	KH IVIg	Ja, regulär	Regelmäßig
14	1	KH IVIg	Ja, regulär	Nein
15	1	KH IVIg	nein	Täglich
1	2	KH IVIg	nein	1-2/Woche
3	2	KH IVIg und IA	nein	Regelmäßig
6	2	KH IVIg	Ja, regulär	Regelmäßig
11	2	KH IVIg	Ja, regulär	Keine Angaben vorhanden
4	3	KH IVIg und Diagnostik	nein	Nein
13	3	Seit 1999 AU; KH-Zeiten: keine Angabe möglich	Ja (andere Erkrankung)	Nein
2	4	KH IVIg und keine näheren Angaben möglich	nein	1/Woche
5	4	KH IVIg	nein	Nein
8	4	KH IVIg	Ja, regulär	Nein
9	4	KH IVIg und Diagnostik ca. 4 Wochen	nein	1/Woche
12	4	KH IVIg; AU 6 Wochen 2002	nein	Nein

KH=Krankenhausaufenthalte

IA=Immunadsorption

AU=Arbeitsunfähigkeit

Kein Patient wurde aufgrund der MMN berentet, keiner musste eine Umschulung vornehmen, kein Patient benötigt einen ambulanten Pflegedienst aufgrund der MMN.

Patient	Gruppe	PF (Physical Functioning)	RP (Role- Physical)	BP (Bodily Pain)	GH (General Health)	VT (Vitality)	SF (Social Functioning)	RE (Role- Emotional)	MH (Mental Health)	Reported health transition
7	1	100	100	100	87	75	100	100	68	1
10	1	95	100	100	77	80	100	100	80	1
14	1	95	100	84	72	85	100	100	100	2
15	1	95	100	100	82	85	100	100	80	2
1	2	80	100	74	82	65	75	33,3	64	1
3	2	65	50	41	62	70	62,5	33,3	68	2
6	2	70	100	74	35	50	62,5	100	72	2
11	2	nicht vorhanden								
4	3	75	100	100	72	75	100	100	80	2
13	3	65	75	100	62	80	100	66,7	88	4
2	4	45	75	100	45	60	100	100	88	3
5	4	100	100	100	90	80	100	100	88	3
8	4	30	25	100	62	60	100	66,7	60	4
9	4	25	100	100	62	65	100	66,7	80	3
12	4	80	75	41	35	35	100	100	60	3
Mittelwert	1+2=a	86	93	82	71	73	86	81	76	1,57
Abweichung von50		51,27	54,26	55,04	50,42	57,57	51,06	49,33	50,44	
Mittelwert	3+4=b	61	71	92	62	65	100	71	78	3,14
Abweichung von50		40,78	48,04	59,32	46,21	53,79	57,14	46,18	51,58	
Differenz (Betrag)	a-b	25	22	10	9	8	14	10	2	1,57
Mittelwert	Alle=c	74	82	87	67	69	93	76	77	2,36
Mittelwert	USA=d	84	81	75	72	61	83	81	75	nd
Differenz (Betrag)	c-d	10	1	12	5	8	10	5	2	nd
Abweichung von 50		46,24	51,15	57,18	48,55	55,68	54,10	47,76	51,01	

Tabelle 18:
SF-36 der Patienten

5. Diskussion:

Im Gegensatz zu Affektionen des 2. Motoneurons wie die ALS und SMA sprechen Patienten mit MMN auf die immunmodulatorische Therapie mit intravenösen Immunglobulinen an. Bisher existiert kein allgemeingültiges Kriterium, welches vor allem zu Erkrankungsbeginn klar zwischen diesen ätiologisch unterschiedlichen Störungen auf trennt. Das Ziel ist es, diese sehr teure und zeitaufwendige Immunglobulintherapie allen Patienten zu geben, die davon profitieren, ohne medizinische Ressourcen an Patienten zu verschwenden, die nicht profitieren werden.

Einige Arbeitsgruppen versuchten klinische, laborchemische und elektrophysiologische Bedingungen für die Diagnose einer MMN zu finden [Berg-Vos et al., 2000; Olney et al., 2003; Taylor et al., 1996].

Viele Autoren sehen das Vorhandensein eines Leitungsblocks als das ausschlaggebende Kriterium für die Diagnose einer MMN an. Allerdings konnte in Studien gezeigt werden, dass auch Patienten ohne Leitungsblock von der Behandlung profitieren. [Ellis et al., 1999; Katz et al., 2002]. Hohe IgM-GM1-Antikörpertiter sind relativ spezifisch, aber nicht sensitiv genug: nur schätzungsweise 50 % der Patienten mit behandelbarer motorischer Neuropathie haben diese Antikörper [Bouche et al., 1995].

Aufgrund dieser Tatsache (keine vorhandenen Kriterien, die ein Ansprechen voraussagen können) führten wir eine Studie mit 40 Patienten durch, welche an einem rein motorischen Syndrom des 2. Motoneurons litten und wiederholt IVIg bekamen. Ausschlaggebend für die Aufnahme in die Studie waren lediglich klinische Kriterien. Das wiederholte Ansprechen auf die IVIg-Therapie wurde als Goldstandard verwendet, um zwischen MMN und anderen Störungen des motorischen Systems zu unterscheiden. Ziel der Studie war es, angemessenere Kriterien für ein positives Ansprechen auf IVIg zu definieren.

In unserer Studie fand sich kein einzelner klinischer, laborchemischer oder neurophysiologischer Parameter, welcher genau nur und alle Ansprecher bezeichnet. Es gibt einen Parameter, der ein Nichtansprechen voraussagt: der Nachweis einer generalisierten, über die klinisch betroffene(n) Extremität(en) hinausgehende Denervierung in der Elektromyographie. Das unterstreicht, dass bei behandelbaren motorischen Neuropathien im Gegensatz zu (degenerativen) spinalen Muskelatrophien keine subklinische Denervation dem Beginn der Paresen vorausgeht.

Unseres Wissens gibt es keine verfügbaren Daten in der Literatur, die sich mit der räumlichen Zuordnung elektromyographischer Befunde bei Patienten mit Motoneuronenerkrankungen

befassen. Die meisten Artikel, die neurophysiologische Veränderungen bei MMN-Patienten beschreiben, beschäftigen sich ausführlichst mit der Definition und Relevanz eines Leitungsblocks. Wenn wir für unsere Studie als Haupteinschlusskriterium für eine Therapie mit IVIg die Existenz eines Leitungsblocks verwendet hätten, wäre ein Drittel der Responder unbehandelt geblieben. Andererseits sprach ein Drittel der Patienten mit Leitungsblock nicht auf die Behandlung an. Nobile und Mitarbeiter untersuchten 23 Patienten mit dem klinischen Bild einer MMN und fanden heraus, dass Patienten mit möglichem Leitungsblock entsprechend den Kriterien der AAEM (American Association of Electrodiagnostic Medicine) sich nicht von Patienten mit sicherem Leitungsblock unterschieden. 33 % der Patienten ohne Leitungsblock sprachen an [Nobile-Orazio et al., 2002].

Ellis fand heraus, daß 4 von 10 Patienten, Katz, dass 3 von 6 ohne Leitungsblock auf IVIg ansprachen [Ellis et al., 1999; Katz et al., 2002].

Andererseits gibt es Studien, in denen ca. 30 % der Patienten mit Verdacht auf MMN und Leitungsblock nicht auf die Behandlung ansprachen [Federico et al., 2000; Berg-Vos et al., 2000].

Diese Zahlen, ähnlich den unseren, deuten darauf hin, daß das Vorhandensein eines Leitungsblocks für die Therapieentscheidung bei Patienten mit vermuteter MMN nur eine begrenzte Rolle spielen sollte.

Pfeiffer und Mitarbeiter verglichen verschiedene Leitungsblockkriterien bei Guillian-Barré-Syndrom, ALS, hereditärer Neuropathie (CMT 1), CIDP und MMN hinsichtlich Sensitivität und Spezifität. Hierbei fanden sie heraus, dass für chronische Neuropathien mit vorgeschädigten Nerven strengere Leitungsblockkriterien angewendet werden sollten, als für akute Neuropathien. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Strenge der Leitungsblockkriterien und dem Ansprechen auf die Therapie. Eine Studie forderte für die Definition eines Leitungsblockes eine Amplitudenreduktion von mehr als 40 %. Alle Patienten mit Leitungsblock sprachen auf die Therapie an, während nicht alle Patienten mit Leitungsblock ansprachen, für welche weniger strenge Leitungsblockkriterien herangezogen wurden [Pfeiffer et al., 2000].

Ein erhöhter CK-Wert macht ein Ansprechen unwahrscheinlicher, aber schließt es nicht aus: 79 % der Patienten mit erhöhten CK-Werten sprachen nicht auf IVIg an. Der mittlere CK-Wert der Responder und Nonresponder unterscheidet sich signifikant. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Berg-Vos berichtet, welcher allerdings nur MMN-Patienten mit Leitungsblock in die Studie eingeschlossen hatte [Berg-Vos et al., 2000]: 30 % der Responder

und 83 % der Nonresponder hatten erhöhte CK-Werte. Frühere Untersuchungen zeigten, dass besonders ALS-Patienten erhöhte CK-Werte aufweisen [Edmonds u. Ziegler, 1975].

Der einzige Parameter, der mit einem Ansprechen hoch korrelierte, war ein signifikant erhöhter IgM-GM1-Antikörpertiter. Alle diese Patienten profitierten von der Immunglobulingabe. Im klinischen Alltag stellt sich das Problem, dass nur eine kleine Anzahl der behandelbaren Patienten signifikant erhöhte Titer aufweist, während der größte Anteil negative oder unspezifisch erhöhte Titer hat.

So hatten in unserer Studie nur 4 Patienten einen signifikant hohen Antikörpertiter, 5 weitere Patienten zeigten einen unspezifisch erhöhten Titer. In der Literatur findet sich eine weite Spanne für die Anzahl der Patienten mit IgM-GM1-Antikörpertitern, wobei allerdings die Erhöhung nie genau spezifiziert wird: 22% [Le Forestier et al., 1997] bis 79 % [Pestronk et al., 1994] der Patienten hatten erhöhte Titer. Nach Pestronk kann die Anzahl der Patienten mit positiven Titern auf 85 % erhöht werden, indem man einen modifizierten Enzymimmunoassay verwendet [Pestronk et al., 1997]. Dieses Ergebnis konnte allerdings nicht bestätigt werden [Carpo et al., 1999].

Um die Anzahl der Patienten zu erhöhen, welche wahrscheinlich auf IVIg ansprechen werden, schlagen wir ein Punktesystem vor, in welchem klinische, laborchemische und elektrophysiologische Parameter einzelner Patientendaten berücksichtigt werden. In unserer Studie konnten mit Hilfe dieses Systems alle Responder identifiziert werden. Alle Patienten mit 2 oder mehr Punkten sollten mit mindestens 2 Zyklen IVIg behandelt werden.

Trotzdem existiert auch in unserem Punktesystem bei 2 Punkten ein Bereich, der keinen sicheren Rückschluß auf ein Ansprechen zulässt. 12 Patienten erhielten 2 Punkte. 5 davon waren Responder (28% aller Responder), 7 Nonresponder (32% aller Nonresponder). Andererseits besteht bei einem Patienten mit 2 Punkten zu 42 % die Chance, dass er ansprechen wird. Alle 15 Patienten mit 0 oder 1 Punkt wurden als Nonresponder identifiziert und 72% aller Patienten mit 2 oder mehr Punkten sprachen an. So bleibt kein potentieller Responder unbehandelt.

Wenn wir die Behandlungskriterien verwendet hätten, die Berg-Vos vorschlägt (Leitungsblock), wären 30 % der behandelbaren Patienten nicht behandelt worden (7 Responder unter den 23 Patienten ohne Leitungsblock). 35% der Nonresponder hätten umsonst IVIg bekommen (6 Nonresponder unter den 17 Patienten mit Leitungsblock). Das zeigt, daß das Vorhandensein eines Leitungsblocks als Einschlußkriterium eine nicht unbedeutende Überlappung der Responder und Nonresponder nach sich zieht. Das Punktesystem kann diese Überlappung verkleinern. Die Anzahl der Responder, welche nicht

behandelt werden würden, weil sie keinen Leitungsblock haben, kann von 30% (Responder ohne Leitungsblock) auf 0 % (alle Responder hatten 2 oder mehr Punkte) reduziert werden. Die Anzahl der Nonresponder kann von 35% (Nonresponder mit Leitungsblock) auf 28% (7 Nonresponder mit 2 Punkten in der Gruppe von Patienten mit 2 oder mehr Punkten) reduziert werden.

So kann die Anzahl der behandelbaren Patienten erhöht werden ohne Kostenerhöhung durch ungerechtfertigte Therapie.

Eine Therapie mit hochdosierten Immunglobulinen ist auch im Langzeitverlauf effektiv, allerdings ist eine kontinuierliche, zyklische Gabe bei einem Großteil der Patienten erforderlich. Mit Hilfe unserer Studie wollten wir herausfinden, ob bestimmte klinische, laborchemische oder neurophysiologische Parameter Hinweise über die Entwicklung im Langzeitverlauf, gegebenenfalls unter einer kontinuierlichen Therapie, geben.

In unserer Studie war, im Gegensatz zu anderen Studien über den Langzeitverlauf [Vucic et al., 2004; Terenghi et al., 2004; Berg-Vos et al., 2002; Azulay et al., 1997; Bouche et al., 1995] die Existenz eines Leitungsblocks kein notwendiges Einschlusskriterium.

10 (73%) der 15 untersuchten Responder blieben in unterschiedlichen Graden abhängig von IVIg. 4 Patienten (27%) kommen seit mehreren Jahren ohne Rückfall ohne IVIg aus, ein Patient erhält Cyclosporin A per os als Monotherapie. In anderen Langzeitstudien konnten ebenfalls unterschiedliche Patientengruppen beobachtet werden. Einige Studien beschreiben Patienten, welche schon seit mehreren Jahren ohne Rückfall ohne IVIg klinisch stabil blieben [Vucic et al., 2004; Terenghi et al., 2004; Berg-Vos et al., 2002; Azulay et al., 1997].

Detaillierte Daten zu dieser Patientengruppe werden nicht genannt. In jeder Langzeitstudie bleibt eine bestimmte Anzahl von Patienten abhängig von IVIg (Vucic 2004 (90%), Terenghi 2004 (100%), Berg-Vos 2002 (100%), Azulay 1997 (83%)). In einer Studie werden 5 Patienten erwähnt, welche sich ohne jede Therapie wieder spontan erholten oder ohne IVIg klinisch stabil blieben [Bouche et al., 1995].

Wir konnten im Hinblick auf den Langzeitverlauf zwei Patientengruppen identifizieren (Gruppe 1: Patienten, mit einem guten Langzeittherapie-Ergebnis und Gruppe 2: Patienten mit einem schlechten Langzeittherapie-Ergebnis). Dabei wurden die Gruppen 1 und 2 der Studie 2 zu Gruppe 1 zusammengefasst, die Gruppen 3 und 4 der Studie 2 zu Gruppe 2.

Die mittlere Jahresdosis lag bei 752 g und war niedriger in der ersten Gruppe (585g) als in der zweiten Gruppe (919g). Das mittlere Intervall zwischen zwei Behandlungen lag bei 7 Wochen und war länger in der ersten Gruppe (8,9 Wochen) als in der zweiten Gruppe (5,2 Wochen). In

unserer Studie verbesserte sich die Muskelschwäche bei 8 Patienten (53%), bei 7 Patienten (47%) verschlechterte sich die Muskelschwäche unter das Niveau vor Therapie oder blieb unverändert vorhanden, obwohl die IVIg-Dosis angepasst wurde.

In der Studie von Vucic et al. wurde die höchste IVIg-Dosis verabreicht (1370g/Jahr). Alle 10 Patienten verbesserten sich kontinuierlich klinisch und neurophysiologisch über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 7,25 Jahren (3,5-12 Jahre) über das Niveau vor Therapie [Vucic et al., 2004]. Das behandlungsfreie Intervall betrug 4 Wochen und wurde unabhängig vom klinischen Befund festgelegt. Eine konstante und durchgehende Therapie mit hohen IVIg-Dosierungen beziehungsweise nur kurzen behandlungsfreien Intervallen von Anfang an scheint erfolgreich zu sein.

Die Patienten der Studie von Terenghi et al. bekamen durchschnittlich 588g IVIg im ersten Behandlungsjahr und 908 g im letzten. 5 (50%) der 10 untersuchten Patienten verschlechterten sich unter das Niveau vor Therapie oder bleiben unverändert schwach, 5 (50%) Patienten verbesserten sich. Weder die jährliche Dosis (604 g gegenüber 669 g) noch das behandlungsfreie Intervall trennte zwischen den beiden Gruppen auf. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, welche wenigstens 5 Jahre IVIg bekamen und 12 Jahre beobachtet wurden [Terenghi et al., 2004]. Die mittlere jährliche Dosis in der Studie von Berg-Vos et al. betrug 886g. 8 Patienten von 11 verbesserten sich (73%), 3 bleiben unverändert oder verschlechterten sich unter das Niveau vor der Therapie [Berg-Vos et al., 2002].

In unserer Studie verbesserte sich der Score für die Muskelkraft (MRC) von Gruppe 1 kontinuierlich von Therapiebeginn an bis zur letzten Verlaufskontrolle, obwohl die IVIg-Dosis reduziert wurde. Der Score, welcher Alltagsfähigkeiten bewertet (NSS), war am höchsten nach dem ersten IVIg-Zyklus und bei der letzten Verlaufskontrolle immer noch ein wenig höher als vor Therapie. In der 2. Gruppe entwickelten sich der MRC und NSS parallel: die höchsten Werte wurden nach dem 6. Behandlungszyklus erreicht, dann begann, trotz Erhöhung der IVIg-Dosis, eine Verschlechterung der Kraft und der Fertigkeiten im Alltag. In den meisten Studien wurde die maximale Verbesserung spätestens nach dem dritten Behandlungszyklus beobachtet [Vucic et al., 2004; Berg-Vos et al., 2002; Van den Berg et al., 1998; Azulay et al., 1997], dann nahm bei einem Teil der Patienten die gewonnene Kraft im Verlauf der Erkrankung wieder ab, bei manchen auch bis unter das Niveau vor Behandlungsbeginn [Berg-Vos et al., 2002; Azulay et al., 1997]. In jeder Studie zeigt nur eine Minderheit eine anhaltende Verbesserung durch die Therapie, so dass der natürliche Verlauf der Erkrankung bei dem größten Teil der Patienten insgesamt nur verzögert wird. Die einzige

Ausnahme stellt die Studie von Vucic et al. dar, in welcher keine Verschlechterung beobachtet wurde [Vucic et al., 2004].

Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht bei Patienten mit oder ohne Leitungsblock. Das Vorhandensein eines Leitungsblocks ist im Hinblick auf das Ergebnis einer Langzeittherapie kein wegweisendes Kriterium. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten einen Leitungsblock bei 12 Patienten und lokalisierte PSA bei 11 Patienten vor Behandlungsbeginn. Messungen der sensiblen Nerven waren bei allen Patienten unauffällig. Wir definierten einen akuten Axonverlust als lokales Vorhandensein von PSA, ähnlich wie Vucic et al.

Hinsichtlich des Vorhandenseins eines Leitungsblockes oder PSA lokal zu Therapiebeginn fand sich bei Patienten ohne Muskelatrophie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (LB: Gruppe 1: 3 Patienten, Gruppe 2: 4 Patienten; PSA: Gruppe 1: 4 Patienten, Gruppe 2: 3 Patienten). In der Gruppe der Patienten mit Muskelatrophie fiel die Verteilung des Vorhandenseins eines Leitungsblockes und PSA lokal zu Therapiebeginn deutlich unterschiedlich in den beiden Gruppen aus (LB: Gruppe 1: 2, Gruppe 2: 6; PSA: Gruppe 1: 1, Gruppe 2: 5).

In unserer Studie konnten wir feststellen, dass besonders bei Patienten der zweiten Gruppe, in welcher fast jeder Patient eine umschriebene Muskelatrophie hatte, der akute Axonverlust im Langzeitverlauf zunahm.

Wir fanden Zeichen für Re- und Demyelinisierungen, wobei die Remyelinisierung in beiden Gruppen gleichermaßen zu sehen war. 1 Patient der zweiten Gruppe zeigte Reinnervation. Somit zeigte sich bei unseren Patienten keine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Veränderung der elektrophysiologischen Befunde unter Therapie; die elektrophysiologischen Befunde waren wechselnd.

Terenghi et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer klinischen Verschlechterung und Abnahme des motorischen Aktionspotentials zeigen, welcher besonders deutlich nach dem 7. Behandlungsjahr war. Außerdem fanden sie unter Therapie eine Zunahme der Anzahl der Leitungsblöcke als elektrophysiologischen Hinweis auf eine fortschreitende Demyelinisierung [Terenghi et al., 2004]. Vucic et al. hingegen fanden heraus, dass eine Verbesserung der Paresen von einer Verbesserung des Axonverlustes und der Anzahl der Leitungsblöcke gefolgt war [Vucic et al., 2004]. Andere Studien bewerteten die Reduktion der Amplitude des motorischen Aktionspotentials als Zeichen eines Axonverlustes und zeigten, dass niedrige CMAPs sich unter Therapie nicht veränderten und dass sich die Amplituden des CMAPs unter Therapie verringerten [Berg-Vos et al., 2002; Terenghi et al., 2004]. Außerdem kamen neue Leitungsblöcke hinzu, während die bereits vorhandenen zum

Teil verschwanden. Diese Hinweise für Re- und Demyelinisierungen wurden durch die Beobachtung des klinischen Verlaufs unterstützt: einige Patienten entwickelten eine Muskelschwäche in bis dahin nicht betroffenen Muskeln [Berg-Vos et al., 2002; Terenghi et al., 2004].

In unserer Studie lag die Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn im Mittel bei 6,4 Jahren und war in der ersten Gruppe kürzer (5,1 Jahre) als in der zweiten Gruppe (7,7 Jahre). Diesen Unterschied der Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn beschrieb auch Bouche et al.. Bei Patienten mit gutem Langzeiterfolg lag die durchschnittliche Dauer bei 6,7 Jahren und bei Patienten mit schlechtem Langzeiterfolg bei 12,06 Jahren (im Mittel 9,2 Jahre) [Bouche et al., 1995]. Andere Studien hingegen fanden keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen [Azulay et al., 1997]. Vucic et al. behandelte Patienten mit einer Erkrankungsdauer bis zu 26 Jahren (im Mittel 10,5 Jahre) [Vucic et al., 2004].

In unserer Studie war der Grad der Muskelatrophie als Zeichen der axonalen Schädigung und nicht die Lokalisation der Parese zu Beginn entscheidend für den Langzeitverlauf. Von 15 Patienten hatten 7 keine Muskelatrophie. Von diesen Patienten ohne Muskelatrophie blieben 6 ohne fortgesetzte IVIg-Infusionen oder trotz reduzierter Dosis (86%) stabil, während dies nur bei 2 Patienten mit Muskelatrophie (25%) der Fall war. Der Langzeitverlauf unserer Patienten lässt sich mit denen aus der Studie von Bouche et al. vergleichen. Sie fanden heraus, dass 11 von 17 Patienten (65%) mit MMNCB und Muskelatrophie auf einen ersten Infusionszyklus ansprachen, aber die wiedergewonnene Kraft innerhalb von 6 Monaten wieder nachließ (Beobachtungszeitraum: mindestens 2 Jahre). 6 Patienten (5 ohne Muskelatrophie: 83%) zeigten ein sehr gutes erstes und andauerndes Ansprechen auf die Infusionen [Bouche et al., 1995].

Außerdem fanden wir heraus, dass Patienten mit subjektiven Sensibilitätsstörungen einen besseren Langzeitverlauf zeigten: 8 Patienten litten an Hyp- oder Parästhesien, davon gehörten 6 Patienten zur ersten Gruppe (75%). Diese Beobachtungen wurden indirekt unterstützt durch die Studie von Bouche et al.. 24 Patienten mit MMNCB ohne subjektive Sensibilitätsstörungen wurden untersucht, trotzdem zeigten 7 von 12 Nervenbiopsien des sensiblen N. radialis Beeinträchtigungen (Kluster, Re-/Demyelinisierungen und Axonverlust) [Bouche et al., 1995]. In den meisten Studien zum Langzeitverlauf wurden Patienten mit subjektiven Sensibilitätsstörungen nicht ausgeschlossen [Terenghi et al., 2004; Berg-Vos et al., 2002; Azulay et al., 1997]. Detaillierte Daten zu dieser Patientengruppe werden nicht genannt.

Die Höhe der Kreatinkinase ließ keine Rückschlüsse auf den Langzeitverlauf zu.

In unserer Studie waren Schwankungen des IgM-GM1-Antikörpertiters nicht mit klinischen Änderungen korreliert und hohe Antikörpertiter sagten keinen besseren Langzeitverlauf voraus. IVIg beeinflusste die Höhe des Titers nicht, was genauso auch in anderen Studien beschrieben wurde [Vucic et al., 2004; Van den Berg et al., 1998]. In unserer Studie entwickelte ein Patient mit negativem Antikörpertiter vor Therapie hochtitrige Antikörper unter intravenöser Cyclophosphamidgabe, während eine Studie einen signifikanten Abfall des Antikörpertiters unter Cyclophosphamid beschreibt [Meucci et al., 1997].

Es besteht keine einheitliche Meinung über die Rolle erhöhter oder negativer IgM-GM1-Antikörpertiter im Hinblick auf den Langzeitverlauf. Ellis et al. und Vucic et al. fanden keine Korrelation [Ellis et al., 1999; Vucic et al., 2004]. Allerdings hatten in der Studie von Azulay et al. 5 von 6 Patienten, welche nicht von einer Langzeittherapie profitierten, negative Antikörpertiter [Azulay et al., 1997]. Ähnliches zeigten auch Bouche et al. . 5 von 6 Patienten mit einem guten Langzeitverlauf hatten signifikant erhöhte Antikörpertiter [Bouche et al., 1995].

In der Literatur sind wenige Daten zum Langzeitverlauf von Patienten mit MMN verfügbar. Besonders zu den Daten von Patienten, welche sich spontan verbesserten oder welche kein IVIg mehr brauchten, werden keine detaillierten Angaben gemacht. Diese beiden Patientengruppen gibt es in jeder Studie zum Langzeitverlauf von MMN-Patienten. Auch in unserer Studie, in welcher ein Leitungsblock kein notwendiges Einschlusskriterium war. Ein Leitungsblock gibt also keinen Hinweis auf den Langzeitverlauf.

Verschiedene Prozesse (Myelinisierungsvorgänge und axonale Veränderungen) sind von IVIg beeinflusst. Vielleicht kann der Axonverlust durch höhere Dosierungen und frühzeitigen Therapiebeginn mit IVIg verhindert werden, besonders bei Patienten mit subjektiven Sensibilitätsstörungen und ohne Muskelatrophie. Patienten ohne Sensibilitätsstörungen und mit Muskelatrophie zeigen einen verbesserten Langzeitverlauf bei frühzeitigem Beginn einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie. Es gibt nur eine Studie, in welcher eine zusätzliche immunsuppressive Therapie (Cyclophosphamid) von Anfang an mit IVIg zusammen gegeben wurde, diese musste aber wegen erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, das IVIg-Präparat zu wechseln. Nach unserer Erfahrung profitieren einige Patienten davon.

Drei der Responder bekamen im Verlauf der IVIg-Therapie Mycophenolat mofetil. Durch die Therapie konnte weder eine Intervallverlängerung noch eine Dosisreduktion ermöglicht werden. Zum selben Ergebnis kommt Umapathi, der 2002 einen MMN-Patienten beschreibt, welcher Mykophenolat mofetil bekam [Umapathi u. Hughes, 2002]. Einer unserer Patienten

bekam Cyclophosphamid intravenös, was keine wesentliche Verlängerung des Intervalls erbracht, wobei erst ca. 10 Jahre nach Krankheitsbeginn der Cyclophosphamid-Versuch unternommen wurde. Meucci (1997), Azulay (1997) und Terenghi (2004) allerdings beobachteten Intervallverlängerungen und größere Therapiepausen von IVIg unter zusätzlicher Cyclophosphamidgabe oral oder intravenös. Die Nebenwirkungsrate war in der Langzeilverlaufstudie mit Cyclophosphamid bei Meucci hoch: zwei Patienten hatten eine hämorrhagische Zystitis, die nach Absetzen sistierte, eine davon bekam eine bleibende Amenorrhoe. In keiner Studie konnte eine Therapiepause oder ein Absetzen der IVIg-Therapie ohne Zusatzmedikation erreicht werden. Vielleicht war die Dosis zu niedrig oder die Intervalle zu lang.

Keiner unserer Patienten musste aufgrund der MMN berentet werden, alle können weiterhin ihre Arbeit ausführen, sofern sie nicht regulär berentet sind. Auch in der Literatur wurde nur über zwei Patienten mit einem fatalen Verlauf berichtet; in den meisten Fällen können die Patienten, trotz der vorhandenen motorischen Defizite, nach einigen Jahren ihre erlernte Beschäftigung wieder aufnehmen [Taylor et al., 2000]. In der Literatur fanden sich keine Angaben über die soziale Entwicklung von Patienten mit MMN ohne Therapie, so daß über den Verlauf, insbesondere im Hinblick auf die Arbeitsfähigkeit keine Aussage gemacht werden kann.

Der SF-36 zeigt innerhalb der beiden Respondergruppen (erste Gruppe: Patienten mit gutem Langzeitergebnis; zweite Gruppe: Patienten mit schlechtem Langzeitergebnis) Unterschiede. Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht in den Items „Physical functioning“ und „Role physical“, beides sind Items, die körperliche Funktionen abfragen. Der kleinste Unterschied zeigt sich im Bereich „Mental health“. Im Vergleich mit der amerikanischen Normalbevölkerung zeigen sich die größten Unterschiede in den Items Bodily Pain, Physical Functioning and Social Functioning. Dabei erreichen die MMN-Patienten höhere Werte für Bodily Pain und Social Functioning, die amerikanische Normalbevölkerung hat einen höheren Wert für Physical Functioning. Hier spielen eventuell auch kulturelle Unterschiede eine Rolle. Es gibt keine Norm des SF-36 für PNP-Patienten [John et al., 1993/1994].

Insgesamt hatten 9 von 15 Patienten bei uns Nebenwirkungen (60%), keine davon ernsthaft. 4 hatten Kopfschmerzen (Meucci 1997: 4 von 6), darunter zwei Migränepatienten. Bei einem dieser Patienten wurde ein Migräneanfall durch IVIg ausgelöst. 6 Patienten hatten Hauterscheinungen (Ekzem, Exanthem, Flush, Pruritus), 2 Patienten bekamen eine aseptische Meningitis (Meucci 1997:1 von 6). 6 Patienten (40%) vertrugen IVIg gut (Meucci 33%)

[Meucci et al., 1997]. Bei Azulay hatten 8 von 18 Fieber, Kopfschmerzen (einer eine aseptische Meningitis) oder Hautausschlag (44%) [Azulay et al., 1997]. Van den Berg fand bei einem von 7 Patienten Fieber, bei 2 Patienten einen Hautausschlag, im Verlauf mit reduzierter Dosis bei 2 Patienten Hautausschlag, einem Kopfschmerzen, zwei mit Leukopenie, einem Müdigkeit [Van den Berg et al., 1998].

70% aller Patienten hatten bei Ellis 1999 Kopfschmerzen, Übelkeit oder Fieber. Ein Patient hatte erst beim 2. Zyklus eine ausgeprägte allergische Reaktion (Kreislaufzusammenbruch). Bei einem Patienten trat 9 Tage nach der ersten Infusion ein atopisches Ekzem auf, das nach 6 Monaten hautärztlicherseits mit Azathioprin behandelt werden musste [Ellis et al., 1999].

Auch wir beobachteten zeitverzögerte Nebenwirkungen bei 4 Patienten, 3 davon leiden seit 1-2 Jahren infusionsunabhängig unter den Nebenwirkungen (Berg-Vos et al., 2002; 2 von 7 Patienten Hautveränderungen infusionsunabhängig). Über diese zeitverzögerten Nebenwirkungen, die auch unbeeinflusst von den Infusionen bleiben, gibt es keine größeren Studien.

6. Zusammenfassung:

Die MMN ist eine Immuneuropathie, welche elektrophysiologisch mit einem Leitungsblock einhergehen kann; einige Patienten haben erhöhte IgM-GM1-Antikörpertiter. Klinisch kann die MMN mit degenerativen Motoneuronerkrankungen verwechselt werden. Im Gegensatz zu degenerativen Motoneuronerkrankungen ist die MMN eine behandelbare Erkrankung. Die bisher für viele Patienten mit MMN einzige erfolgreiche Therapie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) ist sehr teuer, und bei Patienten mit kardiovaskulären oder hämatologischen Grunderkrankungen mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko verbunden. Deshalb ist eine Optimierung der Auswahlkriterien sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht zwingend geboten.

Es gibt einige Studien, die verschiedene Parameter im Zusammenhang mit einem Ansprechen auf IVIg untersucht haben [Azulay et al., 1997; Berg-Vos et al., 2000; Bouche et al., 1995].

Diese Studien verlangen als Einschlusskriterium einen sicheren, wahrscheinlichen oder möglichen Leitungsblock, wobei nicht alle Patienten auf IVIg angesprochen haben.

Das Vorhandensein eines Leitungsblocks als Charakteristikum der MMN wird kontrovers diskutiert, da nicht alle Patienten mit Leitungsblock aber einige Patienten ohne Leitungsblock auf die Therapie ansprechen.

Das Einschlusskriterium unserer Studie war das typische, klinische Erscheinungsbild mit langsam progredienten, schlaffen Paresen. Wir konnten mit Hilfe eines Summscores, gebildet aus einfach zu erhebenden Parametern (Kreatinkinase, IgM-GM1-Antikörper, pathologische Spontanaktivität, Leitungsblock, Pareselokalisation), den Anteil der Responder im Vergleich zu Studien mit dem Einschlusskriterium „Leitungsblock“ erhöhen, ohne den Anteil der Nonresponder zu vergrößern.

Im Hinblick auf die Therapieeffektivität im Verlauf untersuchten wir verschiedene Formen des langfristigen Ansprechens auf IVIg. Hier konnten zwei Gruppen unterschieden werden: eine Gruppe von Patienten, welche sich stetig verbesserte, und eine Gruppe von Patienten, welche zur Erhaltung des Status quo regelmäßige Infusionen brauchten. Im Wesentlichen unterschieden sich beide Gruppen klinisch: wesentliche Unterscheidungskriterien waren subjektive Sensibilitätsstörung und der Grad der Muskelatrophie. Der Verlauf des IgM-GM1-Antikörpertiters und die Aktivität der Kreatinkinase, die Veränderung der Leitungsblöcke oder der pathologischen Spontanaktivität zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Fazit:

IVIg ist nach wie vor die effektivste und nebenwirkungsärmste Therapie der MMN. Um zu entscheiden, ob ein Patient von IVIg profitieren wird, sollte nicht das Vorhandensein eines Leitungsblocks ausschlaggebend sein. Die primäre Therapieentscheidung kann mit Hilfe des Summenscores verbessert werden. Von der Langzeittherapie profitieren vor allem Patienten mit subjektiven Sensibilitätsstörungen und ohne Muskelatrophien. Insgesamt ist der Verlauf der Erkrankung unter Therapie insbesondere im Hinblick auf die Arbeitsfähigkeit günstig.

7. Literaturverzeichnis

Azulay JP, Pouget J, Rihet P, Serratrice G (1996). [Treatment of multifocal motor neuropathies]: *Rev Neurol (Paris)*; 152:380-382.

Azulay JP, Rihet P, Pouget J, Cador F, Blin O, Boucraut J, Serratrice G (1997). Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 62:391-394.

Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, van den Berg LH (2000). Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment: *Ann Neurol*; 48:919-926.

Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, van den Berg LH (2002). Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment: *Brain*; 125:1875-1886.

Berg-Vos RM, Vissier J, Franssen H, de Vissier M, de Jong JM, Kalmijn S, Wokke JH, van den Berg LH (2003). Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes: *Brain*; 126:1036-1047

Berger AR, Bradley WG, Brannagan TH, Busis NA, Cros DP, Dalakas MC, Danon MJ, Donofrio P, Engel WK, England JD, Feldman EL, Freeman RL, Kinsella LJ, Lacomis D, Latov N, Menkes DL, Sander HW, Thomas FP, Triggs WJ, Windebank AJ, Wolfe GI (2003). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: *J Peripher Nerv Syst*; 8:282-284.

Biessels GJ, Franssen H, Van den Berg LH, Gibson A, Kappelle LJ, Venables GS, Wokke JH (1997). Multifocal motor neuropathy: *J Neurol*; 244:143-152.

Boonyapisit K, Katirji B (2000). Multifocal motor neuropathy presenting with respiratory failure: *Muscle Nerve*; 23:1887-1890.

Bouche P, Moulounguet A, Younes-Chennoufi AB, Adams D, Baumann N, Meininger V, Leger JM, Said G (1995). Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 59:38-44.

Brannagan TH (2002). Intravenous gammaglobulin (IVIg) for treatment of CIDP and related immune-mediated neuropathies: *Neurology*; 59:S33-S40.

Breland AE jr, Currier RD (1967). Multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis in Mississippi. *Neurology*; 17:1011-6.

Cappellari A, Nobile-Orazio E, Meucci N, Levi Minzi G, Scarlato G, Barbieri S (1997). Criteria for early detection of conduction block in multifocal motor neuropathy (MMN): a study based on control populations and follow-up of MMN patients: *J Neurol*; 244:625-630.

Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE (2003). The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg: *Neurology*; 60:1822-1824.

Carpo M, Allaria S, Scarlato G, Nobile-Orazio E (1999). Marginally improved detection of GM1 antibodies by Covalink ELISA in multifocal motor neuropathy: *Neurology*; 53:2206-2207.

Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, Kuncl RW, Drachman DB, Freimer ML, Miller RG, Griffin JW (1993). Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin: *Ann Neurol*; 33:237-242.

Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, Kuncl RW, Freimer ML, Griffin JW (1994). Multifocal motor neuropathy: electrodiagnostic features: *Muscle Nerve*; 17:198-205.

Chaudhry V (1998). Multifocal motor neuropathy: *Semin Neurol*; 18:73-81.

Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB (2001). Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases: *Neurology*; 56:94-96.

Corbo M, Abouzahr MK, Latov N, Iannaccone S, Quattrini A, Nemni R, Canal N, Hays AP (1997). Motor nerve biopsy studies in motor neuropathy and motor neuron disease: *Muscle Nerve*; 20:15-21.

Corcia P, Beaume A, Guennoc AM, de Toffol B, Preud'homme JL, Autret A (1999). [Acute demyelinating motor neuropathy: an atypical form of the Guillain-Barre syndrome?]: *Rev Neurol (Paris)*; 155:596-597.

Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncl RW, Griffin JW (1996). Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy: *Ann Neurol*; 39:319-325.

Dalakas MC, Stein DP, Otero C, Sekul E, Cupler EJ, McCrosky S (1994). Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy: *Arch Neurol*; 51:861-864.

Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, Simmons J, Wright I, Gregson N, Jacobs J (1994). Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 57:778-83.

Edmonds PJ, Ziegler DK (1975). Diagnostic value of serum creatine phosphokinase in motor neuron disease: *South Med J*; 68:1388-1390.

Ellis CM, Leary S, Payan J, Shaw C, Hu M, O'Brien M, Leigh PN (1999). Use of human intravenous immunoglobulin in lower motor neuron syndromes: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 67:15-19.

Eurelings M, Notermans NC, Franssen H, Van Es HW, Ramos LM, Wokke JH, Van den Berg LH (2001). MRI of the brachial plexus in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy: *Muscle Nerve*; 24:1312-1318.

- Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE (2000). Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study: *Neurology*; 55:1256-1262.
- Fischer D, Grothe C, Schmidt S, Schröder R (2004). On the early diagnosis of IVIg-responsive chronic multifocal acquired motor axonopathy. *J Neurol.*; 10: 1204-7.
- Gold R, Toyka KV (2001). *Immuntherapie neurologischer Erkrankungen*. Uni-Med Bremen London Boston:48-52.
- Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM (1995). Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies: *Brain*; 118:597-605.
- Holloway SM, Mitchell JD (1986). Motor neurone disease in the Lothian Region of Scotland 1961-81. *J Epidemiol Community Health*; 40:344-50.
- Hughes PR (2001). 79(th) ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy. 14-15 April 2000. Hilversum, The Netherlands: *Neuromuscul Disord*; 11:309-314.
- Iwatsubo T, Kuzuhara S, Kanemitsu A, Shimada H, Toyokura Y (1990). Corticofugal projections to the motor nuclei of the brainstem and spinal cord in humans. *Neurology*; 40:309-12. Erratum in: *Neurology*; 40:828.
- John E. Ware, Jr. *SF-36 Health Survey; Manual and Interpretation guide*. QualityMetric Incorporated-Lincoln, Rhode Island (1993/2002). The Health Assessment Lab- Boston Massachusetts
- John E. Ware, Jr; Mark Kosinski. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1, Second Edition*. QualityMetric Incorporated-Lincoln, Rhode Island (1994/2001)
- Kaji R, Shibasaki H, Kimura J (1992). Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy: *Neurology*; 42:506-509.
- Kaji R, Oka N, Tsuji T, Mezaki T, Nishio T, Akiguchi I, Kimura J (1993). Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy: *Ann Neurol*; 33:152-158.
- Kaji R (2003). Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies: *Muscle Nerve*; 27:285-296.
- Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Jackson CE, Amato AA, Barohn RJ (1997). Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy: *Neurology*; 48:700-707.
- Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, Wolfe GI, Nations SP, Saperstein DS, Amato AA (2002). Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination: *Neurology*; 58:615-620.

Kinsella LJ, Lange DJ, Trojaborg W, Sadiq SA, Younger DS, Latov N (1994). Clinical and electrophysiologic correlates of elevated anti-GM1 antibody titers. *Neurology*; 44:1278-82.

Kornberg AJ, Pestronk A (1995). Chronic motor neuropathies: diagnosis, therapy, and pathogenesis: *Ann Neurol*; 37 Suppl 1:S43-S50.

Lange DJ, Trojaborg W, Latov N, Hays AP, Younger DS, Uncini A, Blake DM, Hirano M, Burns SM, Lovelace RE (1992). Multifocal motor neuropathy with conduction block: is it a distinct clinical entity? *Neurology*; 42:497-505.

Latov N (2002). Diagnosis of CIDP: *Neurology*; 59:S2-S6.

Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clerment O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene: *Cell*; 13:155-65.

Le Forestier N, Chassande B, Moulonguet A, Maisonobe T, Schaeffer S, Birouk N, Baumann N, Adams D, Leger JM, Meininger V, Said G, Bouche P (1997). [Multifocal motor neuropathies with conduction blocks. 39 cases]: *Rev Neurol (Paris)*; 153:579-586.

Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N (2001). Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study: *Brain*; 124:145-153.

Leger JM, Salachas F (2001). Diagnosis of motor neuropathy: *Eur J Neurol*; 8:201-208.

Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK (1982). Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block: *Neurology*; 32:958-964.

Medical Research Council (1976). Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Her Majesty's Stationery Office. p. 1-2.

Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E (1997). Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 63:765-769.

Munsat TL, Andres PL, Finison L, Conlon T, Thibodeau L (1988). The natural history of motoneuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*; 3:409-13.

Nemni R, Santuccio G, Calabrese E, Galardi G, Canal N (2003). Efficacy of cyclosporine treatment in multifocal motor neuropathy: *J Neurol*; 250:1118-1120.

Niebroj-Dobosz I, Janik, P, Kwiecinski H (2004). Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in lower motor neuron syndromes. *Eur J Neurol*; 11:13-6.

Nobile-Orazio E, Meucci N, Barbieri S, Carpo M, Scarlato G (1993). High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: *Neurology*; 43:537-544.

- Nobile-Orazio E (2001). Multifocal motor neuropathy: *J Neuroimmunol*; 115:4-8.
- Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, Carpo M, Terenghi F, Bersano A, Priori A, Barbieri S, Scarlato G (2002). Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 72:761-766.
- Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV (2003). Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy: *Muscle Nerve*; 27:117-121.
- Parry GJ, Clarke S (1988). Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease: *Muscle Nerve*; 11:103-107.
- Parry GJ (1994). Antiganglioside antibodies do not necessarily play a role in multifocal motor neuropathy: *Muscle Nerve*; 17:97-99.
- Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, Alderson K, Adams RN (1988). A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside: *Ann Neurol*; 24:73-78.
- Pestronk A, Lopate G, Kornberg AJ, Elliott JL, Blume G, Yee WC, Goodnough LT (1994). Distal lower motor neuron syndrome with high-titer serum IgM anti-GM1 antibodies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and intravenous cyclophosphamide: *Neurology*; 44:2027-2031.
- Pestronk A, Choksi R (1997). Multifocal motor neuropathy. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent linkage of GM1 to ELISA plates: *Neurology*; 49:1289-1292.
- Pestronk A, Choksi R, Blume G, Lopate G (1997). Multifocal motor neuropathy: serum IgM binding to a GM1 ganglioside-containing lipid mixture but not to GM1 alone: *Neurology*; 48:1104-1106.
- Pfeiffer G, Wicklein EM, Wittig K (2000). Sensitivity and specificity of different conduction block criteria. *Clin Neurophysiol*; 8:1388-94
- Pongratz DE (1992). *Klinische Neurologie*, Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore: 505-508.
- Prendergast MM, Willison HJ, Moran AP (1999). Human monoclonal immunoglobulin M antibodies to ganglioside GM1 show diverse cross-reactivities with lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* strains associated with Guillain-Barre syndrome: *Infect Immun*; 67:3698-3701.
- Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (1991). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force: *Neurology*; 41:617-618.
- Rhee EK, England JD, Sumner AJ (1990). A computer simulation of conduction block: effects produced by actual block versus interphase cancellation: *Ann Neurol*; 28:146-156.

Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F (1986). Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia: *Eur Neurol*; 25:416-423.

Soueidan SA, Dalakas MC (1993). Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin: *Neurology*; 43:876-879.

Taylor BV, Gross L, Windebank AJ (1996). The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing: *Neurology*; 47:951-955.

Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ (2000). Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block: *Muscle Nerve*; 23:900-908.

Taylor BV, Dyck PJ, Engelstad J, Gruener G, Grant I, Dyck PJ (2004). Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. *J Neuropathol Exp Neurol*; 63:129-37.

Terenghi F, Allaria S, Scarlato G, Nobile-Orazio E (2002). Multifocal motor neuropathy and *Campylobacter jejuni* reactivity: *Neurology*; 59:282-284.

Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E (2004). How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? [In Process Citation]: *Neurology*; 62:666-668.

Umaphathi T, Hughes R (2002). Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies: *Eur J Neurol*; 9:683-685.

Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Leger JM (2002). Immunosuppressive treatment for multifocal motor neuropathy: *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD003217.

Uncini A, Santoro M, Corbo M, Lugaesi A, Latov N (1993). Conduction abnormalities induced by sera of patients with multifocal motor neuropathy and anti-GM1 antibodies: *Muscle Nerve*; 16:610-615.

Valls-Sole J, Cruz Martinez A, Graus F, Saiz A, Arpa J, Grau JM (1995). Abnormal sensory nerve conduction in multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block: *Neurology*; 45:2024-2028.

Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH (1995a). Improvement of multifocal motor neuropathy during long-term weekly treatment with human immunoglobulin: *Neurology*; 45:987-988.

Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, Jennekens FG, Wokke JH (1995b). Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 59:248-252.

Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH (1998). The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy: *Brain*; 121:421-428.

Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, Witkamp TD, Ramos LM, Notermans NC, Feldberg MA, Wokke JH (1997). Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy: *Neurology*; 48:1218-1224.

Verschueren A, Azulay JP, Attarian S, Boucraut J, Pellissier JF, Pouget J (2005). Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*;1:88-94.

Vital C, Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Fontan D, Barat M, Gbikpi-Benissan G, Orgogozo JM, Henry P, Brechenmacher C, Bredin A, Desbordes P, Ribiere-Bachelier C, Latinville D, Julien J, Petry K G (2000). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases: *Ultrastruct Pathol*; 24:363-369.

Vucic S, Black KR, Siao Tick Chong P, Cros D (2004). Multifocal motor neuropathy. Decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* ; 63:1264-1269

Westarp ME, Schreiber H, Westarp MP, Westphal KP, Mauch E, Kornhuber HH (1995). Cerebral magnetic resonance imaging pathology and cerebro-spinal fluid protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *Clin Neuropathol*. Jul-Aug; 14:228-32.

Wittstock M, Benecke R, Zettl UK (2003). Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects: *Eur Neurol*; 50:172-175.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALS = amyotrophe Lateralsklerose

AMAN = acute motor aquired axonopathy

ca. = zirka

CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

CK = Kreatinkinase

CMT = Charcot-Marie-Tooth

CP = Cyclophosphamid

d = Tag

dl = Deziliter

ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay

EMG = Elektromyographie

Evtl. = eventuell

g = Gramm

GBS = Guillain-Barré-Syndrom

IVIg = intravenöse Immunglobuline

kg = Kilogramm

l = Liter

LMND = lower motor neuron disease

LSS = Lewis-Sumner-Syndrom

M = Musculus

mg = milligram

MGUS = monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

MMN = multifokal motorische Neuropathie

MMNCB = MMN mit Leitungsblock

MRC = Medical Research Council

MSAP = Muskelsummenaktionspotential

NLG = Nervenleitgeschwindigkeit

Nm = Newtonmeter

NSS = neuromuscular symptom score

p = Signifikanz

PSA = pathologische Spontanaktivität

Pt = Patient

SMA = spinale Muskelatrophie

s.o. = siehe oben

s.u. = siehe unten

U = Unit

u. = und

u.U. = unter Umständen

v.a. = vor allem

z.B. = zum Beispiel

8.2 Danksagung

Herrn Prof. W. Müller-Felber danke ich sehr herzlich für die Betreuung, für die Möglichkeit, jederzeit Fragen kurzfristig zu klären und seine unermüdlichen Aufmunterungen. Ihm ist es zu verdanken, dass ich meine Doktorarbeit nach drei Jahren fertigstellen konnte.

Herrn Prof. D. Pongratz danke ich für die mir zur Verfügung gestellten Arbeitsmöglichkeiten im Friedrich-Baur-Institut.

Meinen Eltern, Schwiegereltern und meinem Mann Wolfgang danke ich für die moralische und persönliche Unterstützung während dieser arbeitsintensiven Zeit.

Meiner Schwester Liza Pill danke ich für die letztendliche Unterstützung.

8.3 Lebenslauf

Name:	Strigl-Pill, geborene Pill
Vorname:	Nicola
Geburtstag:	03.09.1971
Geburtsort:	Regensburg
Familienstand:	verheiratet, zwei Töchter (geb. 1994 und 1998)
Adresse:	Inderstorferstr. 38 80689 München
Ausbildung:	1978 – 1982 Grundschule Luzian-Reich in Hüfingen 1982 – 1991 Humboldt-Gymnasium in Donaueschingen (humanistisch) 1991 Abitur 05/1992-10/2000 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München 1994 Physikum 1995 1. Medizinisches Staatsexamen 1998 2. Medizinisches Staatsexamen 2000 3. Medizinisches Staatsexamen
Berufliche Tätigkeit:	ÄiP 03/2001-03/2002 Praxis Dr. med. E. Deloch (Nervenarzt und Neurologe) 04/2002-09/2002 Friedrich-Baur-Institut der LMU München seit 10/2002 Assistenzärztin am Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians- Universität München

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, den

.....
(Nicola Strigl-Pill)

Dissertation eingereicht am