

Eine Frau mit Handparese

Hans H. Jung

Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

Hintergrund

Eine Einschränkung der Funktion der dominanten Hand ist für die Betroffenen sehr einschneidend. Die breite Differentialdiagnose macht die Einschätzung durch den Erstversorger komplex; neben rheumatologischen und handchirurgischen Pathologien sind insbesondere auch neurologische bzw. neuromuskuläre Ursachen zu erwägen. Eine zentrale Handparese, beispielsweise verursacht durch eine kortikale Ischämie im Handareal, ist gekennzeichnet durch eine Extensoren-betonte distale Parese und gesteigerte Muskel-eigenreflexe. Bei einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) finden sich oft radial betonte Muskelatrophien, Muskelschwäche und Faszikulationen als Hinweis für den Befall des 2. Motoneurons bei gesteigerten oder zumindest auffällig lebhaften Muskeleigenreflexen als Ausdruck der Schädigung des 1. Motoneurons. Bei einer Handparese verursacht durch eine periphere Nerven-läsion liegen ausschliesslich Zeichen des 2. Motoneurons, mit oder ohne Hinweise für sensible und/oder autonome Funktionsstörungen, vor. Nackenschmerzen mit Ausstrahlung in den Arm sowie segmentale Fühlstörungen können auf ein zerviko-radikuläres Ausfall-syndrom hinweisen. Bei einer Pathologie im Bereich

Neben rheumatologischen und handchirurgischen sind auch neurologische bzw. neuromuskuläre Ursachen zu erwägen.

des Plexus brachialis kann neben den sensomotorischen Ausfallserscheinungen auch eine Störung der vegetativen Fasern mit verminderter Schweißproduktion nachgewiesen werden. Die häufigste peripher-neurologische Ursache einer Handparese ist das Karpaltunnelsyndrom, das sich typischerweise mit nächtlich auftretenden Attacken von Schmerzen und Parästhesien manifestiert und das zuverlässig mit Elektroneurographie und Nervenultraschall diagnostiziert werden kann. Der vorliegende Fall beschreibt eine Patientin mit einer Handparese ohne oben genannte Zusatzsymptome und klinische Befunde, bei der die weiterführenden elektrophysiologischen und immunologischen Abklärungen zu einer Diagnose einer therapierbaren autoimmunen neuromuskulären Erkrankung führten.

Fallbericht

Anamnese

Im Alter von 31 Jahren entwickelte die Patientin eine belastungsabhängige Dysarthrie und eine allgemeine Muskelschwäche. In der Folge wurde die Diagnose einer Myasthenia gravis gestellt und eine symptomatische Behandlung mit Pyridostigmin und Steroiden eingeleitet. Nach rund einem Jahr erfolgte eine Thymektomie, worauf es in den folgenden Jahren zu einer anhaltenden Besserung der Symptome kam und die medikamentösen Therapien schrittweise abgesetzt werden konnten. Im Alter von 46 Jahren bemerkte die Patientin im Anschluss an eine Tonsillektomie eine zunehmende Einschränkung der Funktionsfähigkeit der rechten, dominanten Hand. Sie konnte beispielsweise Marmeladengläser und Mineralwasserflaschen nicht mehr öffnen, es fielen ihr wiederholt Dinge aus der rechten Hand, und sie war nicht mehr in der Lage, eine Haarbürste in der Hand zu drehen. Die Patientin vermutete einen Rückfall der Myasthenie und nahm selbstständig wieder Pyridostigmin bis zu einer Gesamtdosis von 240 mg pro Tag ein, ohne dass es zu einer Verbesserung der Symptome gekommen wäre. Nach einigen Monaten erfolgte eine Konsultation bei einem praktizierenden Neurologen. Dieser führte eine Elektroneurographie (ENG) des N. medianus beidseits durch, die rechts betont verlängerte distal-motorische Latenzen (dmL) bei normalen motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) am Vorderarm zeigte. Unter der Annahme eines Karpaltunnelsyndroms (CTS) wurde eine Behandlung mit einer nächtlich zu tragenden volaren Handgelenksschiene eingeleitet. Darunter stellte sich aber keinerlei Besserung der Motorik der rechten Hand ein. Da sich in den kommenden Monaten die Parese der rechten Hand verstärkte, in den elektrophysiologischen Verlaufuntersuchungen die Verzögerungen der dmL zunahm und sich zudem vom Nacken in die rechte Hand ausstrahlende Schmerzen einstellten, erfolgte eine Überweisung an unsere Klinik mit der Verdachtsdiagnose eines zerviko-radikulären Syndroms.

Status

In der klinisch-neurologischen Erstuntersuchung fanden sich normale Hirnnervenfunktionen, ein unauf-

fälliges Gangbild und keinerlei sensible Defizite, insbesondere nicht im Bereich der Arme und Hände. Zu diesem Zeitpunkt bestanden keine sicheren Atrophien der Hand- und Armmuskeln beidseits. Es fanden sich aber Paresen für Handgelenksexension M4 beidseits, Handgelenksflexion M4+ beidseits, Fingerspreizen M3–4 beidseits, Fingerextension M2 rechts, M3 links und Thenarabduktion M3 beidseits bei im Übrigen normalen Kraftgraden (MRC-Skala 0–5, Einteilung nach *British Medical Research Council* 0 = Plegie, 5 = normale Kraft).

Befunde

Eine Magnetresonanztomographie der Halswirbelsäule zeigte eine breitbasige Bandscheibenvorwölbung auf Höhe C5/C6 mit möglicher Einengung der Neuroforamina. Die motorische Medianusneurographie rechts dokumentierte ein amplitudenreduziertes Muskelsummenpotential (MSP) mit einem Nervenleitungsblock am Vorderarm, verlängerter dmL und deutlich verlangsamt NLG (Abb. 1). Die sensibel-antidrome Medianusneurographie war vollständig normal. Die

motorische Ulnarisneurographie rechts zeigte ein bezüglich Amplitude grenzwertiges MSP, eine mässig verlängerte dmL und mässig verlangsamt NLG an Ober- und Unterarm. Die Elektromyographie (EMG) aus M. abductor pollicis brevis rechts (N. medianus) und M. interosus dorsalis manus I rechts (N. ulnaris) ergab ein normales Interferenzmuster, aber mässig ausgeprägte pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen und seltenen Faszikulationen als Ausdruck einer axonalen Schädigungskomponente. Die sensibel-antidrome Ulnarisneurographie war vollständig normal. Eine Lumbalpunktion ergab eine normale Liquorzellzahl bei einer mässigen Erhöhung des Liquoreiweisses (691 mg/l; Norm 200–500 mg/l). Die erweiterten Laboruntersuchungen zeigten erhöhte Auto-Antikörper-Titer gegen GM1- und GM2-Ganglioside (GM1 298%, Norm <50; GM2 84%, Norm <50).

Diagnose

Aufgrund der Klinik, des typischen elektroneurographischen Befundes von motorischen Nervenleitungsblöcken bei unauffälligen sensiblen Neurographien und dem Nachweis von Anti-GM1- und Anti-GM2-Autoantikörpern, konnte die Diagnose einer multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) gestellt werden. Die Assoziation mit der früheren Myasthenia gravis ist mit grosser Wahrscheinlichkeit zufällig.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der Diagnose einer MMN wurde eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) eingeleitet. Das Präparat Kiovig® ist gemäss Spezialitätenliste (SL) für diese Indikation zugelassen. Die Initialdosis betrug 2 g/kg Körpergewicht (KG) verteilt auf fünf Tage alle vier Wochen. Unter dieser Therapie kam es zu einer raschen und deutlichen Verbesserung der Handparesen, wobei dieser Effekt jeweils während rund drei Wochen anhielt und in den Tagen vor dem nächsten IVIG-Zyklus wieder nachliess. Die Verlaufsneurographien zeigten stabile Befunde. Allerdings stellte sich klinisch nach rund einem Jahr eine zunehmende Atrophie der Medianus- und Ulnaris-innervierten intrinsischen Handmuskulatur ein. Die Fluktuationen der Wirksamkeit konnten auch mit zweiwöchentlicher IVIG-Gabe von 1 g/kg KG nicht zufriedenstellend angegangen werden, so dass nun eine Umstellung auf eine subkutane Gabe (SCIG) geplant ist.

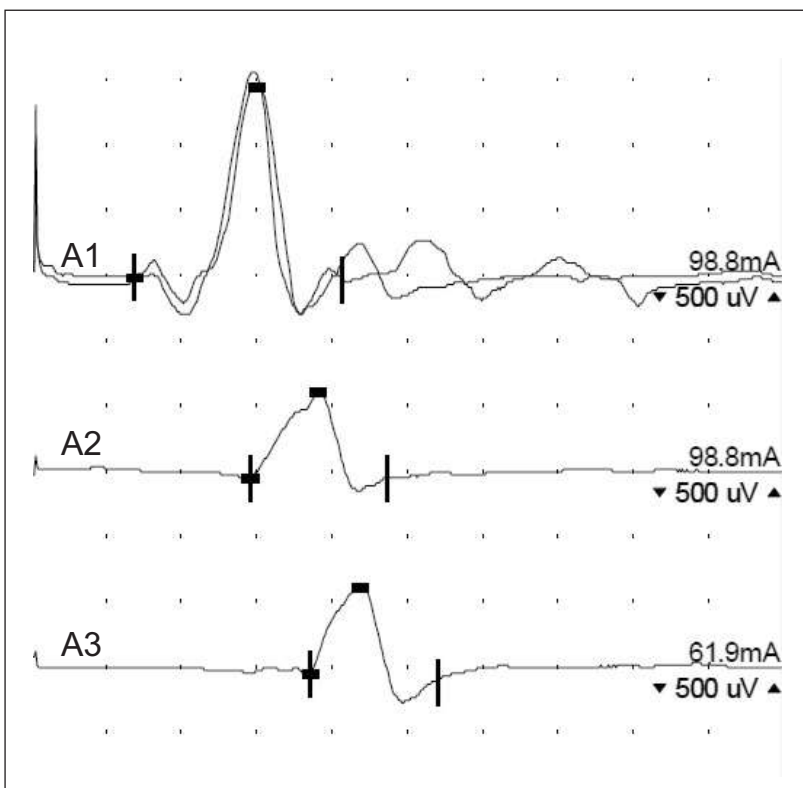


Abbildung 1: Motorische Neurographie des N. medianus rechts mit Darstellung eines typischen Nervenleitungsblocks mit zusätzlichen Zeichen einer sekundären axonalen Degeneration bei distal reduzierter MSP-Amplitude. Ableitung mit Oberflächenelektroden vom M. abductor pollicis brevis rechts.

A1: Stimulation am Handgelenk; A2: Stimulation am Ellenbogen; A3: Stimulation am Oberarm. MSP-Amplitude A1 1,5 mV; A2 0,7 mV; A3 0,7 mV; dmL 6,8 ms (Norm <4,0 ms); NLG A1–A2 23 m/s (Norm >50 m/s); A2–A3 28 m/s (Norm >50 m/s).

Diskussion

Die MMN ist eine immunvermittelte motorische Neuropathie, deren Häufigkeit in Westeuropa auf ungefähr einen Fall pro Million Einwohner geschätzt wird. Die

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Hans H. Jung
 Klinik für Neurologie
 UniversitätsSpital Zürich
 Frauenklinikstrasse 26
 CH-8091 Zürich
 hans.jung[at]usz.ch

Differentialdiagnose einer MMN umfasst neben lokalen Nervenkompressionssyndromen, radikulären Ausfallsyndromen und Plexuspathologien insbesondere auch die ALS.

Im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen sind Männer knapp doppelt so häufig von einer MMN betroffen wie Frauen. Das mittlere Alter bei Beginn liegt bei rund 40 Jahren (Bandbreite 25 bis 80 Jahre). Die Nn. ulnaris und medianus sind am häufigsten betroffen, es kann aber auch zu einem mono- oder multifokalen Befall anderer Armmerven, von Beinnerven, aber auch von proximalen Nervenanteilen, namentlich Plexus und Nervenwurzeln, kommen. Sensibilitätsstörungen fehlen regelhaft. Zu Beginn der Erkrankung sind oft noch keine sichtbaren Atrophien vorhanden, eine solche entwickelt sich aber in 80% der Fälle im Verlauf der Erkrankung, und häufig werden dann auch Faszikulationen sichtbar.

Elektroneurographisch können sich bei Ableitung der betroffenen motorischen Nerven Nervenleitungsblöcke finden, die durch den Abfall der Amplitude des motorischen Summenpotentials von über 50% definiert sind (Abb. 1). Seltener können auch generalisierte Zeichen einer demyelinisierenden Neuropathie mit verlangsamten NLG und verlängerte dML nachgewiesen werden. Mittels MR-Neurographie kann eine fokale Demyelinisierung und eine Kontrastmittelaufnahme der betroffenen Nervenabschnitte zur

Darstellung gebracht werden. Im Gegensatz zu anderen immunvermittelten Neuropathien sind die Befunde im Liquor cerebrospinalis oft normal, nur bei einem Drittel der MMN-Patienten findet sich eine mässige Erhöhung des Liquoreiweisses, die den Wert von 1 g/l in der Regel nicht überschreitet. Typischerweise können serologisch Autoantikörper gegen GM1-Ganglioside nachgewiesen werden.

Unbehandelt verläuft die MMN langsam progredient, wobei die Krankheitsdauer bis zu mehrere Dekaden betragen kann. Die Therapie der ersten Wahl sind IVIG, wobei bei gutem Ansprechen auf SCIG in gleicher Dosierung umgestellt werden kann. Hierbei ist zu beachten, dass mit den SCIG unmittelbar nach Abschluss des letzten intravenösen Zyklus begonnen werden muss. Bezüglich einer B-Zell-Depletionstherapie mit Rituximab liegen keine evidenzbasierten Daten vor. Mutmasslich haben IVIG-Non-Responder keinen zusätzlichen Nutzen durch diese Therapie. Bei schweren Verläufen kann bei ungenügendem Effekt von IVIG eine intravenöse Gabe von Cyclophosphamid (1 g/m² KOF/Monat über 6 bis 12 Monate) erwogen werden, wobei diese Therapie, insbesondere bei hohen Anti-GM1-Titern, mit einer vorgängigen Plasmapherese-Therapie kombiniert werden sollte.

Disclosure statement

Der Autor hat Beratungshonorare von Baxalta Schweiz AG und Vortragshonorare von CSL Behring AG deklariert.

Literatur

- 1 Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, Alderson K, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988;24:73–8.
- 2 Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2001;115:4–18.
- 3 Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*. 2006;11:1–8.
- 4 Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2010;75:1377–80.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) ist eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose einer Handparese im Allgemeinen und einer ALS im Speziellen. Diagnostisch sind die elektroneurographischen Befunde mit Nachweis von motorischen Nervenleitungsblöcken sowie die serologische Bestimmung von GM1-Autoantikörpern wegweisend. Therapie der ersten Wahl ist eine Intervalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen.