

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Zierz)

**Juvenile distale spinale Muskelatrophie Typ Hirayama:  
Klinisches Bild und Analyse einer Beteiligung des Tractus corticospinalis  
mittels Diffusions-Tensor-Magnet-Resonanz-Tomographie**

**Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Eva Sophie Schmelzer geb. Geißler  
geboren am 31.07.1980 in Karl-Marx-Stadt

Gutachter: Prof. Dr. med. S. Zierz (Halle)  
Prof. Dr. med. A.C. Ludolph (Ulm)  
Prof. Dr. med. T. Meyer (Berlin)

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens: 05.10.2011

Datum der Dissertationsverteidigung: 19.06.2013

## Referat

Die Hirayama-Erkrankung ist eine seltene, nicht-progressive spinale Muskelatrophie der distalen oberen Extremität, die vor allem bei jungen Männern in der zweiten oder dritten Lebensdekade auftritt und einen selbstlimitierenden Verlauf hat. Die meisten Fälle wurden in Asien beobachtet, im europäischen Raum ist die Erkrankung weniger bekannt. Die Ursache ist bisher umstritten. Die Hypothesen umfassen unter anderem eine zervikale Flexionsmyelopathie und eine intrinsische Motoneuronerkrankung.

Anhand von neun Krankheitsverläufen, klinischen und neurographischen Befunden sowie der Auswertung vorhandener MRT-Aufnahmen der aufrechten Halswirbelsäule soll die Erkrankung charakterisiert werden. Zusätzlich wird einer möglichen Beteiligung des Tractus corticospinalis mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) nachgegangen. Zu diesem Zweck wurden sieben Patienten und elf Kontrollprobanden in einem 1,5 Tesla Scanner untersucht, und der Scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC), die Fraktionale Anisotropie (FA) sowie die Axiale und Radiale Diffusion (AD, RD) bilateral in vier Interessenregionen (ROI) sowie entlang des gesamten Tractus corticospinalis durch Fibertracking ermittelt.

In dieser Studie lag der Erkrankungsgipfel bei einem Alter von 18 Jahren, es waren deutlich mehr Männer als Frauen betroffen. Der Befall war meist bilateral asymmetrisch. Charakteristisch waren die typische Flaschenhalsform des Unterarms durch Aussparung des M. brachioradialis, ein paretischer Tremor sowie eine Kälteparese. In der Elektromyographie wiesen alle Patienten Zeichen akuter und chronischer Denervation auf. Darüber hinaus fielen reduzierte Amplituden der F-Wellen und der motorischen Nervenleitung an den betroffenen Armen auf. Die Magnetstimulation der Beine, die Ulnaris-SEP-Untersuchung sowie die sympathische Hautantwort waren bei allen Patienten unauffällig. Typische MRT-Veränderungen wie Steilstellung und fokale Myelonverschmälerung bei aufrechter Halswirbelsäule waren lediglich bei vier Patienten nachweisbar. Die DTI-Untersuchung erbrachte keinen Hinweis für eine Schädigung des Tractus corticospinalis und unterstützt somit die Annahme einer fokal begrenzten Pathogenese ohne Beteiligung des ersten Motoneurons.

Bibliographische Angaben: Schmelzer, Eva Sophie: Juvenile distale spinale Muskelatrophie Typ Hirayama: Klinisches Bild und Analyse einer Beteiligung des Tractus corticospinalis mittels Diffusions-Tensor-Magnet-Resonanz-Tomographie. Halle, Univ., Med.Fak., Diss., 79 Seiten, 2011

## **Inhaltsverzeichnis**

		<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Definition Hirayama-Erkrankung	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Klinisches Bild und Erkrankungsverlauf	3
1.1.3	Pathogenetische Hypothesen	5
1.1.4	Differentialdiagnosen der Hirayama-Erkrankung	9
1.1.5	Therapeutische Ansätze	16
1.2	Diffusions-Tensor-Magnetresonanztomographie (DTI)	17
<b>2</b>	<b>ZIELSTELLUNG</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>19</b>
3.1	Patienten und Kontrollprobanden	19
3.2	Anamnese und klinische Untersuchungen	20
3.3	Neurophysiologie	20
3.4	DTI-Datenaquisition und –Auswertung	22
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
4.1	Klinik	26
4.2	Neurophysiologische Untersuchungen	33
4.3	Neuroradiologische Untersuchungen	37
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>44</b>
5.1	Erkrankungsalter und Dauer	44
5.2	Befallsmuster	45
5.3	Schmerzen	46
5.4	Klinische Besonderheiten	46
5.5	Muskeleigenreflexe und Pyramidenbahnzeichen	46
5.6	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit	47
5.7	F-Welle	48
5.8	Sensible Nervenleitung	48
5.9	Sympathische Hautantwort	49
5.10	Motorisch Evozierte Potenziale	50
5.11	Somatosensorisch Evozierte Potenziale	50
5.12	Elektromyographie	51

5.13	MRT-Befunde	51
5.13.1	Hals-MRT in Neutralposition	51
5.13.2	Flexions-MRT der Halswirbelsäule	53
5.14	DTI zur Frage nach möglicher Pyramidenbahnbeteiligung	55
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>THESEN</b>	<b>77</b>
	<b>Lebenslauf</b>	
	<b>Selbständigkeitserklärung</b>	
	<b>Erklärung über frühere Promotionsversuche</b>	
	<b>Danksagungen</b>	

## Verzeichnis der Abkürzungen

AD	Axiale Diffusion
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AIR	Adobe Integrated Runtime
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ASR	Achillessehnenreflex
BHR	Bauchhautreflex
BSR	Bizepssehnenreflex
CST	Corticospinal Tract (Pyramidenbahn)
DTI/ DT-MRI	Diffusion Tensor (Magnetic Resonance) Imaging
EMG	Elektromyographie
EPI	Echo Planar Imaging
FA	Fractional Anisotropy (Anisotropie – Index)
FDG-PET	18F-Fluoro-2-Desoxy-Glucose-Positronen-Emissions- Tomographie
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LMND	Lower Motor Neuron Disease
LOA	Loss of Attachment
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRI/ MRT	Magnet Resonance Imaging/Magnetresonanztomographie
MNAP	Motorisches Nervenaktionspotential
NAIP	Neuronales Apoptose Inhibitor Protein
NCV/NLG	Nerv Conduction Velocity/Nervenleitgeschwindigkeit
PCR	Polymerase Chain Reaction
PSR	Patellarsehnenreflex
RD	Radiale Diffusion
ROI	Region of Interest (Interessionregion)
RPR	Radiusperiostreflex
SEP	Somatosensorisch Evozierte Potentiale
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival Motor Neuron SMN-1 (telomerische Kopie), SMN-2 (zentromerische Kopie) auf Chromosom 5q13

SNAP	sensibles Nervenaktionspotential
SOD	Superoxiddismutase
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Time to Echo (Echozeit)
TR	Time of Repetition (Repetitionszeit)
TSR	Tricepssehnenreflex
ZML	Zentralmotorische Leitungszeit
ZENIT	Zentrum für neurowissenschaftliche Innovation und Technologie

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Definition Hirayama-Erkrankung**

Bei der juvenilen distalen spinalen Muskelatrophie Typ Hirayama (Hirayama-Erkrankung) handelt es sich um eine meist einseitige oder asymmetrisch bilaterale, nicht-progressive Muskelschwäche und –atrophie der distalen oberen Extremität, die schleichend beginnt und vor allem junge Männer betrifft (Hirayama 1991). Das Krankheitsbild wurde erstmals 1959 durch Keizo Hirayama beschrieben, der die Erscheinung klinisch von anderen degenerativen und progressiven Motoneuronerkrankungen und Muskelatrophien als eigenständige Entität abgrenzte. Er stellte anfangs die Erkrankung als einseitige juvenile Muskelatrophie der oberen Extremität dar (Hirayama et al. 1959), später zeigte sich jedoch, dass etwa ein Drittel der Betroffenen auch auf der Gegenseite weniger ausgeprägte Atrophien und Schwäche der Hand- und Unterarmmuskulatur aufwiesen, weshalb „einseitig“ durch „distal“ ersetzt wurde (Hirayama 1972). Die Erkrankung zeigt einen gutartigen Verlauf und sistiert nach wenigen Jahren (Tashiro et al. 2006). Die aktuellen Diagnosekriterien nach Tashiro et al. (2006) umfassen:

- (1) chronische Schwäche und Atrophie der distalen oberen Extremität(en)
- (2) Erkrankungsbeginn in zweiter oder dritter Lebensdekade
- (3) einseitige oder einseitig dominante Symptomatik
- (4) schleichender Beginn und phasenhafter klinischer Verlauf  
(progressive Phase gefolgt von einer Stabilisierungsphase)
- (5) keine Sensibilitäts- oder Reflexstörungen
- (6) keine Beteiligung der unteren Extremität
- (7) Ausschluss von Differentialdiagnosen (z.B. Syringomyelie, Zervikale Spondylarthrose, etc.).

### **1.1.1 Epidemiologie**

Die Erkrankung tritt sporadisch auf (Hirayama 1991; Gucuyener et al. 1991). Männer sind bei dieser seltenen Erkrankung bevorzugt betroffen und überwiegen im Verhältnis von 20:1 (Hirayama 2000). Vereinzelt wurde eine familiäre Häufung beobachtet

(Hirayama et al. 1959; Hirayama 1972; Sobue et al. 1978; Schlegel et al. 1987; Andreadou et al. 2009). Aus Japan wurde seit der Erstbeschreibung durch Hirayama (1959) eine Vielzahl von Patienten mit einer Hirayama-Erkrankung beschrieben, auch aus Indien und anderen asiatischen Ländern existieren zahlreiche Fallberichte (siehe Tab. 1). Deutlich weniger Erkrankungsfälle wurden bisher in Europa, Amerika und Australien bekannt (siehe Tab. 1). Dies könnte in mangelnder Kenntnis des Krankheitsbildes oder tatsächlich in epidemiologischen Unterschieden begründet sein, wobei genetische Komponenten und Umwelteinflüsse eine Rolle bei der Erkrankung spielen könnten.

**Tab. 1 klinische und radiologische Berichte von Patienten mit Hirayama-Erkrankung (n>1)**

Asien			Europa, Amerika, Australien		
Studie	Land	Fälle (n)	Studie	Land	Fälle (n)
Hirayama (1972)	Japan	38	O'Sullivan, McLeod (1978)	Australien	6
Loong et al. (1975)	Singapor	37	Harding et al (1983)	UK	5
Hashimoto et al. (1976)	Japan	27	Schlegel et al. (1987)	Deutschland	2
Sobue et al. (1977)	Japan	71	de Visser et al. (1988)	Niederlande	6
Singh et al. (1980)	Indien	24	Gaio et al. (1989)	Frankreich	5
Tan (1985)	Malaysia	43	Biondi et al. (1989)	Frankreich	7
Virmani et Mohan (1985)	Indien	32	Oryema et al. (1990)	Kanada	5
Peiris et al. (1989)	Sri Lanka	102	Billé-Turc et al. (1996)	Frankreich	4
Hirabuki et al. (1991)	Japan	16	Drozdowski et al. (1998)	Polen	3
Chan et al. (1991)	Hong Kong	6	Schröder et al. (1999)	Deutschland	9
Kao et al. (1993)	Taiwan	52	Nascimento, d. Freitas (2000)	Brasilien	4
Kim et al. (1994)	Korea	14	Willeit et al. (2001)	Österreich	3
Toma et Shiozawa (1995)	Japan	7	Van d. Berg-Vos et al.(2003)	Niederlande	13
Misra et Kalita (1995)	Indien	54	Restuccia et al. (2003)	Italien	5
Pradhan et Gupta (1997)	Indien	16	Polo et al. (2003)	Italien	8
Saha et al. (1997)	Indien	47	Gamez et al. (2007)	Spanien	13
Chen et al. (1998)	Taiwan	56	Ammendola et al. (2008)	Italien	3
Hirayama (2000)	Japan	73			
Gourie et Nalini (2003)	Indien	44			
Misra et al. (2005)	Indien	15			
Tashiro et al. (2006)	Japan	333			
Sonwalkar et al. (2008)	Indien	8			
Zhou et al. (2010)	China	192			
Gesamt		1307			101



### **1.1.2 Klinisches Bild und Erkrankungsverlauf**

Der Krankheitsbeginn liegt in 94% der Fälle zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr (Robberecht et al. 1997). Nach initial rasch progredientem Verlauf sistiert die Erkrankung spontan nach zwei bis fünf Jahren und bleibt auf die oberen Extremitäten beschränkt (Hirayama 1972; Peiris et al. 1989; Gourie-Devi und Nalini 2003; Tashiro et al. 2006). Den Patienten fällt meist ein allmählicher Kraftverlust der Finger auf, der allerdings durch Ausweichbewegungen zum Teil über Jahre kompensiert wird. Sie berichten über alltägliche Handgriffe, die nur mit Schwierigkeiten ausgeführt werden können (Hirayama 1991). Zurück bleibt meist eine unilaterale oder asymmetrisch bilaterale Atrophie und Schwäche der C5 bis Th1-innervierten Muskeln. Betroffen sind intrinsische Handmuskeln und die Unterarmmuskulatur, seltener der M. biceps brachii, M. triceps brachii und M. deltoideus (Hirayama 1972; Sobue et al. 1977, Gouri-Devi und Nalini 2003). Der M. brachioradialis wird meist ausgespart (Hirayama 1991, Tashiro et al. 2006), sodass eine typische Flaschenhalsform des Unterarms, „oblique atrophy“ (Robberecht et al. 1997), resultiert (siehe Abb. 1).

Die Schwäche der Finger- und Unterarmmuskeln entwickelt sich sowohl in Extensoren als auch in Flexoren. Allerdings ist der M. extensor carpi radialis oft weniger als die übrige Handmuskulatur betroffen, sodass die Extension des Handgelenks radial kräftiger ist als ulnar. Die Pronation des Unterarms bleibt meist erhalten (Hirayama 1991). In 72,1% der Fälle ist klinisch nur eine Seite erkrankt, sind beide Seiten betroffen, ist die Manifestation meist asymmetrisch (Hirayama 1991; Tashiro et al. 2006). Sobue konnte bei 90% der klinisch einseitig betroffenen Patienten elektromyographische Zeichen der Denervation in den nichtatrophierten Muskeln der Gegenseite nachweisen, was für einen asymmetrisch bilateralen Befall spricht (Sobue et al. 1978). Zusätzlich wurde in jüngeren Publikationen auch von vereinzelt bilateral symmetrisch betroffenen Patienten berichtet (Tashiro 2006; Gamez 2007; Gamez und Pradhan 2010).

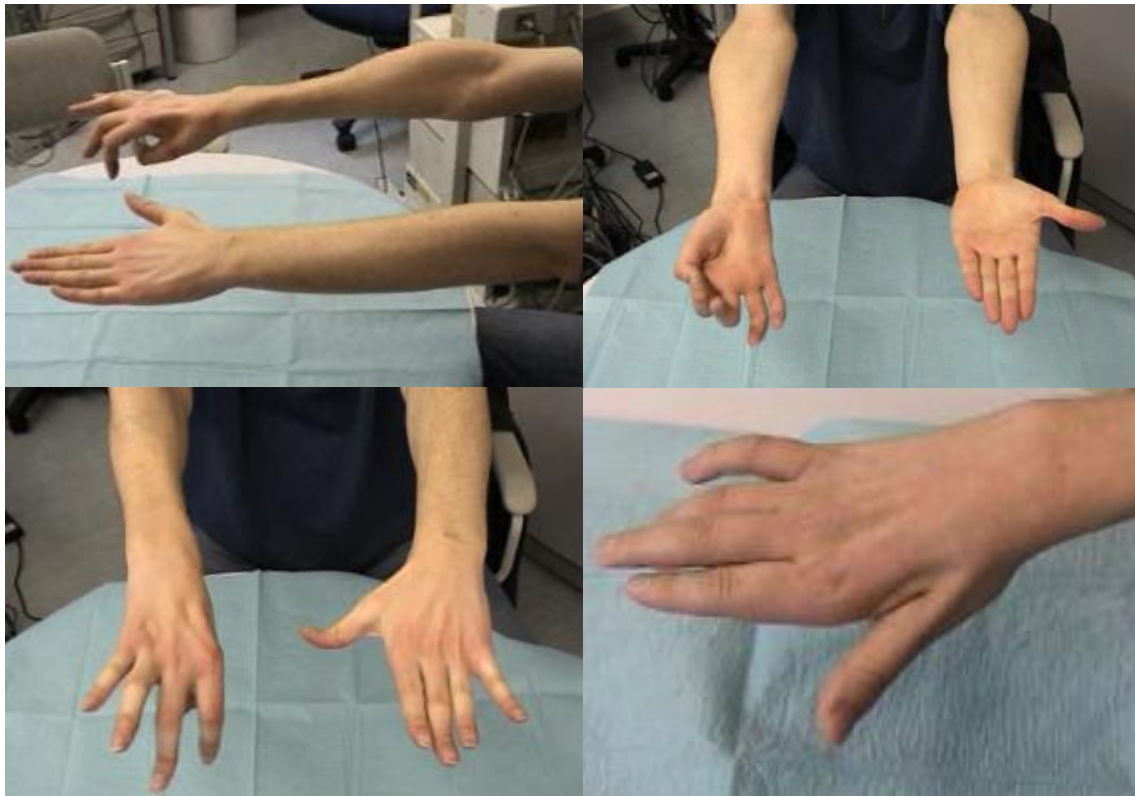


Abb. 1 (von links oben nach rechts unten) „oblique atrophie“- typische Flaschenhalsform des betroffenen Unterarms; Versuch der Fingerextension; Versuch der Fingerspreizung; deutliche Atrophie der kleinen Handmuskeln. Patient 5, 34 Jahre

Die meisten Patienten (97%) klagen über eine Verschlechterung der Symptome bei Kälte („Kälteparese“) (Hirayama 2000). Die Erkrankung wird häufig erstmals im Winter symptomatisch, wobei ein Kraftverlust bei Kälte lange vor den Muskelatrophien auftritt. Die Beschwerdezunahme bei Kälte bleibt auch nach Ende des Krankheitsprogresses bestehen (Hirayama 1991; Polo et al. 2003). Ursächlich hierfür ist ein Leitungsblock der Muskelfasermembran von reinnervierten Muskeln, welcher durch eine aktive Denervierung bei Kälteeinwirkung verursacht wird (Kijima et al. 2002). Dieser Leitungsblock kann allerdings bei Krankheitsverläufen von über 20 Jahren nicht mehr nachgewiesen werden (Kijima et al. 2002).

Die Mehrzahl der Patienten (80%) weist bei Fingerextension auf der betroffenen Seite einen feinschlägigen, unregelmäßigen, paretischen Tremor auf. Dieser wird als Minipolymyoklonus (Gourie-Devi und Nalini 2003) oder faszikuläres Zucken (Hirayama 1991, 2000; Tashiro et al. 2006) bezeichnet und ist Ausdruck des chronischen Muskelumbaus (Hopf 2010).

Einige Patienten berichten von diskreten Sensibilitätsstörungen, vor allem am Handrücken der betroffenen Seite (Hirayama 1991), die bisher in der klinisch-neurologischen Untersuchung nicht objektivierbar waren. Ein möglicher Erklärungsversuch für die Sensibilitätsstörung ist die Beteiligung sensibler Bahnen im Rahmen einer allergischen Reaktion. Hierfür spricht der Nachweis eines erhöhten IgE-Spiegels im Liquor (Sindic et al. 1984; Baba et al. 2004).

Vermehrtes Schwitzen, Kälte oder Zyanose der betroffenen Extremität wird in einigen Fällen dokumentiert. Eine veränderte sympathische Hautantwort der Hände auf der betroffenen Seite wurde von Gouri-Devi und Nalini (2001) und Nalini et al. (2004) nachgewiesen.

Nur wenige Patienten weisen gesteigerte Reflexe der unteren Extremitäten auf (Singh et al. 1980; Gouri-Devi 1984; Hashimoto 1976; Serratrice 1987; Kim et al. 1994). Bisher wurde allerdings nicht geklärt, ob eine Beteiligung der Pyramidenbahn vorliegt. Kognitive Störungen, Hirnnervenbeteiligung, Koordinations- sowie Harnentleerungsstörungen werden nicht beobachtet (Hirayama 1991, 2000; Sobue et al. 1978).

### **1.1.3 Pathogenetische Hypothesen**

Die Ätiologie der Erkrankung konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Es dominiert die Hypothese Hirayamas, der die Symptomatik auf eine zervikale Myelopathie zurückführt (Hirayama 2000; Chen et al. 2004; Gandhi et al. 2004). Daneben werden eine intrinsische Motoneuronerkrankung (Schröder et al. 1999), autoimmunologisch (Kira und Ochi 2001; Kira 2002; Ito et al. 2005) oder genetisch determinierte (Tandan et al. 1990; Fetoni et al. 2004), entzündliche, infektiöse oder toxikologische Ursachen angenommen.

#### **Zervikale Myelopathie**

Die Hypothese, dass es sich bei der Hirayama-Erkrankung um die Folge einer zervikalen Myelopathie handeln könnte, basiert auf den Ergebnissen einer Autopsie eines Patienten, bei dem 23 Jahre zuvor eine Hirayama-Erkrankung diagnostiziert

worden war. Es fanden sich makroskopisch asymmetrische Läsionen im Vorderhorn des unteren Zervikalmarks, C5 – Th1, insbesondere in Höhe C7 und C8. Dort war das Myelon abgeflacht und beidseits ausgedünnt (Hirayama et al. 1987). Mikroskopisch zeigten sich Nekrosen sowie eine verminderte Neuronenzahl in der Peripherie. Darüber hinaus ließen sich degenerative Veränderungen wie Lipofuscinablagerungen, Chromatolyse und Schrumpfung der Zellen nachweisen. Die betroffenen Spinalwurzeln waren sowohl intra- als auch extramedullär ausgedünnt, mit Betonung der klinisch betroffenen Seite. Zudem war die Arachnoidea leicht verdickt. Die weiße Substanz, die Hinterhörner und –wurzeln sowie die intra- und extramedullären Gefäße waren unauffällig. Die Autopsie eines weiteren Hirayama-Patienten, dessen Erkrankung sich im 24. Lebensjahr manifestierte und der im Alter von 76 Jahren verstarb, zeigte ähnliche Befunde (Araki et al. 1989).

Erst mit Einführung moderner neuroradiologischer Techniken wie der Flexions-Magnet-Resonanz-Tomographie (Flexions-MRT), bei dem der Patient mit flektierter Halswirbelsäule im Tomographen liegt, konnte gezeigt werden, dass der Grund für die Abflachungen des Myelons möglicherweise eine Ventralverlagerung der dorsalen Begrenzung des Spinalkanals bei Halsflexion ist (Chen et al. 1998). Kikuchi et al. (1987) begründen diese Ventralverlagerung mit einer Dysproportion zwischen der Länge der Wirbelsäule und der Länge des Durakanals. Ein zu kurzer Durakanal wird bei Halsflexion gedehnt, verengt und disloziert. Darauf aufbauend postulierte Hirayama die Ventralverschiebung der posterioren Begrenzung des Spinalkanals mit konsekutiver Kompression des Rückenmarks auf Höhe des unteren Zervikalmarks bei Halsflexion als Hauptmechanismus, der zur zervikalen Myelopathie führt (Hirayama 1991).

Normalerweise kompensieren die Querfalten der Dura mater den Längenunterschied zwischen Extension und Flexion des zervikalen Rückenmarks, sodass die Dura weiter in engem Kontakt mit der Wand des Spinalkanals stehen kann. Bei Hirayama-Patienten fehlt diese Faltung der Dura mater in Halsextension aufgrund einer Dysbalance zwischen Wirbelkörper- und Dura mater-Wachstum (Toma und Shiozawa 1995; Hirayama 2000). Damit ist der Kompensationsmechanismus bei Flexion nicht möglich und es kommt zur Straffung und Kompression des Halsmarks mit einer Ventralverschiebung der dorsalen Begrenzung des Spinalkanals und Loslösung von der angrenzenden Schicht, was als „Loss of Attachment“ (LOA) bezeichnet wird (Chen et

al. 2004). Folge ist eine Reduktion und Obliteration des Subarachnoidalraums, wobei ein großer Epiduralraum nach Kontrastmittelanreicherung sichtbar wird (Pradhan et al. 1997). Die Kompression des Halsmarks führt ihrerseits zu einer Störung der Mikrozirkulation im Versorgungsgebiet der A. spinalis anterior (Hirayama 1991, 2000). Wiederholte oder anhaltende Flexion des Halses kann zu einer chronischen Mikrozirkulationsstörung führen, die eine Ischämie und spätere Nekrose des Vorderhorns bewirkt (Hirayama et al. 1987; Hirabuki et al. 1991). Eine Mikrozirkulationsstörung im Bereich der A. spinalis anterior könnte sekundär durch Degeneration der Vorderhornzellen für eine potentielle Pyramidenbahnstörung verantwortlich sein, da die Pyramidenbahnen an der Grenze des Versorgungsgebietes liegen.

### **Immunologische Hypothesen**

Alternativ werden immunologische Hypothesen diskutiert. Der Zusammenhang zwischen Atopie und der Hirayama-Erkrankung wurde bei fünf Hirayama-Patienten untersucht. Von diesen litten vier unter allergischen Erkrankungen der Luftwege, vier Patienten zeigten eine Eosinophilie und alle wiesen einen erhöhten IgE-Spiegel gegen zwei Milbenarten (*Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*) auf. Im Vergleich zu 82 gesunden Kontrollen war das Vorkommen dieses spezifischen IgE signifikant erhöht (Kira et al. 2001). Es wurde postuliert, dass eine Kompression und venöse Stauung im unteren Halsmark durch Vorwärtsverlagerung des Durakanals bei Halsflexion eine IgE-vermittelte Plättchenaggregation auslöst. Diese mikrozirkulatorische Störung könnte kontinuierlich zu einer Gewebsnekrose und Vorderhorndegeneration führen, somit die Entstehung der Hirayama-Erkrankung bedingen (Kira et al. 2002). Weitere Untersuchungen wiesen bei elf Hirayama-Patienten eine Verschiebung der Zytokinbalance in Richtung TH2 nach, wobei vor allem IL 4 deutlich erhöht war, was als Schlüsselmolekül für einen TH2-shift und den Klassenwechsel von IgM zu IgE bei allergischen Entzündungen gilt (Osoegawa et al. 2005). Unter Annahme dieser immunologischen Genese der Hirayama-Erkrankung wurden zwei Hirayama-Patienten ohne sichtbare Vorwärtsverschiebung des Duraschlauchs im Flexions-MRT und mit koexistierender allergischer Diathese erfolgreich durch immuntherapeutischen Plasmaaustausch behandelt (Ochi et al. 2003). Dabei zeigte sich bei dem Patient in der frühen progressiven Phase eine deutliche

Besserung der Muskelschwäche, bei dem Patient im späten Stadium nur moderate Verbesserungen.

### **Molekulargenetische Hypothesen**

Eine genetische Ursache der meist sporadisch auftretenden Hirayama-Erkrankung konnte bislang nicht nachgewiesen werden (Gucuyener et al. 1991). Aufgrund einiger familiärer Fälle wird eine genetische Komponente oder familiäre Variante der Erkrankung vermutet (Hirayama 1972; Sobue et al. 1978; Schlegel et al. 1987; Tandan et al. 1990; Nalini et al. 2004; Andreadou et al. 2009; Kajikawa et al. 2009). In einer Langzeitstudie mit über 190 indischen Patienten trat nur einmal das Krankheitsbild interfamiliär bei Mutter und Sohn auf (Nalini et al. 2004). Der Sohn zeigte im Alter von 21 Jahren einen dreijährigen Verlauf graduell fortschreitender Schwäche und Muskelatrophie der kleinen Handmuskeln mit Faszikulationen am linken Unterarm und Verstärkung der Symptomatik bei Kälteeinwirkung. Seine Mutter berichtete von ähnlichen Symptomen seit ihrem 20. Lebensjahr. Es wurde angenommen, dass die Deletionen im SMN-1 oder 2-Gen der Telomerregion auf Chromosom 5q13, welche die Ursache der proximalen spinalen Muskelatrophie (SMA) des Erwachsenenalters ist (Cobben et al. 1995; Brahe et al. 1996), auch für die Hirayama-Erkrankung ursächlich sein könnte. Eine Deletionsmutation im SMN1-, SMN2- und NAIP-Gen ließ sich jedoch nicht nachweisen (Hedge et al. 2001; Misra et al. 2005; Guglielmo et al. 1996). Die Patienten wurden zusätzlich auf das Vorliegen einer Mutation im SMA1-Gen und der SOD1 untersucht, auch diese konnten als ursächliche Mutationen nicht bestätigt werden (Spranger et al. 1997; Robberecht et al. 1997).

### **Intrinsische Motoneuronerkrankung**

Gegen die Theorie der flexionsinduzierten zervikalen Myelopathie sprechen die Ergebnisse einer klinischen Studie mit neun Patienten und fünf Kontrollprobanden von Schröder et al. (1999). Zwar zeigten die Patienten während der Halsflexion eine Vorwärtsverschiebung und eine leichte antero-posteriore Abflachung des Halsmarks gegen die Wirbelkörper, verbunden mit einer Vorwärtsverschiebung der Dura mater sowie einer Vergrößerung des posterioren Epiduralraumes, allerdings war bei den gesunden Kontrollprobanden das gleiche Phänomen zu beobachten. Die Ergebnisse sprachen deutlich gegen eine flexionsinduzierte Myelopathie, sodass eine intrinsische Motoneuronerkrankung vermutet wurde (Schröder et al. 1999).

Auch Willeit et al. (2001) und Ammendola et al. (2008) berichteten von Patienten, bei denen der Nachweis einer flexionsinduzierten Myelopathie nicht gelang.

#### **1.1.4 Differentialdiagnosen der Hirayama-Erkrankung**

Zur Diagnosestellung einer Hirayama-Erkrankung ist eine Abgrenzung zu Motoneuronenerkrankungen, Erkrankungen des Zervikalkanals, Schädigungen des Plexus brachialis und peripherer Nerven sowie anderen Erkrankungen, die mit Atrophie der distalen oberen Extremität einhergehen, notwendig.

#### **Amyotrophe Lateralsklerose**

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronenerkrankung, die durch eine Degeneration des ersten Motoneurons im motorischen Kortex sowie des zweiten Motoneurons im Vorderhorn des Rückenmarks oder im Hirnstamm verursacht wird und durch Lähmung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann (Traynor et al. 2000, Van den Berg-Vos et al. 2003). Klinisch äußert sie sich durch spastische Tonuserhöhung und progressive Muskelschwäche und -atrophie (ausgenommen Augenmuskulatur und Sphinktere) bei erhaltener Sensibilität, schmerzhaften Muskelkrämpfen sowie Faszikulationen in einzelnen Muskeln (Zierz und Jerusalem 2003). Bei Beteiligung der motorischen Hirnnervenkerne kommt es zur Bulbärparalyse mit zunehmender Dysarthrie und Dysphagie, schlaffer Mimik, Faszikulationen und Atrophie der Zunge. Das Erkrankungsalter liegt zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr mit einem Erkrankungsgipfel im 60. Lebensjahr. Die meisten Patienten mit ALS erkranken demnach später als solche mit der Hirayama-Erkrankung, allerdings beginnt die Erkrankung bei der familiären Form der ALS etwa zehn Jahre früher (Ludolph und Dengler 2008).

#### **Isolierte Erkrankungen des zweiten Motoneurons**

Weisen Patienten ausschließlich Symptome des zweiten Motoneurons auf, liegt ein Lower Motor Neuron Disease (LMND) vor. Da jedoch ein Großteil (70%) dieser Patienten in den ersten Jahren nach Diagnosestellung für ALS typische spastische Symptome des ersten Motoneurons entwickelt (Norris 1991; Traynor et al. 2000; Zierz und Jerusalem 2003), ist eine klare Abgrenzung der LMND von Formen der ALS

schwer und erst nach Jahren der Verlaufsbeobachtung möglich. Die 1850 erstmals beschriebenen Erscheinungsformen der LMND (Aran, 1850) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Klinisch sind proximale und distale spinale Muskelatrophien voneinander abzugrenzen.

Die proximalen spinalen Muskelatrophien (SMA) lassen sich in vier Subtypen gliedern, die sich nach Manifestationsalter, Progredienz und Ursache unterscheiden:

SMA Typ I (Werdnig-Hoffmann, akute infantile Form)

SMA Typ II (intermediärer Typ, chronisch infantile Form)

SMA Typ III (Kugelberg-Welander)

SMA Typ IV (adulte Form).

Typ I bis III weisen allesamt eine Deletion oder Punktmutation des SMN-Gens auf (Cobben et al. 1995; Brahe und Bertini 1996; Zerres et al. 1995) und werden autosomal-rezessiv vererbt. Der Erkrankungsbeginn bei Typ I liegt innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate. Der Verlauf ist rasch und oft versterben die Kinder bereits vor dem zweiten Lebensjahr (Zierz und Jerusalem 2003). Typ II beginnt in den ersten zwei Lebensjahren, die Kinder erlernen häufig selbständiges Sitzen, zum Teil auch Stehen und Gehen. Die Patienten erreichen das Jugend- oder frühe Erwachsenenalter (Zierz und Jerusalem 2003). Der Erkrankungsbeginn des Typ III schwankt zwischen dem ersten und dreißigsten Lebensjahr, die Symptome treten schleichend auf und beginnen in der Beckengürtelmuskulatur bevor andere Muskelgruppen betroffen werden. Die Prognose ist benigner, die Patienten erreichen das Erwachsenenalter (Zierz und Jerusalem 2003). Typ IV wird autosomal-rezessiv oder -dominant vererbt, die Mutation konnte bisher nicht sicher lokalisiert werden (Kausch et al. 1991). Die Erkrankung beginnt nach dem 30. Lebensjahr und hat einen benignen Verlauf (Zierz und Jerusalem 2003). Typischerweise beginnt die adulte Form asymmetrisch und schreitet langsam symmetrisch fort. Der resultierende Kraftverlust betrifft die unteren Extremitäten stärker als die oberen (Harding et al. 1980; Van den Berg-Vos et al. 2003).

Auch die distalen spinalen Muskelatrophien werden in verschiedene Subtypen entsprechend der Lokalisation der Muskelatrophien und des klinischen Verlaufs unterschieden (Van den Berg-Vos et al. 2003).



Die distale SMA vom Peronealtyp ist charakterisiert durch eine symmetrische Muskelschwäche an den distalen Extremitäten, beginnend an Füßen und Unterschenkeln (Dyck und Lambert 1968). Jahre später kann auch die Muskulatur der Hände, Unterarme und des Stamms betroffen sein. Der Krankheitsbeginn ist variabel. Es sind sowohl sporadische, als auch autosomal-dominant und autosomal-rezessive Erbgänge bekannt (Zierz und Jerusalem 2003).

Bei der distalen spinalen Muskelatrophie vom Typ Aran-Duchenne (Unterarmtyp) beginnt die Muskelatrophie an der Hand- und Unterarmmuskulatur, die Symptome dehnen sich im Verlauf auf Oberarmmuskulatur und Schultergürtel aus. Selbst Hals- und Stammmuskulatur sowie Unterschenkel- und Fußmuskulatur können im Erkrankungsprozess betroffen sein, die Progression ist allerdings sehr langsam (Zierz und Jerusalem 2003). Das Erkrankungsalter liegt zwischen dem zweiten und 40. Lebensjahr. Neben sporadischen Fällen (52%) werden autosomal-dominante und autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben (Harding und Thomas 1980).

Zur Gruppe der segmentalen distalen SMA, wird neben der Hirayama-Erkrankung auch das O'Sullivan-McLeod-Syndrom eingeordnet. Bei diesem Syndrom handelt es sich um eine benigne Amyotrophie der Arme mit Betonung der intrinsischen Handmuskulatur, die im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt beginnt. Sie schreitet über viele Jahre langsam fort und geht gewöhnlich mit einem bilateral asymmetrischen Befallsmuster einher (O'Sullivan et al. 1978; Petiot et al. 2000). Im Unterschied zur Hirayama-Erkrankung ist allerdings kein biphasischer Verlauf mit Progression über wenige Jahre, gefolgt von einer Stabilisierungsphase zu verzeichnen

Neben den beschriebenen Formen der LMND existiert eine Vielzahl von Sonderformen, von denen beispielhaft die bulbospinale Muskelatrophie Typ Kennedy und die segmentale proximale SMA Erwähnung finden sollen. Bei der bulbospinalen Muskelatrophie, bei der männliche Patienten im Erwachsenenalter eine langsam progressive Schwäche der proximalen Extremitäten, der bulbären Muskulatur und der Gesichtsmuskulatur erleiden, liegt eine Expansion der CAG-Trinukleotid-Repeats im Androgenrezeptorgen des X-Chromosoms zugrunde. Haltetremor der Hände und Faszikulationen sind häufig feststellbar, zusätzlich weisen die betroffenen Männer eine Gynäkomastie sowie eine Hodenatrophie mit reduzierter Fertilität auf (Kennedy et al.

1968; La Spada et al. 1992, Zierz und Jerusalem 2003). Patienten mit einer segmentalen proximalen SMA weisen eine asymmetrische Muskelatrophie und -schwäche der proximalen oberen Extremität auf, die zunächst an Schulter und proximalem Arm einer Seite beginnt (Kaesar et al. 1983; Katz et al. 1999). Nach jahrelangem Verlauf wird die kontralaterale Seite befallen. In seltenen Fällen ist auch die Halsmuskulatur und die Muskulatur der unteren Extremitäten betroffen, sodass von einer Schädigung der Vorderhörner des Zervikalmarks sowie von Motoneuronen der Thorakal- und Lumbosakralregion ausgegangen wird (Van den Berg-Vos et al. 2003).

### **Die Multifokale Motoneuropathie (MMN)**

Die Multifokale Motoneuropathie ist eine immunologisch bedingte Erkrankung des zweiten Motoneurons. MMN-Patienten zeigen eine langsam progressive, asymmetrische, distale Muskelschwäche der Extremitäten, die mit Faszikulationen und Krämpfen einhergeht. Ihre Ursache ist eine fokale Demyelinisierung. Beweisend für eine MMN sind multifokale Erregungsleitungsblocks in der Elektroneurographie (ENG) (Van Asseldonk et al. 2005, 2006).

### **Erkrankungen des Zervikalkanals**

Degenerative Prozesse der Halswirbelsäule führen zur Höhenabnahme der Bandscheiben, zum Prolaps des Nucleus pulposus der zervikalen Zwischenwirbelscheiben oder zu Spondylarthrose mit Osteophyten. Diese Prozesse können zur Verengung des Spinalkanals oder der Foramina intervertebralis führen und mechanischen Druck auf Rückenmark oder Spinalnervenwurzeln erzeugen, was zu ischämischen Veränderungen oder direkt zur Schädigungen der Nervenwurzel führt (Shedid und Benzel 2007). Die Patienten beklagen als führendes Symptom neben Muskelschwäche und -atrophie des Armes ausgeprägte neuropathische Schmerzen, die in den Arm ausstrahlen. Zusätzlich kommt es zu Hyp- und Parästhesien. Häufig bessert sich die Symptomatik bei Halsrotation zur Gegenseite. Die Verdachtsdiagnose wird klinisch gestellt und durch bildgebende Verfahren und neurophysiologische Untersuchungen bestätigt (Carette und Fehlings 2005).

### **Thoracic outlet syndrome**

Aufgrund muskulo-skelettaler Anomalien, wie eine verengte Skalenuslücke oder eine Halsrippe, kommt es zur Kompression oder Dehnung der zervikalen Spinalnerven mit

Schädigung des Plexus brachialis. Daraus resultieren Schmerzen, Parästhesien, Muskelschwäche und -atrophie in Schulter, Arm und Hand. Eine Veränderung der Haltung führt dabei zur Besserung der Symptome. Klinische Untersuchung mit verschiedenen Provokationstests, z. B. EASE (elevated arm stress exercise) nach Ross, führen zur Diagnose (Abe et al. 1999).

### **Engpasssyndrom peripherer Nerven**

Durch Druck auf einen peripheren Nerv kommt es zu Muskelatrophie, Schmerzen und Hypästhesie im betreffenden Versorgungsgebiet. Die häufigste Form ist das Karpaltunnelsyndrom, bei dem der Nervus medianus unter dem Retinaculum flexorum eingeengt wird, sodass er eine Druckschädigung erleidet. Dabei kommt es zu Parästhesien der Volarseite der ersten drei Finger und zur Atrophie des Daumenballens (M. opponens pollicis und M. abductor pollicis brevis). Durch die typische Klinik mit überwiegend nächtlichen Schmerzen und Morgensteife, durch neurographische und elektromyographische Untersuchungen sowie durch die Provokationstests nach Phalen und Hoffmann-Tinel lässt sich das Karpaltunnelsyndrom differentialdiagnostisch abgrenzen (Kohara 2007).

Eine Kompression des N. ulnaris im Kubitaltunnel führt zu Schmerzen im Ellenbogen und Unterarm mit Parästhesien im dorsoulnaren Bereich der Hand und des vierten und fünften Fingers. Es kommt zu einer Atrophie des Kleinfingerballens und zu typischer Krallenhandstellung. Zusätzlich ist der M. adductor pollicis brevis betroffen (Rich und McKay 2002).

### **Neuritis des Plexus brachialis**

Das Krankheitsbild, welches auch als neuralgische Schulteramyotrophie bezeichnet wird, beginnt mit plötzlich auftretenden, starken, brennenden Schmerzen in Schulter und Arm gefolgt von Paresen und Atrophien der betroffenen Muskeln sowie ggf. Hypästhesien. Dabei kann es in einigen Fällen zu einem Atrophiemuster ähnlich der Flaschenhalsform der Hirayama-Patienten kommen. Im EMG finden sich Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen. Innerhalb weniger Wochen kommt es zum Rückgang bzw. völligen Verschwinden der Schmerzen. Die Paresen bilden sich in bis zu zwei Jahren zurück (Misamore und Lehman 1996). Aufgrund des akuten

Beginns, erhöhter Entzündungsparameter und des klinischen Verlaufs lässt sich die Erkrankung differentialdiagnostisch gut abgrenzen.

### **Pancoast - Tumor**

Der auch als apikaler Sulcustumor bezeichnete Pancoast-Tumor ist ein Bronchialkarzinom der Lungenspitze, welches aufgrund seiner Lokalisation relativ früh den Plexus brachialis infiltriert und somit zu Schmerzen, Parästhesien sowie Muskelschwäche und –atrophie in dessen Versorgungsgebiet führt. Häufig tritt auch ein Horner-Syndrom durch Infiltration des sympathischen Ganglion stellatum, eine Infiltration der ersten Rippe oder eines Wirbelkörpers sowie eine obere Einflusstauung auf. Ein Pancoast-Tumor ist durch bildgebende Verfahren auszuschließen (Pitz et al. 2004).

### **Neuroborreliose**

Die Borreliose ist in Europa und Nordamerika die häufigste Infektionskrankheit, die durch Arthropoden auf den Menschen übertragen wird. Als Erreger gilt die Spirochäte *Borrelia burgdorferi sensu lato*, die durch Zecken übertragen wird (Kamradt 1998). Die Lyme-Borreliose verläuft in drei Stadien und kann sowohl neurologische als auch dermatologische, ophthalmologische und kardiologische Symptome verursachen (Neukirchen 2005). Typische neurologische Symptome treten im zweiten und dritten Stadium der Erkrankung auf. Die Veränderungen im zweiten Stadium (akute Borreliose) sind ein Trias aus lymphozytärer Meningitis, Hirnnervenparese und Polyradikuloneuritis. Die Polyradikuloneuritis beginnt mit Schmerzen gefolgt von asymmetrischen Paresen und sensiblen Ausfällen im Versorgungsgebiet des betroffenen Nervs (Logigian 1997, Kaiser 1998). Das dritte Stadium (chronische Borreliose) ist charakterisiert durch eine Enzephalomyelitis mit intellektuellen Einschränkungen, Ataxie und spastischen Paresen (Logigian 1997). Diagnoseweisend ist ein direkter Erregernachweis (Liquor, Hautbiopsie) oder ein Antikörpernachweis (Liquor, Serum) (Halperin 1998), sowie der Nachweis zusätzlicher klinischer Symptome wie das Erythema migrans, die Lyme-Arthritis oder die Akrodermatitis chronica atrophicans (Neukirchen 2005).

### **Herpes zoster**

Eine Herpes zoster-Infektion kann in sehr seltenen Fällen zu einer segmentalen Parese der oberen Extremität mit akut eintretender asymmetrischer Muskelschwäche führen (Eyigor et al. 2006). Die Entzündung der Vorderhornzellen bewirkt eine Schwäche des betroffenen Myotoms. Zeitgleich treten starke Schmerzen und typische Hauteruptionen im entsprechenden Dermatome auf, die jedoch fehlen oder zeitlich verzögert auftreten können (Yoleri et al. 2005). Die Hauteruptionen und der direkte Virusnachweis mittels PCR sind diagnoseweisend.

### **Paraneoplastische Motoneuropathien**

Unter den paraneoplastischen Motoneuropathien sind isoliert motorische Neuropathien selten. Sie sind assoziiert mit Hodgkin Lymphomen, Non Hodgkin Lymphomen und dem duktalem Adenokarzinom der Mamma. Die Neuropathien sind dann asymmetrisch und armbetont (Linke et al. 2004, Mallecourt et al. 2000). Paraneoplastische Motoneuropathien werden durch autoimmune Prozesse gegen Epitope des Tumors getriggert. Die Diagnose erfolgt durch Tumorsuche und Nachweis onkogener Antikörper (Graus et al. 2004; Honnorat und Antoine 2007).

### **Postpolio-Syndrom**

Das Postpolio-Syndrom (postpoliomyelitische progressive spinale Muskelatrophie) tritt durchschnittlich 35 Jahre nach einer akuten paralytischen Poliomyelitis in Form von erneuter Muskelschwäche und Ermüdbarkeit der Skelett- und/oder bulbären Muskulatur bei 20-22% der betroffenen Patienten auf (Zerres 2001). Es kommt zu asymmetrischen, langsam progredienten Muskelatrophien bereits betroffener als auch gesunder Muskeln. Zusätzlich treten Myalgien und Areflexie bei normaler Sensibilität und erhaltener Sphinkterfunktion auf. Faszikulationen, Pseudohypertrophien und Krämpfe sind möglich, zusätzlich werden die muskulären Symptome von chronischer Müdigkeit, Kälteintoleranz sowie Schlaf- und Atembeschwerden begleitet (Gaul und Winterholler 2002; Weber et al. 2004). Das Postpolio-Syndrom lässt sich anamnestisch durch die fehlende akute Vorerkrankung ausschließen (Hopf 2010).

### **Syringomyelie**

Die Syringomyelie ist eine seltene Rückenmarkserkrankung (Prävalenz 6-9/100000), die durch eine röhrenförmige Höhlenbildung in der grauen Substanz des Rückenmarks,

vor allem im zervikalen und thorakalen Bereich, gekennzeichnet ist (Poeck, 1996). Je nach Lokalisation der Schädigung kommt es zu Sensibilitätsstörungen, trophischen Störungen, Muskelatrophie, spastischen Paraparesen und Hornersyndrom (Liebsch 2001). Die Muskelatrophie und -schwäche ist häufig im Bereich der kleinen Handmuskeln lokalisiert (Schwartz et al. 1980). Ursache der Erkrankung ist eine eingeschränkte Liquorzirkulation, die angeboren oder erworben (z.B. nach Trauma) sein kann (Poeck 1996). Die Diagnose erfolgt mittels MRT.

### **1.1.5 Therapeutische Ansätze**

#### **Halskrause**

Als Therapie der Erkrankung wird das Tragen einer Halskrause für drei bis vier Jahre während der frühen progressiven Phase der Erkrankung empfohlen (Hirayama et al. 2000; Tokumaru und Hirayama 2001; Sonwalkar et al. 2008), um anhaltende oder häufig wiederholte Halsflexion zu vermeiden. Nach Anwendung der Halskrause wurde bei 62,5% der Patienten nach drei Jahren und bei 85% der Patienten nach fünf Jahren keine weitere Progression der Muskelatrophien und –schwäche beobachtet. Die bis zu diesem Zeitpunkt erlittenen Atrophien waren bei 17,5% der Patienten leicht rückläufig (Hirayama 2000).

#### **Operative Versorgung**

Zur Therapie der fortgeschrittenen Hirayama-Erkrankung berichten Chiba et al. (2004) von einer operativen Rekonstruktion des M. opponens pollicis durch Sehmentransfer, die im Verlauf eine deutliche Verbesserung der Daumenopposition bewirkte. In der Literatur werden darüberhinaus verschiedene Operationsformen im Bereich der Halswirbelsäule vorgeschlagen: anteriore Wirbelfusion (Kato et al. 2008; Watanabe et al. 2005), posteriore Wirbelfusion (Kohno et al. 1998), posteriore Wirbelfusion kombiniert mit Duroplastie (Fujimoto et al. 2002; Konno et al. 1997) und Vertebrektomie (HWK5) mit anschließender Fusion der Halswirbelkörper (HWK 4/6) (Imamura et al. 2001). Alle behandelten Patienten hatten danach eine gesteigerte Muskelkraft. Die Atrophie der intrinsischen Handmuskeln blieb allerdings irreversibel.

## 1.2 Diffusions-Tensor-Magnetresonanztomographie (DTI)

Diese nicht-invasive Untersuchungsmethode führt als Variante der Diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie Prinzipien der Magnetresonanztomographie (MRT) mit denen der Diffusion zusammen und kann dabei auch deren Richtungsabhängigkeit unter Verwendung des Modells des Diffusions-Tensors erfassen. Die gemessenen Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen im Gewebe ermöglichen quantitative Aussagen zur Anisotropie, somit in vivo Aussagen zur mikroskopischen Struktur des Gewebes. In geordneten Strukturen, wie beispielsweise axonale Fasern, diffundieren die Wassermoleküle parallel zur Faserrichtung stärker als senkrecht dazu. Daher kann die DTI detaillierte Informationen über Faserverläufe, d.h. über die Integrität der weißen Substanz, liefern (Basser und Pierpaoli 1996; Pierpaoli und Basser 1996; Boelmans et al. 2008). Es erfolgt ein Fibertracking (Traktographie), bei dem der Verlauf von Nervenfasern durch dreidimensionale Linien (Hyperstreamlines) entsprechend des größten Diffusionskoeffizienten dargestellt wird (Beaulieu 2002; Mori et al. 1999).

Der Scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) und der Fraktionale Anisotropie Index (FA) sind zwei Messwerte, die aus den DTI-Datensätzen gewonnen werden (Beaulieu 2002). Der ADC zeigt die durchschnittlichen Diffusionsbewegungen in alle Richtungen an und ist ein Maß für die Diffusionsstärke. Die FA quantifiziert die Richtungsabhängigkeit der Diffusion der Wassermoleküle. Hohe FA-Werte kommen in Regionen mit hoher Faserdichte, wie Pyramidenbahnen oder Balken, vor. Zusätzliche Informationen liefern die Bestimmung von parallelen (axiale Diffusion, AD) und senkrechten (radiale Diffusion, RD) Anteilen der Diffusion bezüglich der Faserbahnen, wobei eine Verringerung des AD mit einem axonalen Verlust einhergehen kann (Virta et al. 1999; Glenn 2003). Mögliche Schädigungen der Pyramidenbahnen sowie retrograde Neurodegeneration im Motorkortex der untersuchten Patienten könnten mit dieser Technik dargestellt werden und sprächen für eine motoneurogene Genese der Hirayama-Erkrankung.

## **2 ZIELSTELLUNG**

Diese Arbeit soll anhand von neun Krankheitsverläufen, klinischen und neurographischen Befunden sowie der Auswertung vorhandener MRT-Aufnahmen der Halswirbelsäule die seltene und nach wie vor im europäischen Raum wenig bekannte Hirayama-Erkrankung charakterisieren und mögliche Diagnosekriterien herausstellen.

Der Hypothese einer subklinischen Beteiligung des Tractus corticospinalis wurde mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) nachgegangen. Dabei wurde ein DTI des Craniums bis in Höhe des Pons cerebri bei sieben Patienten und elf Kontrollprobanden durchgeführt, um mögliche zentrale Veränderungen der corticospinalen Bahnen durch Fibertracking zu visualisieren und Hinweise auf das Vorliegen einer Motoneuronerkrankung als Ursache der Erkrankung zu erhalten.



### **3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK**

Es wurden Patienten der Muskelsprechstunde der Neurologischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und der Klinik für Neurologie II der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, bei denen zwischen 1995 und 2008 eine Hirayama-Erkrankung diagnostiziert wurde, in die Studie eingeschlossen. Die Untersuchung der Patienten beinhaltete:

- 1 Anamnese und klinische Untersuchung
- 2 Neurophysiologische Untersuchungen
- 3 Neuroradiologische Untersuchungen

Das Studienprotokoll erhielt ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Es erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung. Alle Patienten und Kontrollprobanden wurden nach schriftlicher Einwilligung in die Studie untersucht.

#### **3.1 Patienten und Kontrollprobanden**

In die Studie konnten neun Patienten eingeschlossen werden. Sie hatten ein mittleres Alter von 38,4 Jahren (21 bis 59 Jahre), davon waren sieben Patienten männlich, zwei weiblich. Alle Patienten befanden sich in der stabilisierten Phase der Erkrankung. Von acht Patienten lagen MRT-Aufnahmen der Halswirbelsäule zur Beurteilung hinsichtlich der Frage einer bestehenden Flexionsmyelopathie vor. Zwei der neun Patienten konnten aufgrund von Kontraindikationen wie metallische Implantate oder Klaustrophobie nicht an der DTI-Untersuchung des Craniums teilnehmen.

Zusätzlich nahmen elf altersentsprechende, gesunde Kontrollprobanden (mittleres Alter 30,5 Jahre (17 bis 53 Jahre), sieben Männer : vier Frauen) an den DTI-Untersuchungen teil. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Geschlecht und Alter zwischen Hirayama-Patienten und Kontrollprobanden. Alle Patienten und Kontrollprobanden waren Europäer kaukasischer Abstammung.

### **3.2 Anamnese und klinische Untersuchung**

Eine umfassende Anamnese bezüglich Beginn und Verlauf der Erkrankung, dem klinischen Bild inklusive der Symptomausprägung unter Kälteeinfluss, sowie der familiären Belastung für Muskelerkrankungen wurde durchgeführt. Fragen zu Beruf, Traumata in der Vorgeschichte und atopischer Diathese wurden beantwortet. Der klinisch-neurologische Befund wurde von einem Facharzt für Neurologie erhoben, zusätzlich wurden vorhandene Krankenakten eingesehen.

### **3.3 Neurophysiologie**

Die elektromyographischen und –neurographischen Untersuchungen (vgl. 3.4.1 - 3.4.5) wurden in der Neurologischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter Standardbedingungen mit einem Elektroneurographiegerät (Typ Multiliner, Firma Viasys, Höchberg, Deutschland) durchgeführt.

#### **Elektromyographische Untersuchungen**

Das Elektromyogramm wurde mit konzentrischen Nadelelektroden abgeleitet. Zur Aufzeichnung der elektromyographischen Registrierungen wurde eine Verstärkung von 0,1 mV pro Bildschirmeinteilung eingesetzt, bei höheren Amplituden wurde mit entsprechend niedrigerer Verstärkung bis zu 2,0 mV pro Bildschirmeinteilung gearbeitet. Die zeitliche Auflösung betrug 5 ms.

#### **Motorische Neurographie und F-Welle**

Abgeleitet wurden motorische Nervenaktionspotenziale (MNAP) und F-Wellen bei supramaximaler Reizung der motorischen Fasern des N. ulnaris beidseits. Zur Ableitung der F-Wellen wurden bei gleicher Elektrodenposition supramaximal zehn Reize gesetzt. Die Distanz zwischen Reizungskathode und C7 wurde gemessen. Es wurden motorische Nervenleitgeschwindigkeit, Amplitude und distale motorische Latenz sowie Amplitude, Persistenz und Chronodispersion der F-Wellen ausgewertet.

### **Sensible Neurographie**

Bei der sensiblen Neurographie des N. ulnaris wurden sensible Nervenaktionspotenziale (SNAP) abgeleitet. Dafür wurden zweimal 10 Reize antidrom gesetzt, nachfolgend ein Averaging durchgeführt. Die Distanz zwischen Reizungskathode und aktiver Elektrode wurde gemessen. Ausgewertet wurden sensible Nervenleitgeschwindigkeit, Amplitude und Latenz.

### **Transkranielle Magnetstimulation**

Um die zentrale Leitungszeit und eventuelle Störungen zu detektieren, wurde bei den Patienten eine Magnetstimulation der Beine mit einer Rundspule (MagStim 2000, innerer Durchmesser 13 cm, Viasys, Höchberg, Deutschland), die ein maximales magnetisches Feld von 2,0 Tesla abgibt, durchgeführt. Dazu wurde diese medial über der Scheitellinie (kortikale Latenz) sowie über den Wirbelfortsatz von L5 (spinale Latenz) positioniert und mit maximaler Leistung gereizt. Die aktive Elektrode wurde auf den M. tibialis anterior, die Referenzelektrode knöchern der Tibia aufgesetzt. Ausgewertet wurden kortikale und spinale Latenz sowie die zentralmotorische Leitungszeit der motorisch evozierten Potenziale (MEP).

### **Somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP)**

Bei allen Patienten wurde eine zweikanalige SEP-Untersuchung des N. ulnaris durchgeführt. Dabei wurde beim kortikalen Kanal (Kanal 1) die aktive Elektrode auf C<sup>3</sup> (links) bzw. C<sup>4</sup> (rechts) gesetzt. Die Referenzelektrode wurde auf Fz und die Erdung auf dem Mastoid positioniert. Beim zervikalen Kanal (Kanal 2) wurde die aktive Elektrode auf C7 und die Referenzelektrode auf der Stirn befestigt. Die Stimulation erfolgte am Handgelenk. Es erfolgten zweifach 1000 Reize pro Seite, wobei ein automatisches Averaging durchgeführt wurde. Die Reizstärke war patientenabhängig zwischen 10 – 20 mA, wobei die Reizstärke so lange erhöht wurde, bis eine Bewegung des Digitus minimus sichtbar wurde. Ausgewertet wurden die Latenzen von N20, P25, N1 sowie die Amplitude von N20/P25 und N1.

### **Sympathische Hautantwort**

Zur Ermittlung der sympathischen Hautantwort wurde eine zweikanalige Untersuchung durchgeführt, wobei rechts Kanal 1 und links Kanal 2 positioniert wurde. Die aktive Elektrode wurde an der Handinnenfläche, die Referenzelektrode am Handrücken

angebracht. Drei Reize à 30 mA wurden am linken Oberarm des Patienten gesetzt und die Reizantwort sowohl ipsi- als auch kontralateral abgeleitet.

### **3.4 DTI-Datenaquisition und -Auswertung**

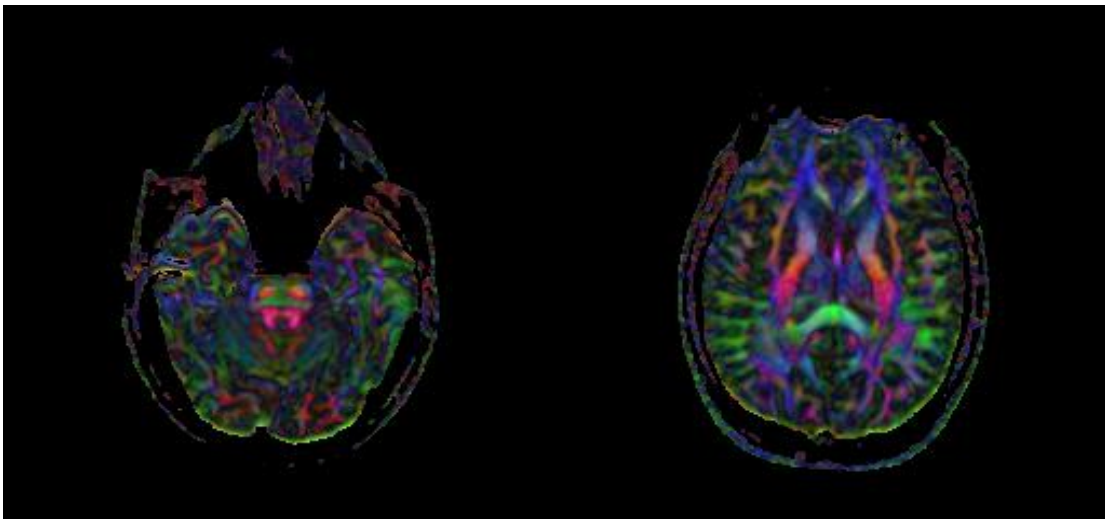
Die DTI-Untersuchungen fanden im Zentrum für neurowissenschaftliche Innovation und Technologie (ZENIT) an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg statt. Die Patienten wurden in einem 1,5 Tesla Scanner (GE Signa LX, General Electric, Milwaukee, WI, USA) mit einer Standard-GE-Kopfspule untersucht, wobei die maximale Amplitude  $40 \text{ mTm}^{-1}$  entsprach. Das MR-Protokoll beinhaltete einen T1-gewichteten sagittalen 3D-Scan (kontrastoptimierte Gradientenechosequenz in 124 Schichten (Schichtdicke 1.5 mm; TE 8 ms; TR 24 ms; Flipwinkel  $30^\circ$ ) und eine diffusionsgewichtete Spinecho refokussierte Echo Planar Imaging (EPI) Sequenz in 39 Schichten (Datenaquisitionsmatrix  $128 \times 128$ ; Meßfeld  $280 \times 280 \text{ mm}$ ; TE 70ms; TR 10000 ms; 39 Schichten; Schichtdicke 3 mm; b-Wert  $1000 \text{ s/mm}^2$ ). Die Diffusionswichtung erfolgte mit zwölf nichtkollinearen Gradienten, zusätzlich wurde jede Richtung mit der entgegengesetzten Gradientenpolarität gemessen. Die Gradientenrichtungen wurden entsprechend des DTI-Aquisitionsschemas von Papadakis et al. (1999) gewählt. Die Gesamtheit der 24 diffusionsgewichteten Messungen, jede ein Mittelwert aus vier Einzelmessungen, wurde in vier Blöcken am Scanner aufgenommen, denen jeweils eine nicht-diffusionsgewichtete Aufnahme vorausgegangen war. Die DTI-Aquisitionszeiten betragen 23:04 min ( $4 \times 5:46 \text{ min}$ ) und 13:10 min für den T1-gewichteten 3D-Datensatz, somit eine Gesamtzeit von 36:14 min. Die DTI Bilder wurden nach dem Korrekturschema von Bodammer et al. (2004) wirbelstromkorrigiert. Daraufhin wurde eine Korrektur für Kopfbewegung, basierend auf den nicht-diffusionsgewichteten Aufnahmen, mit Hilfe des AIR Software-Pakets (Woods et al. 1998) durchgeführt. Diffusionstensoren, Eigenwerte und Eigenvektoren wurden für jedes Bildvoxel berechnet. ADC und FA, sowie RD und AD wurden sowohl für vier verschiedene axiale Schichtpositionen entlang der Pyramidenbahn als auch für die gesamte Pyramidenbahn, die mittels Traktographie segmentiert wurde, bestimmt.

ROI (Region of interest) -basierte DTI-Werte wurden auf vier verschiedenen Ebenen entlang der Pyramidenbahnen in beiden Hemisphären manuell bestimmt (Capsula

interna (Ci) 43,1 mm<sup>2</sup>; Pedunculus cerebialis (Cp) 28,7 mm<sup>2</sup>; Pons (Po) 10,7 mm<sup>2</sup>; Pyramide (Py) 7,2 mm<sup>2</sup>). Die ROI-Größe und -Position waren bei allen Patienten und Kontrollprobanden identisch (Ci 36 voxels, Cp 24 voxels, Po 9 voxels, Py 6 voxels) (siehe Abb. 3). Die Traktographie wurde mit einem an der Magdeburger Universitätsklinik für Neurologie entwickelten, probabilistischen und auf dem Monte-Carlo-Prinzip beruhenden Simulationsverfahren, programmiert in MATLAB (MATLAB, Math Works, Natick, MA, USA), durchgeführt (Bodammer et al. 2009). Ausgehend von Voxeln einer Startregion wurde jeder einzelne Pfad anhand der räumlichen Verteilung der Übergangswahrscheinlichkeiten zu den Nachbarvoxeln schrittweise berechnet. Die Berechnung der Pfade wurde beendet, wenn sie das Gehirngewebe verlassen oder in Bereiche hohen ADCs (Schwellwert  $1,8 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ ) kommen. Durch Clusterverfahren wurden aus der großen Anzahl der von jedem Startvoxel ausgehenden Simulationen die am häufigsten durchlaufenen Pfade ermittelt, visualisiert und gespeichert. Bei diesem Clusterverfahren kann festgelegt werden, welche Pfade entsprechend ihrer Häufigkeit zusammengefasst und als Schwerpunktlinien dieser Pfade dargestellt werden. Es wurden nur solche Pfade einbezogen, die mehr als zehnmal in der Simulation durchlaufen wurden.

Für Vergleiche zwischen den Hemisphären und zwischen den Probanden wurden die Diffusionsparameter jedes Probanden für alle Voxel in der entsprechenden Nervenbahn gemittelt. Für die Faser-Tractographie wurden in jeder Hemisphäre Startregionen einer Größe von  $3,3 \times 3,3 \text{ mm}^2$  auf Höhe des Pons innerhalb der Faserbahn definiert. Die Tractographie-Analyse des Tractus corticospinalis wurde links und rechts mit jeweils 50.000 Starts je Startregion durchgeführt. Bahnspezifische Diffusionsparameter (ADC, FA, AD, RD) wurden für die linken und rechten Pyramidenbahnen ermittelt, indem alle Voxel als Maske abgespeichert und mit Hilfe des beschriebenen Clusterverfahrens visualisiert wurden. Mit Hilfe des Kalkulationsschemas von Pajevic und Pierpaoli (1999) wurden farbige DTI-Darstellungen rekonstruiert, auf denen die Richtungen der Faserbahnen farbig und die Stärke der Anisotropie (FA) in Form von Helligkeitswerten eingehen (Beaulieu 2002; Mori et al. 1999; vgl. Abb. 2 und 3). Diese Darstellungen dienen als Grundlage für die Definition von Startregionen für das Fibertracking. Exemplarisch sind in Abb. 2 Schichten in Höhe des Pons und der Capsula Interna dargestellt.

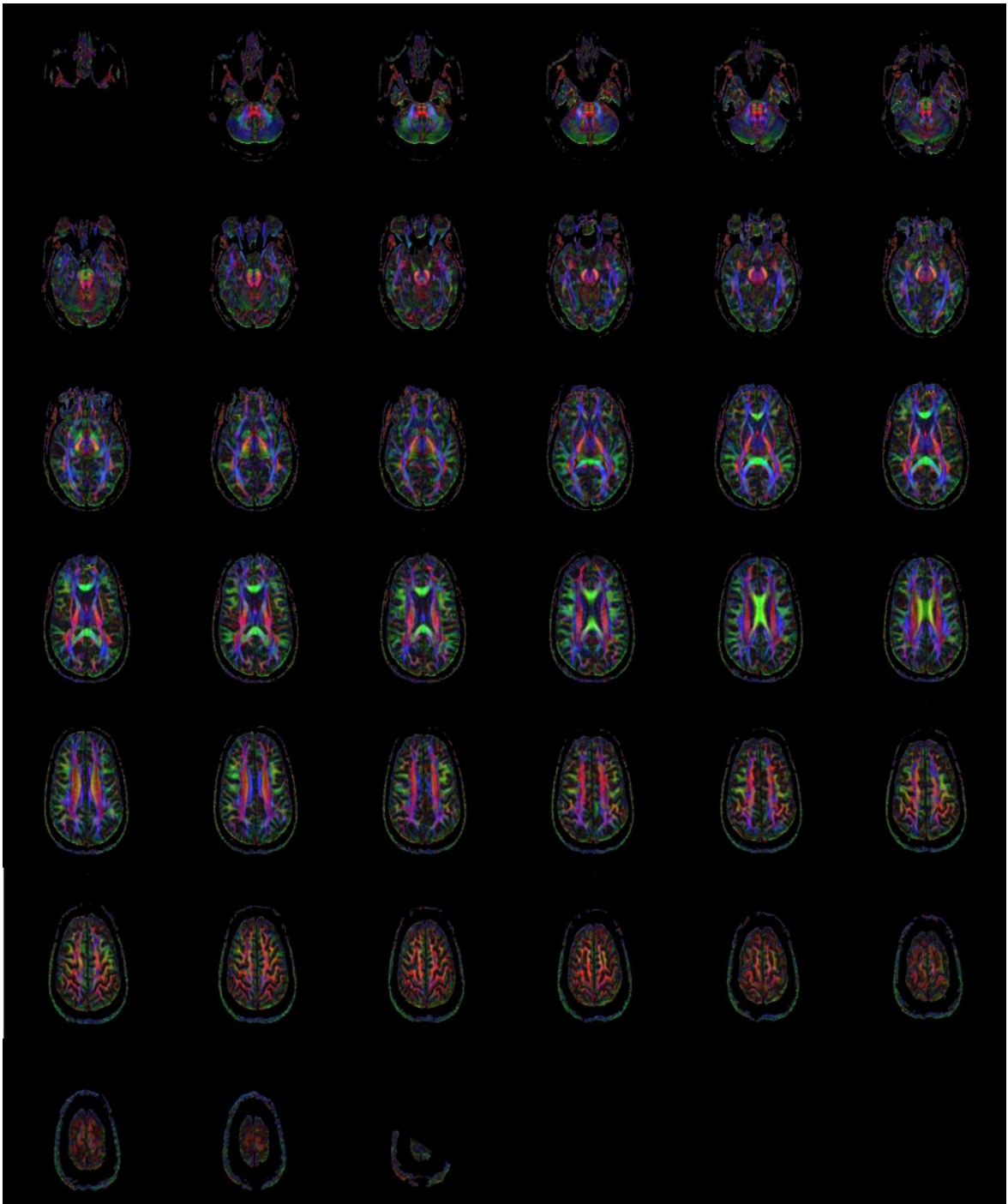
Die Daten wurden durch einen Neuroradiologen und einen Neurophysiker des ZENITs mit Hilfe des SPSS Software Pakets für Windows (Version 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL) analysiert. Gruppenvergleiche bezüglich der Geschlechterverteilung wurden mit  $\chi^2$  Tests durchgeführt, Altersunterschiede wurden mit Hilfe eines Mann-Whitney U-Tests analysiert. Die Korrelation von Pyramidenbahn-Diffusionsparametern mit Alter, Progressionszeit und MEPs wurden mittels Pearsons´s Korrelationskoeffizienten berechnet. Normalverteilung wurde durch den Kolmorov-Smirnov-Test bestätigt. Für weitere statistische Analysen wurde das Mittel der Diffusionsparameter aus den ROI-basierten und bahnspezifischen Diffusionsparametern ermittelt. Varianzanalysen wurden durchgeführt, um den Unterschied ROI-basierter und bahnspezifischer Diffusionsparameter zu testen.



**Abb. 2** Farbcodierte Darstellung der Faserbahnrichtungen und Darstellung der Stärke der Anisotropie (FA) in Form von Helligkeitswerten.

Links: Axiale Schicht auf der Höhe des Pons

Rechts: Axiale Schicht auf der Höhe der Capsula Interna.



**Abb. 3** Fibertracking (Traktographie), dabei wird der Verlauf von Nervenfasern durch dreidimensionale Linien (Hyperstreamlines) entsprechend des größten Diffusionskoeffizienten farbig dargestellt. Patient 3 (GZ 58)

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Klinik

Die klinischen und anamnestischen Daten der Patienten sind in Tab. 2 und Tab. 3 zusammengefasst. Das mittlere Erkrankungsalter der neun Patienten (zwei Frauen und sieben Männer) lag bei 18,3 Jahren (12 bis 37 Jahre). Bei acht Patienten lag der Erkrankungsbeginn vor dem 19. Lebensjahr. Die mittlere Progressionszeit betrug 5,1 Jahre (3 bis 12 Jahre), wobei eine Patientin keine sichere Angabe zu diesem Aspekt geben konnte. Bei sieben Patienten betrug die Progressionszeit 3 bis 5 Jahre, ein Patient gab eine progressive Phase von zwölf Jahren an. Über eine Verschlechterung der Symptomatik bei Kälteeinwirkung („Kälteparese“) klagten acht Patienten, sieben Patienten wiesen einen paretischen Tremor der Finger auf der stärker betroffenen Seite auf. Fünf Patienten gaben Faszikulationen auf der betroffenen Seite an, zwei Patienten sprachen von gelegentlichen Krämpfen, v.a. bei starker Belastung, drei Patienten gaben Schmerzen im betroffenen Gebiet an.

Die Berufsanamnese der Patienten ergab keinen Hinweis auf eine chronische Schädigung der Halswirbelsäule durch dauerhafte Flexion, auch ging bei keinem Patient ein Halswirbelsäulentrauma der Symptomatik voraus.

Patient 2 gab in der Vorgeschichte eine Halswirbelsäulenoperation auf Höhe HWK 5/6 aufgrund einer Verengung des Spinalkanals ohne Myelonkompression an. Die Symptomatik der oberen Extremität verbesserte sich postoperativ nicht. Zusätzlich gab der Patient anamnestisch ein Aneurysma der Aorta ascendens an, welches operativ versorgt worden sei. Bei Patientin 7 war in der Vorgeschichte ein Sulcus-ulnaris-Syndrom bds. vermutet und operativ versorgt worden. Eine Verbesserung der Muskelschwäche wurde nicht erzielt.

Die Familienanamnese war bei acht Patienten unauffällig für Muskelkrankheiten, ein Patient gab eine Poliomyelitis bei der väterlichen Großmutter an. Gefragt nach der atopischen Diathese gaben zwei Patienten Allergien an, ein Patient litt unter Psoriasis. Bei keinem Patient lag eine verstärkte Transpiration der Hände oder eine Symptomverschlechterung bei Halsflexion vor.



**Tab. 2 Klinische Daten**

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Erkrankungsalter (Jahre)	Progredienzeit (Jahre)	betroffene Seite (li/re)	Beschwerden
1	24	m	14	5	li>re	Kälteparese li (H), Tremor li (F), Schwäche li (H) Faszikulationen li (H),
2	50	m	37	3	re>li	Kälteparese re (UA) li (H), Tremor bds (F), Schwäche bds (UA) Faszikulationen bds (UA), Krämpfe bds (UA), Schmerzen re (H)
3	50	m	17	3	li>re	Kälteparese li (UA) re (H), Tremor li (F), Schwäche bds (UA) Krämpfe li (H), Schmerzen li (H),
4	41	m	18	5	li	Tremor li (F), Schwäche li (UA)
5	39	m	12	12	re	Kälteparese re (H), Tremor re (F), Schwäche re (H), Faszikulationen re (H)
6	38	m	16	5	re>li	Kälteparese bds (H), Tremor re (F), Schwäche bds (H), Faszikulationen bds (UA), Schmerzen li (UA)
7	59	w	17	k.A.	re>li	Kälteparese bds (H), Tremor bds (F), Schwäche bds (UA) Faszikulationen re (UA),
8	21	m	16	3	li	Kälteparese li (H), Schwäche li (H)
9	24	w	18	5	re	Kälteparese re (H), Schwäche re (H)

m - männlich; w - weiblich; li - links, re - rechts; F - Finger, H - Hand, OA - Hand bis Oberarm,  
UA - Hand bis Unterarm, k.A. - keine Angaben

**Tab. 3 Anamnestische Daten**

Patient	Beruf	Trauma oder Operation der HWS	Familienanamnese für Muskel-erkrankungen	Atopische Diathese	Transpiration der Hände	Symptom-verstärkung bei Halsflexion
1	Student	-	-	-	N	-
2	Frührentner	OP HWK 5/6	-	A (HS, L)	N	-
3	Taxifahrer	-	-	Psoriasis	N	-
4	Bankier	-	Großmutter vtl. Poliomyelitis	-	N	-
5	Graphiker	-	-	-	N	-
6	Kaufmann	-	-	-	N	-
7	Hausfrau	-	-	-	N	-
8	Abiturient	-	-	-	N	-
9	Studentin	-	-	A (G, P)	N	-

A – Allergie (G – Gräser, HS – Hausstaub, L – Lebensmittel, P – Pollen); HWK – Halswirbelkörper; HWS – Halswirbelsäule; N – Normalbefund

Die Verteilung der Muskelatrophien ist in Tab. 4 dargestellt. Bei vier Patienten war ein einseitiger Befall zu verzeichnen, die fünf anderen Patienten hatten einen beidseitigen asymmetrischen Befall der Arme. In vier Fällen war die linke Seite, in fünf die rechte Seite stärker betroffen. Ein Patient war angeborener Linkshänder aber funktioneller Rechtshänder, seine stärker betroffene Seite war die linke. Bei den übrigen Patienten war viermal zuerst die dominante Seite und viermal zuerst die nicht-dominante Seite betroffen.

Die Muskelatrophie und –schwäche betraf hauptsächlich die kleinen Handmuskeln sowie die Hand- und Unterarmmuskulatur (ausgenommen des M. brachioradialis). Bei Patient 1 war zusätzlich eine Atrophie der Oberarmmuskulatur (M. triceps brachii mehr als M. biceps brachii) sowie des M. deltoideus und obere Anteile des M. trapezius mit Folge einer dezenten Scapula alata auf der stärker betroffenen Seite zu verzeichnen.

**Tab. 4 Verteilung der Muskelatrophien**

Patient (Händigkeit/initial betroffene Seite)	initial betroffene Seite			kontralaterale Seite		
	Hand	Unterarm	Oberarm	Hand	Unterarm	Oberarm
1 (re/li)	++	++	+	+		
2 (re/re)	++	++		+	+	
3 (li*/li)	++	++		+		
4 (re/li)	++	+				
5 (re/re)	++	+				
6 (re/re)	++	+	+	+		
7 (re/re)	++	+		+		
8 (li/li)	++	+				
9 (re/re)	++	+				

re = rechts, li = links, \*Patient ist angeborener Linkshänder, funktioneller Rechtshänder

+ leichte Muskelatrophie, ++ deutliche Muskelatrophie

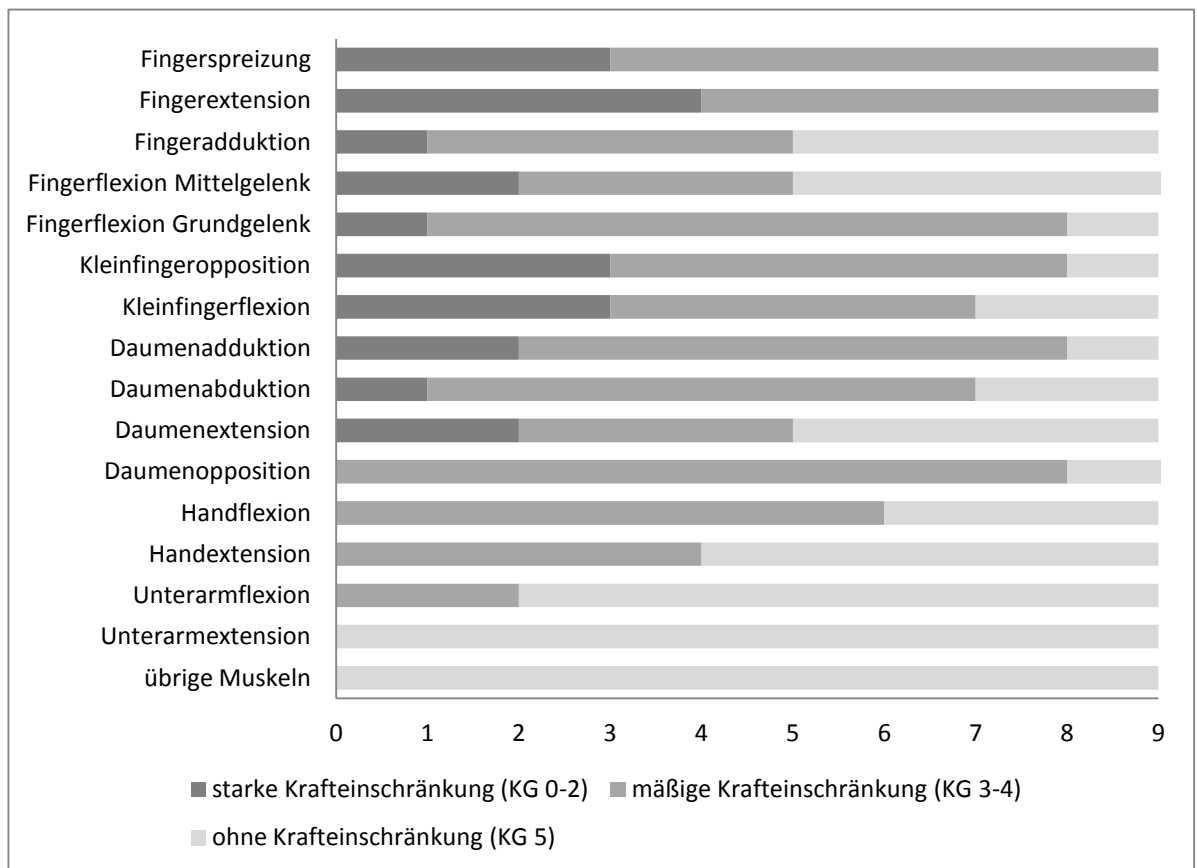
Der neurologische Befund umfasste neben der Untersuchung der Muskelkraft (Tab. 5, Abb. 4), der Sensibilität und Koordination (Tab. 7) und der Hirnnerven auch den Reflexstatus (Tab. 6). Die Beurteilung und Graduierung der Muskelkraft erfolgte nach der MRC-Skala (Medical Research Council, 1976). Besonderes Augenmerk wurde auf die Muskulatur der oberen Extremitäten gelegt.

Die Ausprägung der Kraftminderung der Hand- und Unterarmmuskeln der stärker betroffenen Seite ist in Abb. 4 dargestellt. So war die Fingerspreizung und -extension bei allen Patienten mäßig bis stark beeinträchtigt. Die Kleinfingeropposition und Fingerflexion im Grundgelenk sowie die Daumenadduktion und -opposition waren bei acht Patienten mäßig bis stark beeinträchtigt. Bei sieben Patienten war eine Kraftminderung der Daumenabduktion und der Kleinfingerflexion nachweisbar. Die Flexion der Hand war bei sechs Patienten mäßig eingeschränkt, die Extension der Hand bei vier Patienten. Unter Kraftminderung der Unterarmflexion litten zwei Patienten. Bei den übrigen Patienten war keine Krafteinschränkung der Unterarmflexion nachweisbar. Bei keinem Patienten konnte eine Kraftminderung der Unterarmextension und der übrigen Muskulatur nachgewiesen werden.

**Tab. 5 Muskelkraft**

PATIENT	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>rechts</b>									
Fingerextension	5	2-	5	5	2	3	2	5	4
Fingerflexion Grundgelenk	5	2+	5	5	5	3	3	5	5
Fingerflexion Mittelgelenk	5	2+	5	5	3	2	4	5	5
Fingerspreizung	4	2+	5	5	3	2	2	5	3
Fingeradduktion	5	3	5	5	4-	3	2	5	5
Daumenabduktion	5	3	5	5	3	3	2	5	5
Daumenadduktion	5	3	5	5	3	2	2	5	5
Daumenextension	5	3	5	5	0	4-	1	5	5
Daumenopposition	5	3-	5	5	3	4	3-	5	5
Kleinfingerflexion	5	2	5	5	5	2	2-	5	5
Kleinfingeropposition	5	2	5	5	4	2	2	5	5
Handflexion	5	4-	5	5	5	3	4	5	4
Handextension	5	4	5	5	5	5	4	5	5
Unterarmflexion	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Unterarmextension	5	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>links</b>									
Fingerextension	4+	3-	4	4	5	5	4	2	5
Fingerflexion Grundgelenk	4-	3-	4	4+	5	5	4+	3	5
Fingerflexion Mittelgelenk	4	3-	5	5	5	5	4	5	5
Fingerspreizung	3-	3	4-	3	5	4	4	3	5
Fingeradduktion	5	3	5	5	5	5	4+	3	5
Daumenabduktion	3+	3	4	4	5	5	4	3	5
Daumenadduktion	3	3	4	4-	5	5	5	3	5
Daumenextension	5	3-	5	5	4+	4	4-	3	5
Daumenopposition	4-	3+	4	5	5	5	4	3	5
Kleinfingerflexion	4-	3	4	4	5	5	4	3	5
Kleinfingeropposition	4-	2	3	4-	5	5	4-	3	5
Handextension	5	4-	4+	5	5	5	4+	3	5
Handflexion	5	4	4	5	5	5	4+	4+	5
Unterarmflexion	5	5	4	5	5	5	5	4	5
Unterarmextension	5	5	5	5	5	5	5	5	5
übrige Muskeln	5	5	5	5	5	5	5	5	5

MRC – Skale: 0 = keine Kontraktion, 1 = tastbare Kontraktion ohne Bewegungserfolg,  
2 = Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft, 3 = Bewegung gegen die Schwerkraft,  
4 = Bewegung gegen Widerstand, 5 = normale Kraft



**Abb. 4** Ausprägung der Kraftminderung (Kraftgrad 0 bis 5) auf der stärker betroffenen Seite (n =9)

In der Reflexprüfung waren bei vier Patienten die Muskeleigenreflexe seitengleich auslösbar, bei vier Patienten waren die Eigenreflexe der Armmuskulatur auf der stärker betroffenen Seite abgeschwächt (Patient 1, 6, 7, 10) auslösbar. Patientin 7 hatte zusätzlich abgeschwächte Reflexe der Beinmuskulatur auf der weniger betroffenen Seite. Sie wies jedoch keine Beinbeteiligung der Erkrankung auf. Patient 8 zeigte an der unteren Extremität der betroffenen Seite deutlich gesteigerte Reflexantworten mit verbreiteter Reflexzone (PSR) und Kloni (ASR). Zusätzlich trat auf dieser Seite als Hinweis auf eine diskrete Pyramidenbahnschädigung ein positiver Rossolimo-Reflex auf. Patient 4 und 7 wiesen einen positiven Trömnerreflex beidseits auf. Bei acht Patienten waren die Pyramidenbahnzeichen negativ.

**Tab. 6 Reflexstatus (n = 9)**

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
(links/rechts)									
BSR	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/+	+/++	+/++	+/++
RPR	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/+	+/++	+/++	+/++
TSR	+/++	+/	+/++	+/++	+/++	+/+	+/+	+/++	+/+
PeSR	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++
BHR	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
PSR	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++
ASR	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++
Trömner	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	+/++	-/-	-/-
Babinski	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Rossolimo	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-
Oppenheim	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Gordon	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

ASR-Achillessehnenreflex, BHR-Bauchhautreflex, BSR-Bizepssehnenreflex (M. biceps brachii), N-Normalbefund, PeSR-Pectoralissehnenreflex (M. pectoralis), PSR-Patellarsehnenreflex (M. quadriceps femoris), RPR-Radiusperiostreflex (M. brachioradialis), TSR-Tricepssehnenreflex (M. triceps brachii), - keine Reflexantwort, + schwache Reflexantwort, ++ mittellebhaftes Reflexantwort, +++ gesteigerte Reflexantwort mit verbreiterter Reflexzone

Die Beurteilung der Pallästhesie erfolgte durch Anhalten einer Stimmgabel auf das Radiusköpfchen oder den Malleolus medialis mit einer Graduierung in n/8 bei 128 Hz. Die Koordination wurde durch den Unterberger Tretversuch, den Romberg-Versuch sowie den Zeigerversuch überprüft. Die Untersuchung der Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfindung fiel bei acht Patienten unauffällig aus. Patientin 7 wies eine gering ausgeprägte Hypalgesie an der stärker betroffenen Hand auf. Bei der Pallästhesieprüfung am Malleolus medialis war bei drei Patienten (2, 3, 7) eine leichte bis mäßige Pallhypästhesie nachweisbar (Tab. 6). Die Koordination war bei allen Patienten unauffällig. Die Untersuchung der Hirnnerven ergab bei Patient 3 Hinweise auf eine leichte Innenohrschwerhörigkeit links (Weber nach rechts lateralisiert). Ferner waren alle Befunde unauffällig.

**Tab. 7 Sensibilität und Koordination (n = 9)**

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ästhesie	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Algesie	N	N	N	N	N	N	H	N	N
Thermästhesie	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pallästhesie radial	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Pallästhesie malleolär	8/8	5/8	7/8	8/8	8/8	8/8	5/8	7/8	8/8
Koordination	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N-Normalbefund, H- Hypästhesien, P-Parästhesien

## 4.2 Neurophysiologische Untersuchungen

Die Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit erfolgte durch eine transkranielle Magnetstimulation der Beine in gerader Halsposition (Tab. 8). Bei sieben Patienten konnte keine Störung der zentralmotorischen Leitungszeit festgestellt werden, denn sowohl die kortikale als auch die spinale Latenz der Patienten lagen beidseits im Normbereich. Bei Patient 4 war die kortikale Latenz beidseits grenzwertig erhöht, die spinale Latenz war auf der nichtbetroffenen Seite grenzwertig erhöht. Bei Patientin 9 wurde lediglich die kortikale Latenz ermittelt. Diese war ebenso normwertig.

**Tab. 8 Magnetstimulation der Beine (n = 9)**

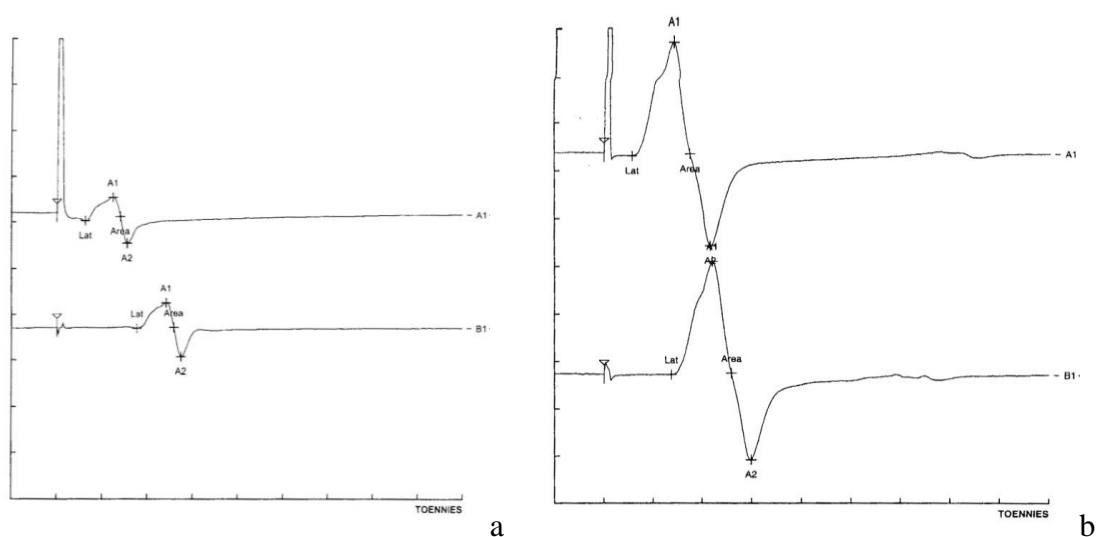
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Normwert
<b>Rechtes Bein</b>										
MEP kortikale Latenz (ms)	29.2	28.0	26.0	30.4	29.2	27.2	23.6	25.6	24.2	<30
MEP Spinale Latenz (ms)	12.8	14.4	12.8	15.6	12.4	11.6	12.0	10.8	k.A.	<15
ZML (ms)	16.4	13.6	13.2	14.8	16.8	15.6	11.6	14.8	k.A.	<18
<b>Linkes Bein</b>										
MEP kortikale Latenz (ms)	29.2	29.6	26.0	30.4	29.2	26.8	23.2	28.0	24.6	<30
MEP Spinale Latenz (ms)	12.8	14.4	12.8	12.8	12.8	12.4	12.0	10.8	k.A.	<15
ZML (ms)	16.4	15.2	13.2	17.6	16.4	14.4	11.2	17.2	k.A.	<18

MEP - Motorisch Evozierte Potentiale, ZML – Zentralmotorische Leitungszeit,  
k.A. – keine Angabe

Von allen Patienten wurde die motorische und sensible Neurographie und F-Wellenbestimmung des N. ulnaris durchgeführt, SEP des N. ulnaris und die sympathische Hautantwort der Hände untersucht (Abb. 5, 6, 7; Tab. 9).

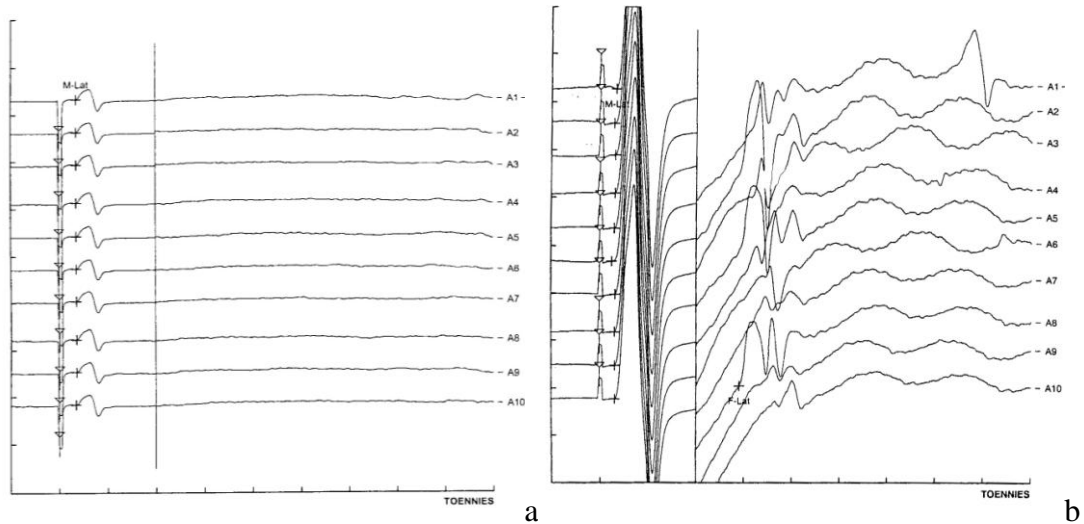
In der motorischen Neurographie traten bei elf von 18 Nerven verringerte Amplituden auf (Abb. 5), wobei die stärker betroffene Seite der Patienten deutlich reduzierte Amplituden aufwies. Bei vier von 18 Nerven war die Leitgeschwindigkeit reduziert. Drei Nerven wiesen verlängerte Latenzen auf, zwei davon bei normaler Nervenleitgeschwindigkeit. Eine Patientin zeigte komplett unauffällige Werte in der motorischen Neurographie, zwei Patienten hatten auf der weniger betroffenen Seite völlig unauffällige Neurographiebefunde. Bei fünf Patienten war auf der betroffenen Seite die F-Welle reduziert, einer wies dabei eine temporale Dispersion der F-Welle auf. Bei einem Patienten war die F-Welle auf der betroffenen Seite normal (Abb. 6), bei zwei Patienten nicht sicher beurteilbar und bei Patientin 9 wurde die F-Welle nicht untersucht.

Bei Patientin 7 war die sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) auf der betroffenen Seite reduziert. Sonst wiesen alle Patienten unauffällige sensible Neurographiebefunde auf (Abb. 7). Das SEP und die sympathische Hautantwort waren bei allen Patienten unauffällig (Abb. 7). Bei Patient 8 wurde die sympathische Hautantwort nicht untersucht.



**Abb. 5** Motorische NLG N. ulnaris rechts.  
a deutlich reduzierte Amplitude (Patient 5), b unauffälliger Befund (Patient 8)



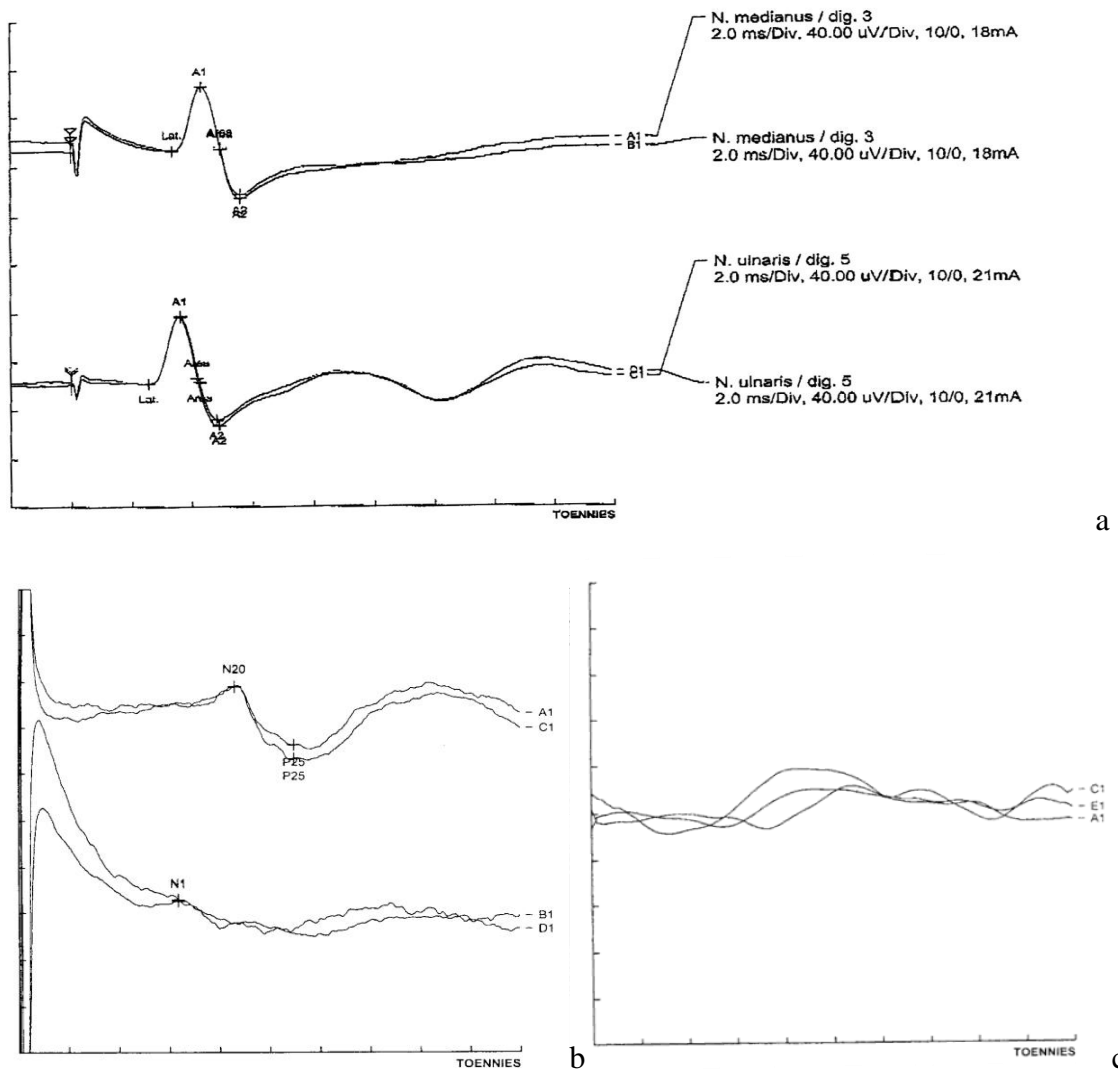


**Abb. 6** F-Welle N. ulnaris rechts. a keine F-Welle nachweisbar. (Patient 5)  
 b F-Welle regelrecht nachweisbar (Patient 8)

**Tab. 9** Elektroneurographie (n = 9)

	Patient (betroffene Seite)								
	1(li>re)	2(re>li)	3(li>re)	4(li)	5(re)	6(re>li)	7(re>li)	8(li)	9(re)
N. ulnaris li (motorisch)	A↓	A↓	A↓↓ L↑	A↓	N	N	A↓ NLG↓	A↓↓ NLG↓ L↑	N
N. ulnaris re (motorisch)	N	A↓	A↓↓ L↑	N	A↓↓	A↓ NLG↓	A↓↓ NLG↓	N	N
N. ulnaris li F-Wellen	N	F↓ tDis	∅	F↓	N	N	N	∅	k.A.
N. ulnaris re F-Wellen	N	F↓ tDis	∅	N	F↓↓	F↓↓	F↓↓	∅	k.A.
N. ulnaris li (sensibel)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
N. ulnaris re (sensibel)	N	N	N	N	N	N	NLG↓	N	N
N. ulnaris SSEP	N	N	N	N	N	N	N A li< re	N	N
Symphathische Hautantwort	N	N A li >re	N	N	N	N	N	∅	N

A↓ - Amplitudenminderung, A↑ - Amplitudenerhöhung; F↓ - F-Welle rarefiziert, F↓↓ - Verlust der F-Welle; tDis - temporale Dispersion; Igel - Interferenz gelichtet, Igel↑ - Interferenz deutlich gelichtet; L↑ - verlängerte distale Latenz; li - links, re - recht; Mm - Muskel; N. - Nervus;  
 N - Normalbefund; NLG↓ - verminderte Nervenleitgeschwindigkeit; ∅ - nicht sicher beurteilbar



**Abb. 7** a Beispiel für unauffälligen Befund der sensiblen NLG von N.medianus und N. ulnaris rechts antidrom (Patientin 9)  
 b Beispiel für unauffälligen Befund des SSEP N. ulnaris rechts (Patient 4)  
 c Beispiel für unauffälligen Befund der sympathischen Hautantwort rechts (Patient 4)

Bei allen Patienten wurde die Nadelelektromyographie im M. interosseus dorsalis manus und M. triceps brachii beidseits durchgeführt. Zur Beurteilung der unteren Extremität wurde bei acht Patienten der M. tibialis anterior, bei Patient 8 der M. vastus lateralis untersucht (Tab. 10).

**Tab. 10 Nadel-EMG des M. interosseus dorsalis manus, M. triceps brachii und M. tibialis anterior beidseits**

Patient	1(li>re)	2(re>li)	3(li>re)	4(li)	5(re)	6(re>li)	7(re>li)	8(li)	9(re)
M. interosseus dorsalis manus li	pSA Igel	pSA A↑	A↑	A↑, Igel	A↑	pSA Igel↑	Igel	Igel	N
M. interosseus dorsalis manus re	Igel↑	pSA A↑	A↑	N	A↑	Ø	Igel↑↑	Igel	pSA
M. triceps brachii li	pSA Igel↑	Ø	pSA	Ø	A↑	Igel↑	Igel	N	N
M. triceps brachii re	Igel↑	Ø	N	N	N	pSA A↑	Igel	N	A↑
M. tibialis anterior li	N	N	N	N	N	N	N	N	N
M. tibialis anterior re	N	N	N	N	N	N	N	N	N

A ↑ - Amplitudenerhöhung; **Igel** – Interferenz gelichtet, **Igel↑** - Interferenz deutlich gelichtet; **li** – links, **re** – rechts; **N** - Normalbefund; **pSA** - pathologische Spontanaktivität; Ø - nicht sicher beurteilbar bzw. nicht durchführbar aufgrund von Schmerzen (Patient 4) oder Marcumarisierung (Patient 2).; Ø - Muskel denerviert, keine Rekrutierung möglich

Vier Patienten zeigten im Nadel-EMG der Mm. interossei dorsalis manus auf der betroffenen Seiten pathologische Spontanaktivität, fünf eine deutlich gelichtete Interferenz und drei Patienten zeigten vergrößerte Amplituden (> 5 mV) als Zeichen des akuten und chronisch neurogenen Umbaus. Bei Patient 5 und 8 waren auch auf der klinisch nicht betroffenen Seite Zeichen des chronisch neurogenen Umbaus auffällig. Bei Patient 6 konnte der M. interosseus dorsalis manus rechts nicht rekrutiert werden, da dieser denerviert war. Bei sechs Patienten war ebenso der M. triceps brachii vom neurogenen Umbau betroffen, bei zwei Patienten war die Auswertung des EMGs dieses Muskels nicht sicher beurteilbar (Patient 2) oder war aufgrund von Schmerzen nicht durchführbar (Patient 4). Die elektromyographische Untersuchung des M. tibialis anterior, d.h. der unteren Extremität, zeigte bei allen Patienten unauffällige Befunde.

### 4.3 Neuroradiologische Untersuchungen

Zur Beurteilung der MRT-Befunde der Halswirbelsäule (HWS) wurden von allen Patienten bereits vorhandene Aufnahmen ausgewertet (vgl. Tab. 11). Bei Patient 3

wurde ein Röntgen der Halswirbelsäule in zwei Ebenen sowie ein spinales CT der HWS verwendet, ein zusätzliches MRT der Halswirbelsäule wurde nicht durchgeführt.

**Tab. 11 MRT-Auswertung der HWS in Neutralposition (n = 9)**

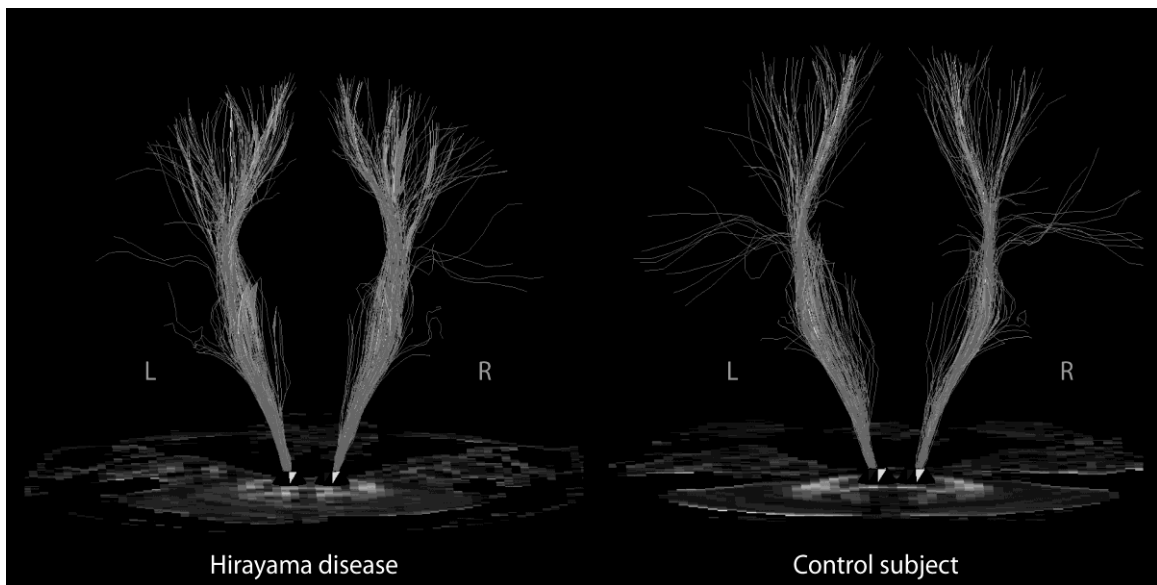
Patient	Stellung HWS	Weite Spinalkanal	Myelon	Wirbelkörper	Bandscheiben	Wurzelkompression
1	↑	N	N	N	N	Ø
2	N	N	schmal im OP-Gebiet	Z.n. Verplattung (HWK 5/6)	N	Ø
3	↑	geringe Verengung durch SP (C7)	geringe Kompression durch SP (C 7)	ventrale SP (HWK 6/7)	ZWR verschmälert (HWK 6/7)	Ø
4	↑	geringe Verengung durch NPP (Höhe C5/6)	geringe Kompression (Höhe C5/6)	Unkarthrose rechtsbetont (HWK 4/5)	älterer NPP mit medianer Protrusio (C5/6)	geringe Einengung bds (C5/6) re (C4/5)
5	N	N	T2-Wichtung: hyperintense longitudinale Struktur VH re (Höhe C 6/7)	geringe Osteophyten dorsal (HWK 4-6)	N	Ø
6	N	geringe Verengung, Ø Markkompression (Höhe C7)	umschriebene Myelonverschmälerung (Höhe C5-7)	N	N	Ø
7	N	N	Verschmälerung und Abflachung über 2,5 cm (Höhe C6/7)	Spondylosis deformans	Chondrosis intervertebralis (HWK3-BWK1)	Ø
8	↑	N	geringe Verschmälerung (Höhe C5/6)	geringe Chondrose (HWK 7)	N	Ø
9	N	N	N	N	N	Ø

N – Normalbefund; NPP – Nucleus pulposus Prolaps; SP – Spondylophyten; VH – Vorderhorn; ZWR – Zwischenwirbelraum; ↑ - Steilstellung; Ø – nicht nachweisbar. Von Patient 3 wurde ein vorhandenes CT der Halswirbelsäule ausgewertet

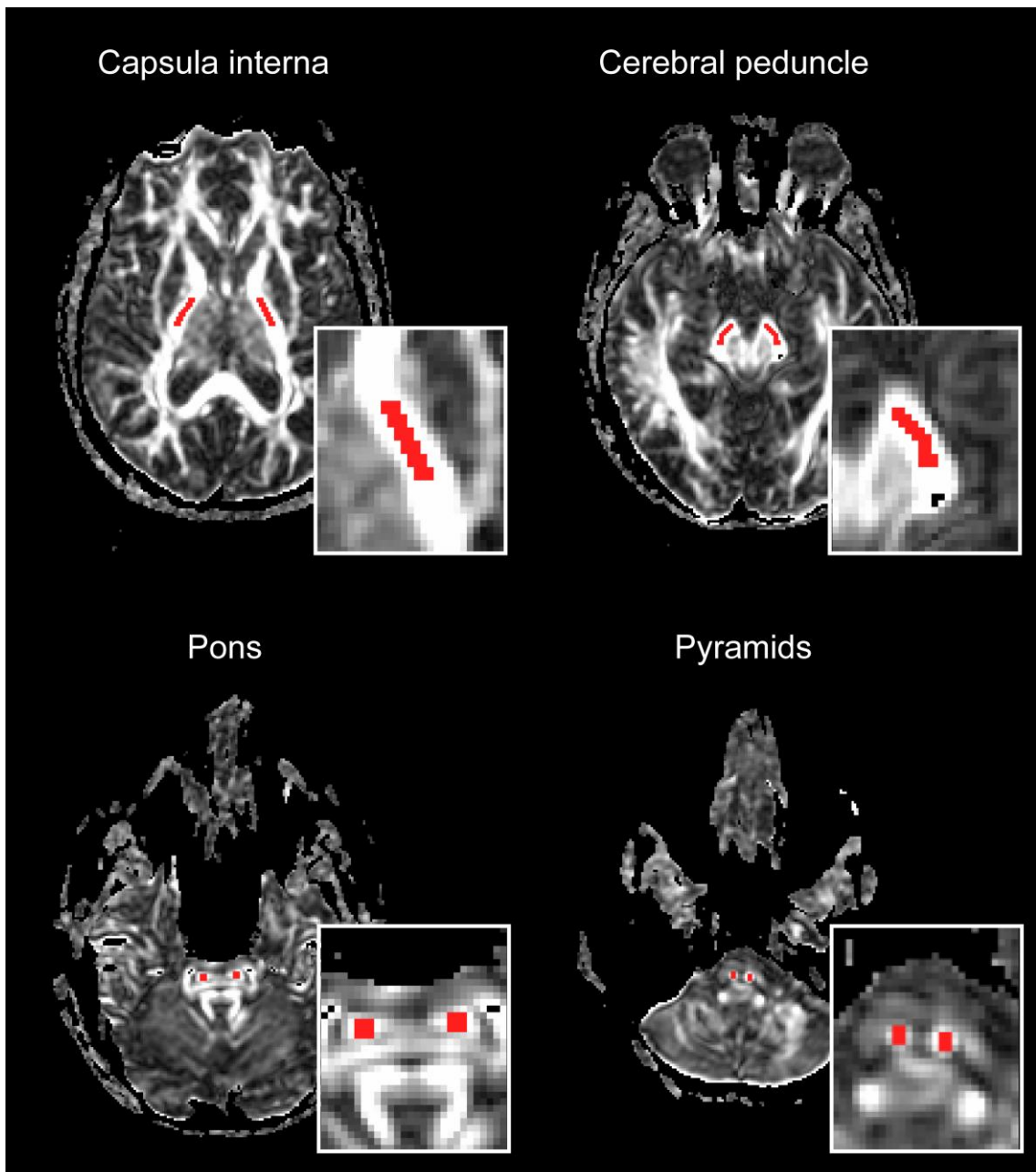
Bei vier Patienten war die HWS in Steilstellung. Zwei Patienten (1; 9) zeigten unauffällige MRT-Befunde der HWS. Patient 2 hatte in der Vorgeschichte eine

Verplattung von HWK 5/6 nach zervikaler Diskektomie aufgrund einer Verengung des Spinalkanals ohne Myelonkompression. Im OP-Gebiet war das Myelon verschmälert. Vier Patienten (3; 4; 7; 8) weisen degenerative Veränderungen der HWS i.S. einer Spondylosis deformans oder einer Unkarthrose auf. Eine Verschmälerung des Myelons ohne sichtbare Ursache (wie z.B. Protrusionen) wiesen drei Patienten (6; 7; 8) auf. In der T2-Wichtung fiel bei Patient 5 eine unklare hyperintense longitudinale Struktur im rechten Vorderhorn auf Höhe HWK 6/7 auf.

Bei der Tractographie-Analyse des Tractus corticospinalis wurden bahnspezifische Diffusionsparameter (ADC, FA, AD, RD) für die linke und rechte Pyramidenbahn ermittelt und im Clusterverfahren visualisiert. Die Ergebnisse des Fibertrackings werden in Abb. 8 und 9 dargestellt.

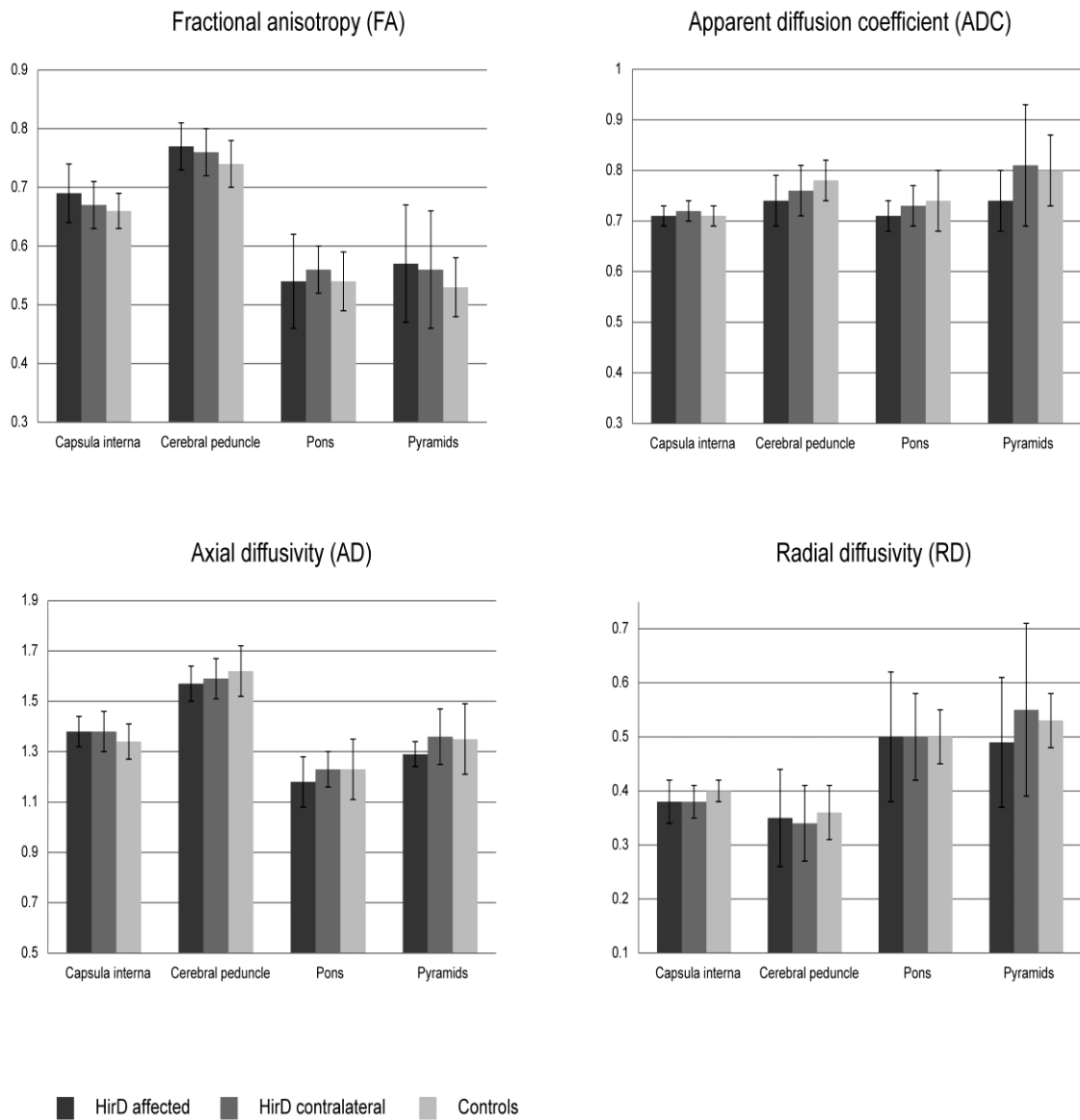


**Abb. 8** 3D-Visualisierung der cortikospinalen Bahnen mit Hilfe von Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie (DTI) für einen repräsentativen Hirayama-Patienten (links) und einen Kontrollprobanden (rechts). Der Knopf auf Höhe der Medulla oblongata in jeder Hemisphäre spiegelt Startpunkte wieder, von wo aus Faserbündel in den Tractus corticospinalis projizieren. Jede Bahn repräsentiert das Mittel aus mehr als zehn Einzelbahnen. L – Links, R – Rechts.



**Abb. 9** Darstellungen der Fraktionalen Anisotropie auf vier verschiedenen Ebenen entlang des Tractus corticospinalis. ROIs wurden in beiden Hemisphären auf Capsula interna (oben links), Pedunculus cerebialis (oben rechts), Pons (unten links) und Pyramiden (unten rechts) platziert. Einzelne Mittelwerte von ADC, FA, AD und RD wurden aus den durchschnittlichen Werten der DTI-Parameter in den acht ROIs bestimmt.

Die Auswertung der ROI-basierten Diffusionsparameter ist in Abb. 10 für sieben Hirayama-Patienten und elf Kontrollprobanden auf vier verschiedenen Ebenen entlang des Tractus corticospinalis dargestellt.



**Abb. 10** ROI-basierte Diffusionsparameter des Tractus corticospinalis.

Diffusionsparameter (Mittelwert  $\pm$  SD) werden auf vier repräsentativen Ebenen entlang der Pyramidenbahn (Capsula interna, Pedunculus cerebialis, Pons, Pyramide) dargestellt. Separate Darstellung für jeden Diffusionskoeffizienten: Fraktionale Anisotropie (FA) oben links, Scheinbarer Diffusionskoeffizient (ADC) oben rechts, Axiale Diffusion (AD) unten links, Radiale Diffusion (RD) unten rechts. Die dunkelgrauen Balken repräsentieren die stärker betroffene Seite der Patienten, die mittelgrauen Balken repräsentieren die Gegenseite der Patienten, die hellgrauen Balken stehen für die Kontrollprobanden (gemittelter Wert zwischen rechter und linker Seite). Dabei konnten weder signifikante Unterschiede zwischen betroffener Seite und Gegenseite der Patienten noch zwischen Patienten und Kontrollprobanden festgestellt werden.

Für die Kontrollprobanden wurden die Diffusionsparameter jeder Region für beide Hirnhemisphären gemittelt. Eine multivariante Varianzanalyse aller Teilnehmer mit dem FA-Wert jeder Region (Capsula interna, Pedunculus cerebialis, Pons, Pyramide) als abhängige Variable und mit den Faktoren Krankheit (Kontrollproband, Patient), Hemisphäre (links, rechts) und Seite (stärker betroffene Seite, Gegenseite) wurde durchgeführt. Diese Analyse erbrachte keinen signifikanten Haupteffekt und keine signifikante Interaktion dieser Faktoren. Multivariante Varianzanalysen wurden in gleicher Weise für ADC-, AD-, und RD-Werte durchgeführt. Auch hier war kein signifikanter Haupteffekt bzw. Interaktion der Faktoren zu finden.

Bei Hirayama-Patienten unterschieden sich die FA-Werte und die ADC-Werte nicht signifikant auf den vier Levels zwischen der stärker betroffenen Seite und der Gegenseite. Zwischen der stärker betroffenen Seite der Patienten und Kontrollprobanden unterschieden sich die FA-Werte und ADC-Werte auf keinem ROI-Level. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen AD und RD sowohl zwischen stärker betroffener Seite der Patienten und Gegenseite, als auch zwischen Patienten und Probanden festgestellt werden. Es konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied der Diffusionsparameter zwischen rechter und linker Hemisphäre der Kontrollprobanden gefunden werden.

Auf die Traktographieergebnisse der Pyramidenbahn aufbauend, wurden Diffusionsparameter für die gesamte Pyramidenbahn in allen sieben Patienten und elf Kontrollen bestimmt (siehe Tab. 12). Eine univariante Varianzanalyse aller Teilnehmer mit FA-Werten des Tractus Corticospinalis als abhängige Variable und mit den Faktoren Krankheit (Kontrollproband, Patient), Hemisphäre (links, rechts) und Seite (stärker betroffene Seite, Gegenseite) wurde durchgeführt. Diese Analyse erbrachte keinen signifikanten Haupteffekt und keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren. Univariante Varianzanalysen wurden ebenfalls für die ADC-, AD- und RD-Werte durchgeführt und erbrachten ebenso keinen signifikanten Haupteffekt bzw. keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren.



**Tab. 12 Diffusionsparameter basierend auf Pyramidenbahntraktographie**

	Fraktionale Anisotropie (FA)			Scheinbarer Diffusionskoeffizient (ADC) ( $10^{-9} \text{m}^2/\text{s}$ )		
	HirD <sub>aff</sub>	HirD <sub>con</sub>	Con <sub>both</sub>	HirD <sub>aff</sub>	HirD <sub>con</sub>	Con <sub>both</sub>
<b>Gruppe</b>						
<b>Mittelwert</b>	0.46	0.45	0.43	0.72	0.72	0.74
<b>± SD</b>	± 0.02	± 0.03	± 0.04	± 0.02	± 0.01	± 0.02
	Axiale Diffusion (AD) ( $10^{-9} \text{m}^2/\text{s}$ )			Radiale Diffusion (RD) ( $10^{-9} \text{m}^2/\text{s}$ )		
	HirD <sub>aff</sub>	HirD <sub>con</sub>	Con <sub>both</sub>	HirD <sub>aff</sub>	HirD <sub>con</sub>	Con <sub>both</sub>
<b>Gruppe</b>						
<b>Mittelwert</b>	1.12	1.12	1.12	0.52	0.53	0.55
<b>± SD</b>	± 0.03	± 0.03	± 0.03	± 0.02	± 0.01	± 0.03

Bahnspezifische Diffusionsparameter des Tractus Corticospinalis (CST).

HirD<sub>aff</sub> - stärker betroffene Seite der Patienten, HirD<sub>con</sub> - kontralaterale Seite der Patienten;

Con<sub>both</sub> - Kontrollprobanden (gemittelter Wert von rechter und linker Seite)

## 5 DISKUSSION

Um die Untersuchungsergebnisse der eigenen Patienten zu vergleichen, war eine möglichst lückenlose Erfassung bisheriger Krankheitsbeschreibungen notwendig. Dabei trat die Schwierigkeit auf, dass die Erkrankung eine Vielzahl verschiedener Namen trägt: „Juvenile Muskelatrophie der distalen oberen Extremität“ (JMADUE) (Hirayama 1959), „Monomelische Muskelatrophie“ (MMA) (Gourie-Devi et al. 1984), „Juvenile asymmetrische segmentale spinale Muskelatrophie“ (JASSMA) (Willeit et al. 2001), „Brachiale monomelische Amyotrophie“ (BMMA) (Gourie-Devi und Nalinie 2003), „Benigne fokale Muskelatrophie“ (Adornato et al. 1978), „Distale segmentale Muskelatrophie“ (Tashiro et al. 2006). Einige Autoren sehen die Hirayama-Erkrankung nicht als eigene Entität, sondern vielmehr als Subform der benignen Muskelatrophie (BMA) und schlagen daher die Bezeichnung „Hirayama-Variante“ der BMA vor (Nascimento und De Freitas 2000).

### 5.1 Erkrankungsalter und Dauer

Bereits in der Bezeichnung als Juvenile Muskelatrophie spiegelt sich der frühe Erkrankungsbeginn wieder. In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zum Erkrankungsalter der Patienten gemacht. So sprechen Hedge et al. (2001) von einem Beginn im zweiten Lebensjahrzehnt, Hirayama und andere geben den Erkrankungsbeginn im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt an (Hirayama 1991; Schröder et al. 1999; Tashiro et al. 2006). Van den Berg et al. (2003) berichten in ihrer Untersuchung von einem mittleren Erkrankungsalter von 36 (18-65) Jahren.

Auch der Anteil der betroffenen Frauen wird sehr unterschiedlich angegeben. Die Angaben variieren zwischen 7,1 % (Hirayama 2000), 10,8 % (Tashiro et al. 2006) und 35,7 % (Van den Berg-Vos et al. 2003). In unserer Studie lag das mittlere Erkrankungsalter bei 18,3 (12-37) Jahren und der Frauenanteil bei 22,2 %.

Die Angaben zur Erkrankungsdauer in der Literatur streuen. So wurde in einer Verlaufsstudie mit 44 Patienten eine mittlere Progressionsdauer von 4,1 Jahren angegeben (Gourie-Devi und Nalini 2003), in einer Studie mit 25 Patienten wurde bei

keinem eine Progression nach fünf Jahren festgestellt (Singh et al. 1980). Andere Autoren hingegen beobachteten eine längere Progressionszeit bei 13 % - 25 % der Fälle (Sobue et al. 1978; Peires et al. 1989). Van den Berg-Vos et al. (2003) gaben die mittlere Erkrankungsdauer in der Gruppe der Hirayama-Patienten mit 16 (4-27) Jahren an. Die bisher umfangreichste epidemiologische Studie von Tashiro et al. (2006) mit 333 Patienten in Japan ermittelte eine mittlere Progressionszeit von sechs Jahren. Bei den von uns untersuchten Patienten betrug die mittlere Progressionszeit 5,13 (3-12) Jahre. Diese Dauer entspricht also den Angaben der größeren asiatischen Studien.

## **5.2 Befallsmuster**

Die Verteilung der Atrophien war in der Studie von Hirayama et al. (2000) mit 73 Patienten in den meisten Fällen auf eine obere Extremität (80.8 %) beschränkt, 17,8 % der Patienten waren bilateral asymmetrisch betroffen und lediglich 1,4 % der Patienten hatten einen bilateral symmetrischen Befall. Auch in der bislang umfangreichsten Studie aus Japan mit 333 Hirayama-Patienten wurde von ähnlicher Verteilung gesprochen (Tashiro et al. 2006). In einer indischen Studie von Pradhan (2009) mit 106 Patienten wurde ein weitaus höherer Anteil sowohl asymmetrischer als auch bilateral symmetrischer Befallsmustern beobachtet. Der Autor sieht die Ursache dafür in einem häufigen Übersehen des beidseitigen Befalls aufgrund des Fehlens einer „normalen“ Extremität als Vergleichswert. In unserer Studie konnte kein bilateral symmetrischer Befall beobachtet werden, allerdings war der Anteil von bilateral asymmetrischem Befall (60 %) deutlich höher als von Hirayama et al. (2000) und Tashiro et al. (2006) berichtet.

In der bisher größten Studie von Tashiro et al. (2006) war bei 98 % der Patienten die Handmuskulatur betroffen. Die Unterarmmuskulatur, vorallem auf der ulnaren Seite, war bei 88,7 % der Patienten betroffen. Ebenso wurde von Patienten berichtet, bei denen der M. brachioradialis (18,2 %), der M. biceps brachii (8,8 %) sowie der M. triceps brachii (17,3 %) betroffen war (Tashiro et al. 2006). In unserer Studie waren bei allen Patienten die Handmuskulatur und die Unterarmmuskulatur auf der stärker betroffenen Seite sichtbar atrophiert. Eine eindeutige Aussparung des M. brachioradialis mit typischer Flaschenhalsform wurde bei sechs Patienten aufgefunden. Eine

Muskelatrophie des Oberarms wurde bei zwei Patienten gesehen. Ein Zusammenhang zwischen Händigkeit und zuerst betroffener Extremität bestand nicht.

### **5.3 Schmerzen**

In unserer Untersuchung gaben drei Patienten Schmerzen an. Zwei Patienten (3 und 6), beide mit bilateral asymmetrischem Befall, gaben einseitige Schmerzen der Arme bei Belastung an, der dritte Patient (2) gab gelegentlich brennende Missempfindungen beider Hände bei objektiv unauffälliger Sensibilität und unauffälliger sensibler Neurographie an. In der Literatur wird Schmerz also Symptom der Erkrankung bislang nicht erwähnt. Es ist davon auszugehen, dass die beiden Patienten, die Schmerzen bei Belastung angaben, diese im Rahmen von Fehl- oder Überbelastung der betroffenen Region empfinden. Eine sensible Beteiligung konnte bei keinem dieser Patienten objektiv nachgewiesen werden.

### **5.4. Klinische Besonderheiten**

Ein diagnostischer Hinweis ist das Vorhandensein einer Kälteparese der betroffenen Extremität (Hirayama, 2000), wobei der Kraftverlust bei Kälte schon vor den Muskelatrophien auftritt und auch nach Ende des Krankheitsprozesses noch nachweisbar bleibt. In der vorliegenden Studie berichteten acht Patienten von diesem Phänomen. Zusätzlich fällt bei 80 % der Patienten ein irregulärer, feinschlägiger, paretischer Tremor bei Fingerextension auf (Hirayama 1991; Gourie-Devi und Nalini 2003; Tashiro et al. 2006). Sieben der von uns untersuchten Patienten wiesen diesen sogenannten Minipolymyoklonus (Gouri-Devi und Nalini 2003) auf.

### **5.5 Muskeleigenreflexe und Pyramidenbahnzeichen**

Bei den meisten Patienten sind die Muskeleigenreflexe normal bis leicht abgeschwächt auslösbar (Hirayama 1959; Peiris et al. 1989; Sobue et al. 1978). Eine gesteigerte Reflexantwort der unteren Extremität wurde bei 10-20 % aller Patienten beobachtet

(Gourie-Devi et al. 1984; Hashimoto et al. 1976; Serratrice 1991; Polo et al. 2003). Bei unserer Untersuchung von neun Patienten fiel bei einem Patienten eine überschießende Reflexantwort bei verbreiteter Reflexzone des PSR und des ASR, sowie erschöpfliche Klone bei Auslösung des ASR auf der betroffenen Seite auf. Zusätzlich war auf dieser Seite der Rossolimo-Reflex positiv. Der Patient zeigte an den Beinen keine Paresen oder Muskelatrophien. Alle anderen Patienten wiesen beidseits mittellebhafte Reflexe der unteren Extremität auf. Die Reflexe der oberen Extremität waren bei fünf Patienten auf der stärker betroffenen Seite atrophiebedingt abgeschwächt bzw. erloschen. Eine subklinische Pyramidenbahnschädigung könnte aufgrund von Durchblutungsstörungen im Gebiet der A. spinalis anterior, die zu ischämischen Störungen des Vorderhorns führt, im Rahmen der Hirayama-Erkrankung auftreten. Die Lage der Pyramidenbahn auf der Grenze des Versorgungsgebietes der A. spinalis anterior und der vermutete Pathomechanismus einer Mikrozirkulationsstörung im Bereich der Vorderhörner (Hirayama 2000; Gouri-Devi et al. 1984) lassen dies vermuten. Auch unter Annahme einer intrinsischen Motoneuronerkrankung als möglichen Pathomechanismus, wie es von einigen Autoren vermutet wird (Schröder et al. 1999; Willeit et al. 2001; Ammendola et al. 2008), ist im Rahmen eines ausgedehnten Motoneuronschadens eine Beteiligung der Pyramidenbahn vorstellbar. Diese Theorie unterstützend, wies einer der untersuchten Patienten Pyramidenbahnzeichen auf der betroffenen Seite auf.

## **5.6 Motorische Nervenleitgeschwindigkeit**

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit ist bei Hirayama-Patienten meist normwertig (Kim et al. 1994; Nascimento und De Freitas 2000; Ammendola et al. 2008). Bei erheblichem Axonverlust des motorischen Nervs kommt es allerdings zu reduzierten Summenaktionspotenzialamplituden, verlängerter motorischer distaler Latenz sowie zu einer leichten Reduktion der motorischen Leitfähigkeit (Donofrio et al. 1994; Peiris et al. 1989; Sobue et al. 1978; Hirayama 2000). Die Ursache der reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit liegt hierbei nicht in einer Entmarkung, vielmehr im Verlust großer motorischer Einheiten mit schnell-leitenden Axonen. Dabei bestimmen die verbliebenen langsamer leitenden Axone die maximale Nervenleitgeschwindigkeit (Zerres 2001). Leitungsblöcke können nicht nachgewiesen werden, gelten vielmehr als Ausschlusskriterium, da sie kennzeichnend für eine multifokal motorische Neuropathie

(MMN) sind. Bei der motorischen Neurographie der Nn. ulnari unserer Patienten wurden bei vier von achtzehn Nerven eine reduzierte NLG, bei elf Nerven erniedrigte Amplituden und bei drei Nerven eine verlängerte Latenz detektiert. Dies könnte als Zeichen einer demyelinisierenden Schädigung (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2008) interpretiert werden, wird seine Ursache aber vielmehr in einem deutlichen Axonverlust im Versorgungsbereich der atrophierten Muskeln haben.

## **5.7 F-Wellen**

F-Wellen sind variabel auftretende Spätantworten nach elektrischer Stimulation motorischer Nerven (Milnik 2009). Latenz, Amplitude, Chronodispersion und Persistenz der F-Welle liefern Informationen zur Reizleitung in den Alpha-Motoneuronen und werden genutzt, um die proximale Nervenleitung sowie eventuelle Vorderhornschäden zu evaluieren. Im Rahmen chronischer Denervation kommt es zu Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion. Allerdings ist aufgrund von Reinnervation ebenso eine Amplitudenvergrößerung möglich. Bei Patienten mit starkem Muskelverlust kann es auch zum völligen F-Wellenverlust kommen (Misra et al. 2006). Bei unseren Untersuchungen zeigten fünf Patienten Auffälligkeiten der F-Welle der Nn. ulnari, zwei wiesen rarefizierte F-Wellen auf, davon ein Patient mit temporaler Dispersion, drei Patienten hatten einen Verlust der F-Welle. Alle anderen Patienten hatten unauffällige F-Wellen. Da F-Wellen sensibel gegenüber Positionswechsel sind (Tang et al. 1988), wurde der Einfluss der Halsflexion auf die Hirayamasymptomatik in mehreren Studien mittels F-Wellen überprüft. Dabei wurde bei Hirayama-Patienten die F-Welle in Halsflexion mit der bei aufrechter Position verglichen. Es konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden, sodass die Autoren die Flexionsmyelopathie als vorrangigen Pathomechanismus ablehnten (Misra et al. 2006; Ammendola et al. 2008).

## **5.8 Sensible Nervenleitung**

Viele Autoren nennen eine sensible Beteiligung als Ausschlusskriterium in der Diagnosestellung (Tashiro et al. 2006; Gouri-Devi und Nalini 2000). Allerdings wird an anderer Stelle von leichten Sensibilitätsstörungen ohne elektrophysiologischen

Nachweis berichtet (Hashimoto et al. 1975; Hirayama 1991, 2000; Hirabuki et al. 1991; Sonwalkar et al. 2008). Bei der klinischen Untersuchung gab ein Patient (2) schmerzhaftes Parästhesien an der Volarseite der Finger beider Hände an, ein zweiter Patient klagte über Parästhesien an der stärker betroffenen Hand (6). Die sensible Nervenleitung sowie die klinische Untersuchung der Sensibilität waren bei diesen Patienten unauffällig. Eine weitere Patientin (7) wies eine geringgradige Hypalgesie an der betroffenen Hand auf, bei ihr war die sensible Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris auf der stärker betroffenen Seite leicht reduziert. Dies kann allerdings als Folge einer vorangegangenen Sulcus ulnaris Syndrom-Operation gesehen werden und somit nicht im Rahmen der Grunderkrankung aufgetreten sein.

## **5.9 Sympathische Hautantwort**

Aufgrund der Beobachtung von verstärkter Transpiration, Zyanose, Livedo reticularis und Kälte der Hände bei vereinzelt Patienten (Hirayama 1972; Gourie-Devi et al. 1984) wurde die sympathische Hautantwort bei Hirayama-Erkrankten untersucht. Die Prüfung der sympathischen Hautantwort ist eine einfache Methode, die Funktion nichtmyelinisierter Axone des vegetativen Nervensystems über eine Potenzialänderung der Hautoberfläche zu testen (Milnik 2009). Gourie-Devi und Nalini (2001) wiesen nach, dass bei Hirayama-Patienten die sympathische Hautantwort sowohl an der betroffenen als auch an der nicht-betroffenen oberen Extremität eine verlängerte Latenz aufweist. An den unteren Extremitäten konnte kein Unterschied zu den Kontrollprobanden festgestellt werden. Die Autoren gehen daher von einer Beteiligung des vegetativen Nervensystems bei der Hirayama-Erkrankung aus. Bei der Untersuchung unserer Patienten wies keiner eine verlängerte Latenz der sympathischen Hautantwort auf. Keiner der von uns untersuchten Patienten gab verstärkte Transpiration, Zyanose oder Kälte der Hände an, sodass die These der vegetativen Beteiligung durch unsere Untersuchungen nicht unterstützt werden kann.

## **5.10 Motorisch Evozierte Potenziale**

Motorisch Evozierte Potenziale (MEP) werden untersucht, um die Funktion und Integrität der Pyramidenbahnen zu prüfen. In vorangegangenen Studien wurden sowohl pathologische MEPs (Imai et al. 2000; Chiba et al. 2004) als auch unauffällige MEP in Halsflexion und in Neutralposition des Halses (Polo et al. 2003; Rigamonti et al. 2003; Ammendola et al. 2008) bei Hirayama-Patienten beobachtet. Eine Veränderung der MEP bei Hirayama-Patienten durch Halsflexion konnte in mehreren Studien widerlegt werden (Chiba et al. 2004; Ammendola et al. 2008). Interessanterweise traten in der Studie von Polo et al. (2003) bei zwei von acht Patienten gesteigerte Reflexe der unteren Extremität bei normalen MEPs auf. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass eine transiente Mikrozirkulationsstörung im Bereich der Pyramidenbahn nicht ausreicht, um diese in ihrer Funktion einzuschränken. Pathologische MEP der Beine würden eine Pyramidenbahnbeteiligung bestätigen. Bei den Untersuchungen unserer Patienten traten keine pathologischen MEP-Werte auf, obwohl ein Patient gesteigerte Reflexantworten bei vergrößerter Reflexzone einer unteren Extremität aufwies und damit der Verdacht auf eine Pyramidenbahnbeteiligung aufkam.

## **5.11 Somatosensorisch Evozierte Potenziale**

Um die Hypothese der Flexionsmyelopathie zu belegen, wurden somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP) der oberen Extremität bei Hirayama-Patienten und Kontrollprobanden unter Halsflexion untersucht. Hierbei zeigte sich bei Restuccia et al. (2003) in der Gruppe der Patienten eine signifikante Reduktion der Amplitude der N13-Antwort bei Halsflexion, zusätzlich zeigten zwei Patienten bereits in Neutralposition des Halses Amplitudenreduktionen des Ulnaris-SEP. Ähnliche Befunde wurden durch Kato et al. (2008) erhoben. Eine Amplitudenreduktion dieses Potenzials deutet auf einen Nervenzellverlust auch im Bereich des Hinterhorns, beispielsweise verursacht durch Mikrozirkulation, hin. Andere Autoren berichten hingegen von unauffälligen SEP bei Hirayama-Patienten, wobei weder ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen noch zwischen aufrechter und flektierter Position des Halses detektiert wurde (Kim et al. 1994; Misra et al. 2006; Ammendola et al. 2008). Wir führten die



Ulnaris-SEP-Untersuchung in Neutralposition durch. Dabei konnte bei keinem Patienten eine Amplitudenreduktion beobachtet werden.

## **5.12 Elektromyographie**

Einstimmig wird in allen Fallstudien von typischen Schäden des zweiten Motoneurons im Elektromyogramm (EMG) der betroffenen Muskeln berichtet. Als Zeichen der akuten Denervation werden pathologische Spontanaktivität, positive scharfe Wellen, Fibrillationen und gelichtete Interferenzen gesehen, als Zeichen der chronischen Denervation wird von erhöhten Amplituden und polyphasischen Potenzialen in den klinisch betroffenen Myotomen C7 bis T1 berichtet (Hirayama 2000; Nascimento und De Freitas 2000; Gandhi et al. 2004; Pradhan 2009). Aber auch auf der klinisch nicht betroffenen Gegenseite wurden pathologische EMG-Befunde erhoben (Donofrio et al. 1994; Nascimento und De Freitas 2000). In unseren Untersuchungen konnten wir dies bestätigen. So fanden sich bei allen Patienten Zeichen des akuten und des chronisch neurogenen Umbaus in den Mm. Interossei dorsalis manus auf der betroffenen Seite (Pathologische Spontanaktivität bei vier Patienten, gelichtete Interferenz bei fünf Patienten, vergrößerte Amplituden bei vier Patienten). Bei zwei Patienten wurde zusätzlich auf der klinisch nicht betroffenen Seite ein pathologisches EMG der Mm. interossei dorsalis manus detektiert. Sechs Patienten wiesen pathologische EMG-Ergebnisse des M. triceps brachii auf der betroffenen Seite auf. Die elektromyographische Untersuchung der Mm. tibialis ergab bei keinem Patienten auffällige Befunde.

## **5.13 MRT-Befunde**

### **5.13.1 Hals-MRT in Neutralposition**

Die häufigste Auffälligkeit in MRT-Aufnahmen des Halses in Neutralposition bei Hirayama-Patienten ist eine fokale asymmetrische Markatrophie des unteren Halsmarks (C4 - C7) ohne Hinweis auf Markkompression (95%) sowie eine asymmetrische Abflachung des unteren Zervikalmarks (70%) (Schröder et al. 1999; Gandhi et al. 2004; Chen et al. 2004). Gleichzeitig berichten einige Autoren über eine erhöhte

intramedulläre Signalintensität in T2-Wichtung (Schröder et al. 1999, Willeit et al. 2001; Gallo et al. 2006). Die Unregelmäßigkeiten der Signalintensität im Bereich der Vorderhörner in T2-Wichtung finden sich in Gebieten mit regionaler Markatrophie und können mit den pathologischen Befunden eines Neuronverlust und einer Gliose der zervikalen Vorderhörner bei Hirayama-Erkrankung erklärt werden. Unklar ist weiterhin, warum die resultierende Markatrophie asymmetrisch ist. Ein Erklärungsversuch ist die Verteilung der epiduralen Bänder. Zwischen der Rückseite der Dura Mater und dem Ligamentum flavum existieren zwei verschiedene Arten von epiduralen Bänder, feine elastische Bänder und stärkere lange Bänder (Ø1-3mm). Die letztgenannten kommen im Bereich C1 - C2 reichlich, etwas seltener unterhalb von C2 und kaum zwischen C6 - C7 vor (Shinomiya et al. 1995). Es wird angenommen, dass diese Bänder wichtig für den Zusammenhalt zwischen Dura mater und Ligamentum flavum sind. Fehlen oder ungleiche Verteilung dieser Bänder, des „posterior epidural ligament factor“, kann die Ursache für die asymmetrische Markabflachung und -atrophie sein (Shinomiya et al. 1996; Chen et al. 2004).

Ausserdem wird eine abnorme Position der Halswirbelsäule (kyphotisch oder steil) bei Hirayama-Patienten beschrieben (83%), was allerdings keineswegs krankheitsspezifisch ist (Pradhan und Gupta 1997; Biondi et al. 1989; Hirabuki et al. 1991; Chen et al. 2004). Zusätzlich beschreiben Chen et al. (2004) einen Kontaktverlust zwischen posteriorer Dura Mater und den angrenzenden Schichten als typischen MRT-Befund in Neutralposition bei Hirayama-Patienten (93%) und bezeichnen diesen als „LOA“ (Loss of Attachment). Demgegenüber stehen Berichte unauffälliger MRT-Befunde der Halswirbelsäule bei Patienten mit Hirayama-Erkrankung (De Freitas und Nascimento 2000). In unserer Studie wurden vorhandene MRT-Befunde der Halswirbelsäule auf Auffälligkeiten überprüft. Dabei fiel bei vier Patienten (1, 3, 4, 8) eine Steilstellung der Halswirbelsäule auf, drei Patienten (6, 7, 8) wiesen eine Abflachung des Halsmarks und ein Patient (5) eine hyperintense Struktur in T2-Wichtung im rechten Vorderhorn des unteren Zervikalmarks auf. Diese Befunde stimmen mit denen der obengenannten Autoren überein. Hyperintense Signalalterationen wurden von anderen Autoren ebenfalls beschrieben und durch Neuronverlust und Gliose der zervikalen Vorderhörner erklärt (Schröder et al. 1999, Willeit et al. 2001; Gallo et al. 2006). Allein eine Steilstellung der HWS als Auffälligkeit ist aber keineswegs krankheitsspezifisch, sodass wir lediglich bei vier Patienten von krankheitsspezifischen MRT-Auffälligkeiten

berichten können. Damit kann das MRT der gestreckten Halswirbelsäule bei der Diagnosefindung hilfreich sein, keinesfalls aber als diagnoseweisendes Kriterium gelten.

### **5.13.2 Flexions-MRT der HWS**

Obwohl in der neueren Literatur häufig Untersuchungen in Flexionshaltung des Halses gefunden werden, da diese, zumindest im frühen Stadium der Erkrankung, oft eindrucksvollere Befunde liefern, konnten in der vorliegenden Arbeit keine zusätzlichen MRT-Aufnahmen in Flexionshaltung des Halses durchgeführt werden. Vielmehr wurden vorhandene MRT der Halswirbelsäule in Neutralposition ausgewertet. Dennoch sollen im Folgenden bekannte Befunde von Flexions-MRT der Halswirbelsäule diskutiert werden.

#### **Vorwärtsverschiebung der Dura mater bei Halsflexion**

In dynamischen MRT-Aufnahmen beschreiben einige Autoren eine Vorwärtsverschiebung der posterioren Dura Mater in Halsflexion, die zu einer dynamischen Kompression des Halsmarks führt (Hirayama und Tokumaru 2000; Kohno et al. 1998; Pradhan und Gupta 1997; Chen et al. 1998). Hirayama et al. (2000, 2008) schlussfolgern daraus, dass durch anhaltende oder wiederholte Halsflexion und damit Vorwärtsbewegung des zervikalen Duraschlauchs eine Kompression des Zervikalmarks verursacht wird, wodurch ein erhöhter intramedullärer Druck entsteht. Dieser Druck führt letztlich zu mikrozirkulatorischen Störungen in der empfindlichsten Stelle des Rückenmarks, den Vorderhörnern der entsprechenden Segmente. Es kommt damit zu einer Abflachung des unteren Zervikalmarks und einer asymmetrischen Markatrophie im Bereich der Vorderhornregion (Hirayama und Tokumaru 2000; Kohno et al. 1998; Pradhan und Gupta 1997; Chen et al. 1998). Dass dieser Befund nicht bei jedem Patienten zu erheben ist, wird damit begründet, dass der dynamische Prozess nur während der progressiven Phase der Erkrankung auftritt und nicht mehr in der stabilisierten Phase nachzuweisen ist (Hirayama und Tokumaru 2000, Tashiro et al. 2006). In einer Fall-Kontroll-Studie wurde jedoch auch bei gesunden Kontrollen eine Vorverlagerung des unteren Zervikalmarks bei Halsflexion beobachtet, dabei wurde dieses auch leicht gegen die Wirbelkörper abgeflacht und der dorsal angrenzende

Subarachnoidalraum nahm zu. Es fand allerdings keine Vorwärtsbewegung der hinteren Schicht der Dura mater statt. Der Epiduralraum war kaum sichtbar (Pradhan und Gupta 1997). Ursache für die Vorwärtsverschiebung der Dura mater bei Hirayama-Patienten könnte ein unproportionales Wachstum von Wirbelsäule und spinaler Dura Mater sein (Toma 1995; Hirayama 2000). Die spinale Dura mater ist ein lockerer Schlauch, der im Vertebralkanal nur in zwei Regionen, kranial am Foramen magnum und den Dorsalseiten der Wirbelkörper C2 und C3 sowie kaudal am Coccygeum, periostal fixiert ist. Dieser Schlauch im Wirbelkanal ist eingebettet in lockeres Bindegewebe, den spinalen Venenplexus und epidurales Fett (Williams et al. 1989). Ist dieser Schlauch zu kurz, kommt es bei Halsflexion zu einer Straffung und Vorwärtsverschiebung.

### **Dilatation des posterioren epiduralen Raumes**

Als weitere Auffälligkeit im Flexions-MRT der Halswirbelsäule bei Hirayama-Patienten wird eine Vergrößerung des posterioren epiduralen Raumes als sichelförmige Signalverstärkung beschrieben (Chen et al. 1998; Hirayama und Tokumaru 2000). In gadoliniumverstärkten MRT-Studien fanden Chen et al. (1998), dass diese epidurale Masse hinter der dislozierten Dura bei Halsextension wieder verschwindet, was für einen dilatierten Plexus venosus vertebralis posterior internus spricht. Ursache des verbreiterten Venenplexus ist zum einen der erhöhte Blutabfluss zum hinteren Venenplexus durch einen Unterdruck, der bei der Verschiebung der Dura Mater in Flexion entsteht, zum anderen der durch die Kompression vom vorderen zum hinteren Venenplexus umgeleitete Blutfluss und die verminderte Drainage der Jugularisvenen in Halsflexion, sodass der Blutfluss zum inneren vertebralen Venenplexus zurückfließt (Baba et al. 2004).

Gegen den Nutzen von Flexions-MRT der Halswirbelsäule spricht die Studie von Schröder et al. (1999). Darin wurde eine milde Vorwärtsverschiebung des Zervikalmarks, eine Vorwärtsverschiebung der hinteren Dura mater und eine Dilatation des posterioren Epiduralraumes bei Halsflexion beobachtet, allerdings wurden diese Befunde sowohl bei Hirayama-Patienten als auch bei gesunden Kontrollen erhoben. Die Autoren sprechen somit nicht nur gegen das Flexions-MRT der Halswirbelsäule als diagnoseweisendes Kriterium, vielmehr sprechen diese Befunde gegen den Pathomechanismus der flexionsinduzierten Myelopathie. Auch in anderen Studien wird der Nutzen von Flexions-MRTs der Halswirbelsäule angezweifelt. So konnten Willeit et

al. (2001) bei drei Patienten Markatrophy und eine intramedulläre Signalalteration in T2-Wichtung im unteren Zervikalmark bestätigen, allerdings kam es zu keinerlei Befundveränderungen bei Halsflexion.

#### **5.14 DTI zur Frage nach möglicher Pyramidenbahnbeteiligung**

In einer vorausgegangenen Fallstudie von Gallo et al. (2006) wurden in zervikalen DTI weitreichendere Markschäden gesehen, als zuvor berichtet. Damit stützen die Autoren zum einen die Theorie der Mikrozirkulationsstörung und daraus folgenden Ischämie mit möglicher Schädigung der Pyramidenbahn, zeigen aber auch, dass es zu einer signifikanten kortikalen Reorganisation kommen muss, da die Rückenmarksschäden erheblicher als die beobachteten motorischen Einschränkungen der Patienten waren. Diese Reorganisation hilft, die klinischen Konsequenzen des strukturellen Schadens zu begrenzen. Gallo folgert aus seinen Befunden eine milde Pyramidenbahnbeteiligung, die aufgrund kortikaler Reorganisation klinisch stumm bleibt.

Unsere DTI-Untersuchung an sieben Patienten und elf Kontrollprobanden erbrachte hingegen keinen Hinweis auf eine Pyramidenbahnbeteiligung. Weder zwischen stärker betroffener Seite und Gegenseite noch zwischen Patienten und Kontrollen konnten signifikante Unterschiede der Diffusionsparameter in den ROI-basierten Analysen noch in den quantitativen Analysen nachgewiesen werden. Auch bei einem Patienten, bei dem der klinische Verdacht einer möglichen Pyramidenbahnbeteiligung bestand, konnten keine Auffälligkeiten detektiert werden. Es wurden sowohl FA und ADC als auch AD und RD als axiale Komponente, die insbesondere Aussagen über die axonale Integrität geben können, ausgewertet, um mögliche Schädigungen der Pyramidenbahnen zu analysieren. Es konnten jedoch keine krankheitsspezifischen Besonderheiten herausgestellt werden.

Wenn auch keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden konnten, so war doch die Tendenz eines erhöhten FA und eines verminderten ADC auf der zuerst betroffenen Seite im Vergleich beider Hemisphären der Patienten und noch deutlicher im Vergleich von Patienten mit Kontrollen, zu erkennen. Diese Tendenz widerlegt die Annahme einer Pyramidenbahnbeteiligung, da dabei eher ein verminderter FA und ein erhöhter ADC zu

erwarten wären. Zum anderen könnte eine milde Pyramidenbahnbeteiligung durch adaptive Effekte der weißen Substanz im Rahmen kortikaler Plastizität maskiert werden (Gallo et al. 2006). Von erhöhten FA-Werten in corticospinalen Bahnen, wie in unseren Fällen, wurde bei extensivem Klavierüben professioneller Pianisten berichtet und als Zeichen einer erhöhten Myelinisierung durch erhöhte neuronale Aktivität interpretiert (Bengtsson et al. 2005). Die Bedeutung erhöhter FA-Werte wird allerdings noch kontrovers diskutiert (Imfeld et al. 2009). Die Interpretation von FA-Werten bleibt spekulativer Natur, zeigen lediglich, dass mit Hilfe von DTI die Untersuchung der Plastizität von Nervenbahnen der weißen Substanz möglich ist. Bei unseren Patienten haben wir in der DTI-Untersuchung keinen Hinweis auf Veränderungen der Pyramidenbahnen gefunden. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme einer fokal begrenzten Erkrankung ohne Beteiligung des ersten Motoneurons oder anderer Myelonbereiche kranial des unteren Halsmarks.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von neun Krankheitsverläufen, klinischen und neurographischen Befunden sowie MRT-Aufnahmen der Halswirbelsäule wird in dieser Studie die juvenile spinale Muskelatrophie der distalen oberen Extremität Typ Hirayama charakterisiert. Dabei lag der Erkrankungsgipfel bei 18,3 Jahren und es war eine mittlere Progressionszeit von 5,13 Jahren festzustellen, bevor der Erkrankungsprogress sistierte. Es waren deutlich mehr Männer (7 : 2) betroffen, der Befall der distalen Muskulatur der oberen Extremität war meist bilateral asymmetrisch. Ein Zusammenhang zwischen Händigkeit und zuerst betroffener Extremität bestand nicht. Auffällig war die typische Flaschenhalsform bei sechs Patienten, da die Muskelatrophie hauptsächlich die kleinen Handmuskeln sowie die Hand- und Unterarmmuskulatur ausgenommen des M. brachioradialis betrafen. Ebenso fiel ein irregulärer, feinschlägiger, paretischer Tremor bei Fingerextension bei acht Patienten sowie eine Kälteparese der betroffenen Extremitäten bei sieben Patienten auf. Drei der untersuchten Patienten gaben Schmerzen im betroffenen Gebiet an, die im Rahmen von Fehl- und Überbelastung zu erklären sind. Verstärkte Transpiration der Hände oder Symptomverschlechterung bei Halsflexion war bei keinem Patient nachweisbar. Einen Hinweis auf chronische Schädigung der Halswirbelsäule durch den Beruf der Betroffenen ergab sich nicht. Die Auslösung der Muskeleigenreflexe war atrophiebedingt bei einigen Patienten abgeschwächt, nur ein Untersucher wies einseitig eine überschießende Reflexantwort mit verbreiteter Reflexzone des PSR und des ASR auf der betroffenen Seite auf, was eine subklinische Beteiligung der Pyramidenbahn vermuten lies.

Typische EMG-Veränderungen wie pathologische Spontanaktivität, positive scharfe Wellen und gelichtete Interferenzen als Zeichen der akuten Denervation sowie erhöhte Amplituden und polyphasische Potenziale als Zeichen der chronischen Denervation waren bei allen Patienten nachweisbar. Die reduzierte NLG bei vier von 18 Nerven, verlängerte Latenzen und erniedrigte Amplituden in der motorischen Nervenleitung sind durch den Verlust großer motorischer Einheiten im Versorgungsgebiet der atrophierten Muskeln zu erklären. Zusätzlich zeigten fünf Patienten Veränderungen der F-Welle. Die sensible Neurographie war unauffällig. Die Magnetstimulation der Beine, die Ulnaris-SEP-Untersuchung sowie die sympathische Hautantwort waren bei allen Patienten unauffällig.

In der Auswertung vorhandener MRT-Aufnahmen der Halswirbelsäule in Aufrechtposition war bei drei Patienten eine Verschmälerung des Myelons ohne sichtbare Ursache nachweisbar, bei vier Patienten fiel eine Steilstellung der Wirbelsäule auf. In der Literatur werden Flexions-MRTs der Halswirbelsäule zur Diagnose der Hirayama-Erkrankung empfohlen, um typische Veränderungen wie Vorwärtsverschiebung der Dura mater, Dilatation des posterioren epiduralen Raumes und asymmetrische Markatrophie zu detektieren. Diese Aufnahmeform wird routinemäßig allerdings nicht durchgeführt, sodass in dieser Studie das Augenmerk auf Veränderungen in den Routineaufnahmen bei aufrechter Halswirbelsäule lag.

Zusätzlich wurde mithilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) einer möglichen Beteiligung des Tractus corticospinalis nachgegangen. Dafür wurden sieben Hirayama-Patienten und elf gesunde Kontrollprobanden entsprechenden Alters und Geschlechts untersucht. Mit Hilfe eines 1,5 T Scanners wurde der Scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC), die Fraktionale Anisotropie (FA) sowie Axiale und Radiale Diffusion (AD, RD) bilateral in vier Regionen (Capsula interna, Pedunculus cerebri, Pons und Pyramiden) sowie entlang des gesamten Tractus corticospinalis durch Fibertracking ermittelt. Die DTI-Untersuchung erbrachte keinen signifikanten Hinweis auf eine Schädigung des Tractus corticospinalis, die Ergebnisse unterstützen vielmehr die Annahme einer fokal begrenzten Erkrankung ohne Beteiligung des ersten Motoneurons oder anderer Myelonbereiche kranial des unteren Halsmarks.



## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Abe M, Ichinohe K, Nishida J: Diagnosis, treatment, and complications of thoracic outlet syndrome. *J Orthop Sci* (1999) 4: 66-69

Adornato BT, Engel WK, Kucera J, Bertorini TE: Benign focal amyotrophy. In: the 30<sup>th</sup> annual meeting of the American Academy of Neurology, Los Angeles, 27-30 April 1978. *Neurol* (1978) 28: 399 (abstract)

Andreadou E, Christodoulou K, Manta P, Karandreas N, Loukaidis P, Sfagos C, Vassilopoulos D: Familial asymmetric distal upper limb amyotrophy (Hirayama disease): report of a greek family. *Neurologist* (2009) 15: 156–160 (abstract)

Ammendola A, Galo A, Iannaccone T, Tedeschi G: Hirayama disease: three cases assessed by F wave, somatosensory and motor evoked potentials and magnetic resonance imaging not supporting flexion myelopathy. *Neurol Sci* (2008) 29: 303-311

Araki K, Ueda Y, Michinaka C, Takamasu M, Takino T, Konischi H: An autopsy case of juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity (Hirayama's disease). *J Jpn Soc Intern Med* (1989) 78: 674-675

Aran FA: Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). *Archs Gén Méd* (1850) 3: 5-35 (abstract)

Baba Y, Nakajima M, Utsunomiya H, Tsuboi Y, Fujiki F, Kusuhara T, Yamada T: Magnetic resonance imaging of thoracic epidural venous dilation in Hirayama disease. *Neurology* (2004) 62: 1426-1428

Basser PJ, Pierpaoli C: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* (1996) 111: 209-219

Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* (2002) 15: 435-455

Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullen F: Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* (2005) 8(9): 1148-1150

Billé-Turc, Billé J, Azulay JPH, Padovani R, Serratrice G: La maladie d`Hirayama: maladie ou syndrome? *Rev Neurol* (1996) 152: 20-26 (abstract)

Biondi A, Dormont D, Weitzner I, Bouche P, Chaine P, Bories J: MR imaging of the cervical cord in juvenile amyotrophy of distal upper extremity. *Am J Neuroradiol* (1989) 10: 263-268

Bodammer N, Kaufmann J, Kanowski M, Tempelmann C: Eddy current correction in diffusion-weighted imaging using pairs of images acquired with opposite diffusion gradient polarity. *Magn Reson Med* (2004) 51: 188-193

Bodammer NC, Kaufmann J, Kanowski M, Tempelmann C: Monte Carlo-based diffusion tensor tractography with a geometrically corrected voxel-centre connecting method. *Phys Med Biol* (2009) 54: 1009-1033

Boelmans K, Kaufmann J, Bodammer N, Ebersbach G, Behlau G, Heinze HJ, Niehaus L: Involvement of motor pathways in corticobasal syndrome detected by diffusion tensor tractography. *Movement Disorders* (2009) 24(2): 168-175

Brahe C, Bertini E: Spinal muscular atrophies: recent insights and impact on molecular diagnosis. *J Mol Med* (1996) 74: 555-562

Carette S, Fehlings MG: Cervical radiculopathy. *N Engl J Med* (2005) 353: 392-399

Chan YW, Kay R, Schwartz MS: Juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremities in Chinese males: a single fiber electromyographic study of arms and legs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1991) 54: 165-166

Chen CJ, Chen CM, Wu CL, Ro LS, Chen ST, Lee TH: Hirayama disease: MR diagnosis. *Am J Neuroradiol* (1998) 19: 365-368

Chen CJ, Hsu HL, Tseng YC, Chen CM, Huang YC, Wang LJ, Wong YC, See LC: Hirayama flexion myelopathy: neutral-position MR Imaging findings – importance of loss of attachment. *Radiology* (2004) 231: 39-44

Chiba S, Yonekura K, Nonaka M, Imai T, Matumoto H, Wada T: Advanced Hirayama disease with successful improvement of activities of daily living by operative reconstruction. *Intern Med* (2004) 43: 79-81

Cobben JM, van der Steege G, Grootsholten P, de Visser M, Scheffer H, Buys CH: Deletions of the survival motor neuron gene in unaffected siblings of patients with spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* (1995) 57: 805-808

De Freitas MRG, Nascimento OJM: Benign monomelic amyotrophy – a study of 21 cases. *Arq Neuropsiquiatr* (2000) 58(3): 808-813

De Visser M, Ongerboer der Visser BW, Verbeeten B Jr: Electromyographic and computed tomographic findings in five patients with monomelic spinal muscular atrophy. *Eur Neurol* (1988) 28 (3): 135-138

Donofrio PD: AAEM case report #28: monomelic amyotrophy. *Muscle Nerve* (1994) 17: 1129-1134

Drozdowski W, Baniukiewicz E, Lewonowska M: Juvenile monomelic amyotrophy: Hirayama disease. *Neurol Neurochir Pol* (1998) 32: 943-950 (abstract)

Dyck P, Lambert E: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol* Jun (1968) 18(6): 619-625

Eyigor S, Durmaz B, Karapolat H: Monoparesis with complex regional pain syndrome-like symptoms due to brachial plexopathy caused by the varicella zoster virus: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* (2006) 87: 1653-1655

Fujimoto Y, Oka S, Tanaka N, Nishikawa K, Kawagoe H, Baba I: Pathophysiology and treatment of cervical flexion myelopathy. *Eur Spine J* (2002) 11: 276-285 (abstract)

Gaio JM, Lechefalier B, Hommel M, Viader F, Chapon F, Perret J: Atrophie spinale chronique des membres supérieurs de l'adulte jeune. Rev Neurol (1989) 145: 163-168 (abstract)

Gallo A, Rocca M.A., Tortorella P, Ammendola A, Tedeschi G, Filipi M : A Multiparametric brain and cord MR Imaging study of a patient with Hirayama disease. AJNR (2006) 27: 2115-2117

Gamez J, Also E, Alias L: Investigation of the role of SMN1 and SMN2 haploinsufficiency as a risk factor for Hirayama's disease: clinical, neurophysiological and genetic characteristics in a Spanish series of 13 patients. Clin Neurol Neurosurg (2007) 109: 844-848

Gamez J, Pradhan S : Bilaterally symmetric form of Hirayama Disease. Neurology (2010) 74 : 345-346

Gandhi D, Goyal M, Bourque PR, and Jain R: Case 68: Hirayama Disease. Radiology (2004) 230(3): 692 – 696

Gaul C, Winterholler M : 40 Jahre nach den letzten Polioepidemien. Post-Polio-Syndrom (PPS) als Ursache des « Weaning failure ». Anaesthesist (2002) 51: 378-382

Glenn OA, Henry RG, Berman JI, Chang PC, Miller SP, Vigneron DB: DTI-based three-dimensional tractography detects differences in the pyramidal tracts of infants and children with congenital hemiparesis. J Magn Reson Imaging (2003) 18: 641-648

Gourie-Devi M, Suresh TG, Shankar DK: Monomelic amyotrophy. Arch Neurol (1984) 41: 388-394

Gourie-Devi M, Nalini A: Sympathetic skin response in monomelic amyotrophy. Acta Neurol Scand (2001) 104(3): 162-166

Gourie-Devi M, Nalini A: Long term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. *Acta Neurol Scand* (2003) 107(3): 215-220

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometti B, Grisold W, Honnorat J, Sillevs Smitt P, Vedeler C, Verschuuren J, Vincent A, Voltz R: For the paraneoplastic neurological syndrome euronetwork recommended diagnostic criteria for paranoplastic neurological syndromes. *JNNP* (2004) 75: 1135-1140.

Gucuyener K, Aysun S, Topaloglu H, Inan L, Varli K: Monomelic amyotrophy in siblings. *Pediatr Neurol* (1991) 7(3): 220-222.

Guglielmo GD, Brahe C, Di Muzio A, Uncini A: Benign monomelic amyotrophies of upper and lower limb are not associated to deletions of survival motor neuron gene. *J of Neurol Sci* (1996) 141(1-2): 111-113

Halperin JJ: Nervous system Lyme disease. *J Neurol Sci* (1998) 153(2): 182-91

Harding AE, Bradbury PG, Murray NM: Chronic asymmetrical spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* (1983) 59(1): 69-83

Hashimoto O, Asada M, Ohta M, Kuroiwa Y: Clinical observations of juvenile nonprogressive muscular atrophy localized in hand and forearm. *J Neurol* (1976) 211: 105-110

Hedge MR, Chong B, Stevenson C, Laing NG, Khadilkar S, Love DR: Clinical & genetic analysis of four patients with distal upper limb spinal muscular atrophy. *Indian J Med* (2001) Res 114: 141-147

Hirabuki N, Mitomo M, Miura T, Hashimoto T, Kawai R, Kozuka T: Computed tomographic myelography characteristics of spinal cord atrophy in juvenile muscular atrophy of the upper extremity. *Eur J Radiol* (1991) 13(3): 215-219

Hirayama K, Toyokura Y, Tsubaki T: Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity: a new clinical entity. *Psychiatr Neurol Jpn* (1959) 61: 2190-2198

Hirayama K: Juvenile non-progressive muscular atrophy localized in hand and forearm: observation in 38 cases. *Clin Neurol (Tokyo)* (1972) 12: 313-324

Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, Yamada T, Kojima S, Arai K: Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1987) 50: 285-290

Hirayama K: Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama's disease). In: De Jong JMBV (ed): *Handbook of clinical Neurology*. Vol 15, Elsevier, Amsterdam, 1991, pp. 107-120

Hirayama K: Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *Intern Med* (2000) 39(4): 283-90

Hirayama K: Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease): focal cervical ischemic poliomyelopathy. *Neuropathology* (2000) 20 Suppl: 91-4

Hirayama K: Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity (Hirayama disease) – half-century progress and establishment since its discovery. *Brain Nerve* (2008) 60(1): 17-29 (abstract)

Honnorat J, Antoine JC: Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* (2007) 2: 22.

Hopf HC: Gutartige distale Muskelatrophie Typ Hirayama. „monomelische“, „benigne fokale“, „distale segmentale“ Myatrophie. *Akt Neurol* (2010) 37: 148-150

Imai T, Shizukawa H, Nakanishi K, Koue N, Hiura K, Kashiwagi M, Chiba S, Matsumoto H: Hyperexcitability of cervical motor neurons during neck flexion in patients with Hirayama disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* (2000) 40(1): 11-15

Imfeld A, Oechslin MS, Meyer M, Loenneker T, Jancke L: White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* (2009) 27(10): 2115-2117

Kaesar HE, Feinstein R, Tackmann W: Unilateral scapulohumeral muscular atrophy. *Eur Neurol* (1983) 22: 70-77

Kaiser R: Neuroborreliosis. *J Neurol* (1998) 245(5): 247-55

Kamradt T: Die Lyme-Arthritis: Klinik, Diagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* (1998): 214-9

Kao KP, WU ZA, Chen CM: Juvenile lower cervical spinal muscular atrophy in Taiwan: report of 27 Chinese cases. *Neuroepidemiology* (1993) 12: 331-335

Kato Y, Imajo Y, Kanchiku T, Kojima T, Kataoka H, Taguchi T: Dynamic electrophysiological examination of cervical flexion myelopathy. Case report. *J Neurosurg Spine* (2008) 9: 180-185

Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB, Saperstein DS, Elliott JL, Nations SP: Brachial amyotrophie diplegia. A slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* (1999) 53: 1071-1076

Kausch K, Müller CR, Grimm T, Ricker K, Rietschel M, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K: No evidence for linkage of autosomal dominant proximal spinal muscular atrophies to chromosome 5q markers. *Hum Genet* (1991) 86: 317-318

Kennedy WR, Alter M, Sung JH: Progressive Proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* (1968) 18: 671-680

Kijima M, Hirayama K, Nakajima Y: Symptomatology and electrophysiological study on cold paresis in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama's disease). *Rinsho Shinkeigaku* (2002) 42(9): 841-848 (abstract)

Kikuchi S, Tashiro K, Kitagawa K, Iwasaki Y, Abe H: A mechanism of juvenile muscular atrophy localized in the hand and forearm (Hirayama's disease): flexion myelopathy with tight dural canal in flexion. *Clin Neurol* (1987) 27: 412-419

Kim JY, Lee KW, Roh JK, Chi JG, Lee SB: A clinical study of benign focal amyotrophy. *J Korean Med Sci* (1994) 9: 145-154

Kira J, Ochi H: Juvenile muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama disease) associated with atopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2001) 70: 798-801

Kira J: Atopy and neural damage. *Intern Med* (2002) 4: 169-174

Kohara N: Clinical and electrophysiological findings in carpal tunnel syndrome. *Brain Nerve* (2007) 59(11): 1229-1238 (abstract)

Kohno M, Takahashi H, Yagishita A, Tanabe H: "Disproportion theory" of the cervical spine and spinal cord in patients with juvenile cervical flexion myelopathy: A study comparing cervical magnetic resonance images with those of normal controls. *Surg Neuro* (1998) 50(5): 421-430

Konno S, Goto S, Murakami M, Mochizuki M, Motegi H, Moriya H: Juvenile amyotrophy of the distal upper extremity: pathological findings of the dura mater and surgical management. *Spine* (1997) 22(5): 486-492 (abstract)

La Spada AR, Roling DB, Harding AE, Warner CL, Spiegel R, Hausmanowa-Petrusewicz I: Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Genet* (1992) 2: 301-304  
Liebsch R: *Neurologie*. 2. Auflage, Urban und Fischer Verlag München, Jena, 2001: 268

Linke R, Schröder M, Helmberger Th, Voltz R: Antibody-positive paraneoplastic neurological syndromes: The value of CT and FDG-PET imaging for tumor diagnosis. *Neurology* (2004) 63(2): 282-286



Logigian EL: Peripheral nervous system Lyme borreliosis. *Semin Neurol* (1997) 17(1): 25-30

Loong SC, Yap MHL, Nei IP: An unusual form of motor neuron disease. In: Fourth Asian and Oceanic Congress of Neurology, 16-21 November 1975, Sompon Press (1975): Abstract 35

Ludolph AC, Dengler R: Amyotrophe Lateralsklerose und andere Motoneuronerkrankungen. Kohlhammer, Stuttgart, 2008

Mallecourt C, Delattre JY: Paraneoplastic neuropathies. *Presse médicale* (2000) 29(8): 447-452

Medical Research Council. Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. Memorandum No. 45. London, England: HMSO; 1976:1

Milnik V: Elektrophysiologie in der Praxis (Neurographie, Evozierte Potenziale und EEG) 1. Auflage, Elsevier, München, 2009, S. 12-17; 85-91

Misamore GW, Lehman, DE: Parsonage-Turner Syndrom (acute brachial neuritis). *J Bone Joint Surg (Am)* (1996) 78: 1405-1408

Misra UK, Kalita J: Central motor conduction in Hirayama disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1995) 97: 73-76

Misra UK, Kalita J, Mishra VN, Kesari A, Mittal B: A clinical, magnetic resonance imaging, and survival motor neuron gene deletion study of Hirayama disease. *Arch Neurol* (2005) 62(1): 120-123

Misra UK, Kalita J, Mishra VN, Phadke RV, Hadique A: Effect of neck flexion on F wave, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in Hirayama disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2006) 77: 695-698

Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zjil PCM: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* (1999) 45(2): 265-269

Nalini A, Lokesh L, Ratnavalli E: Familial monomelic amyotrophy. A case report from India. *J Neurol Sci* (2004) 220: 95-98

Nascimento OJM, De Freitas MRG: Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama's disease). *Arq Neuropsiquiatr* (2000) 58(3): 808-813

Neukirchen S: Borrelienneuropathie – eine histologische und immunhistochemische Charakterisierung. Würzburg, Univ., Med.Fak., Diss., 72 Seiten, 2005

Norris FH: Adult progressive muscular atrophy and hereditary spinal muscular atrophies. In: Vinken PJ, Bryun GW, Klawans HL (eds): *Handbook of clinical neurology*. Elsevier Science, Amsterdam, 1991. pp 13-34

Ochi H, Murai H, Osoegawa M, Minohara M, Inaba S, Kira J: Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity associated with airway allergy: Two cases successfully treated by plasma exchange. *J of Neurol Sci* (2002) 206: 109-114

Oryema J, Ashby P, Spiegel S: Monomelic atrophy. *Can J Neurol Sci* (1990) 17: 124-130

Osoegawa M, Och I H, Mei F, Minohara M, Murai H, Taniwaki T, Kira J: Th2 shift in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a combined allergological and flow cytometric analysis. *J of Neurol Sci* (2004) 228: 87-92

O'Sullivan DJ, McLeod JG: Distal chronic spinal muscular atrophy involving the hands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1978) 41: 653-658

Pajevic S, Pierpaoli C: Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissue from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* (1999) 42: 526-540.

Papadakis NG, Xing D, Huang CL, Hall LD, Carpenter TA: A comparative study of acquisition schemes for diffusion tensor imaging using MRI. *J Magn Reson* (1999) 137: 67-82

Peiris JB, Seneviratne KN, Wickremasinghe HR, Gunatilake SB, Gamage R: Non-familial juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1989) 52: 314-9

Petiot P, Gonon V, Froment JC, Vial C, Vighetto A: Slowly progressive spinal muscular atrophy of the hands (O'Sullivan-McLeod syndrome): clinical and magnetic resonance imaging presentation. *J Neurol* (2000) 247: 654-655

Pierpaoli C, Basser PJ: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* (1996) 36: 893-906

Pitz CCM, De la Riviéra AB, Van Swieten HA, Durkens VAM, Lammers JWJ, Van den Bosch JMM: Surgical treatment of Pancoast tumours. *Europ J Cardio-thoracic Surg* (2004) 26: 202-208

Poeck K: *Neurologie*. 9. Auflage, Springer Verlag, 1996: 502 ff

Polo A, Curro Dossi M, Fiaschi A, Zanette GP, Rizzuto N: Peripheral and segmental spinal abnormalities of median and ulnar somatosensory evoked potentials in Hirayama's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2003) 74: 627-632

Pradhan S, Gupta RK: Magnetic resonance imaging in juvenile asymmetric segmental spinal muscular atrophy. *J of Neurol Science* (1997) 146: 133-138

Pradhan S: Bilaterally symmetric form of Hirayama disease. *Neurology* (2009) 72: 2083-2089

Restuccia D, Rubino M, Valeriani M, Mirabella M, Sabatelli M, Tonali P: Cervical cord dysfunction during neck flexion in Hirayama's disease. *Neurology* (2003) 60(12): 1980-1983

Rich BC, McKay MP: The cubital tunnel syndrome: a case report and discussion. *J Emerg Med* (2002) 23(4): 347-350

Rigamonti A, Usai S, Curone M, D'Amico D, Bussone G: Hirayama disease: description of an Italian case. *Neurol Sci* (2004) 25: 102-103

Robaczewska A, Bilinska M, Koszewicz M, Podemski R, Sluzewska-Niedzwiedz M, Szewczyk P, Szymczyk M: A rare case of Hirayama's disease with reduced fractional anisotropy in diffusion tensor imaging of cervical spinal cord. *J Neurol* (2010) 257 (suppl 1): 115

Robberecht W, Aguirre T, Van den Bosch L, Theys P, Nees H, Cassiman JJ, Matthijs G: Familial juvenile focal amyotrophy of the upper extremity (Hirayama disease). Superoxide dismutase1 genotype and activity. *Arch Neurol* (1997) 54: 46-50

Saha SP, Das SK, Gangopadhyay PK, Roy TN, Maiti B: Pattern of motor neurone disease in eastern India. *Acta Neurol Scand* (1997) 96(1): 14-21

Schlegel U, Jerusalem F, Tackmann W, Cordt A, Tsuda Y: Benign juvenile focal muscular atrophy of upper extremities – a familial case. *J Neurol Sci* (1987) 80: 351-353

Schröder R, Keller E, Flacke S: MRI findings in Hirayama's disease: flexion-induced cervical myelopathy or intrinsic motor neuron disease? *J Neurol* (1999) 246: 1069-74

Schwartz MS, Stalberg E, Swash M: Pattern of segmental motor involvement in syringomyelia: a single fibre EMG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1980) 43: 150-155

- Serratrice G, Pellissier JF, Pouget J: Nosological study of 25 cases of chronic monomelic amyotrophy. *Rev Neurol (Paris)* (1987) 143(3): 201-210
- Shedid D, Benzel EC: Cervical spondylosis anatomy: pathophysiology and biomechanics. *Neurosurgery* (2007) 60 (suppl 1): 7-13
- Shinomiya K, Dawson J, Spengler DM, Konrad P, Blumenkopf B: An analysis of the posterior epidural ligament role on the cervical spinal cord. *Spine* (1996) 21: 2081-2088
- Shinomiya K, Sato T, Spengler DM, Dawson J: Isolated muscle atrophy of the distal upper extremity in cervical spinal cord compressive disorders. *J Spinal Disord* (1995) 8: 311-316
- Sindic CJ, Magnusson CG, Laterre EC, Masson PL: IgE in the cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* (1984) 6: 19-24
- Singh N, Sachdev KK and Susheela AK: Juvenile muscular atrophy localised to arms. *Arch Neurol* (1980) 37: 297-299
- Sobue I, Saito N, Iida M, Ando K: Juvenile Type of Distal and Segmental Muscular Atrophy of Upper Extremities. *Ann Neurol* (1977) 3: 429-432
- Sonwalkar HA, Shah RS, Khan FK, Gupta AK, Bodhey NK, Vottath S, Purkayastha S: Imaging features in Hirayama disease. *Neurol India* (2008) 56(1): 22-26
- Spranger S, Rudnik-Schoneborn S, Spranger M, Schatele M, Zerre K, Wirth B: Proximal and distal spinal muscular atrophy in one family: molecular genetic studies provide further evidence for the non-allelic origin of both diseases. *J Med Genet* (1997) 34(4): 340-342
- Tan CT: Juvenile muscular atrophy of distal upper extremities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1985) 48: 285-286

Tang LM, Schwartz MS, Swash M: Postural effects on F wave parameters in lumbosacral root compression and canal stenosis. *Brain* (1988) 3: 207-213 (abstract)

Tandan R, Sharma KR, Bradley WG, Bevan H, Jacobsen P: Chronic segmental spinal muscular atrophy of upper extremities in identical twins. *Neurology* (1990) 40: 236-239

Tashiro K, Kikuchi S, Itoyama Y, Tokumaru Y, Sobue G, Mukai E, Akiguchi I, Nakashima K, Kira J, Hirayama K: Nationwide survey of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* (2006) 7(1): 38-45

Tokumaru Y, Hirayama K: Cervical collar therapy for juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease): results from 38 cases. *Rinsho Shinkeigaku* (2001) 41: 173-178 (abstract)

Toma S, Shiozawa Z: Amyotrophic cervical myelopathy in adolescence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1995) 58: 56-57

Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM: Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. *Arch Neurol* (2000) 57: 1141-1171

Van Asseldonk JT, Franssen H, Van den Berg-Vos RM, Wokke JH, Van den Berg LH: Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol* (2005) 4(5): 309-319

Van Asseldonk JT, Van den Berg LH, Kalmijn S, Van den Berg-Vos RM, Polman CH, Wokke JH, Franssen H: Axon loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2006) 77 (6): 743-747

Van der Berg-Vos R.M., Visser J, Franssen H, de Visser M., de Jong JMBV, Kalmijn S: Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain* (2003) 126(5): 1036-1047

Virmani V, Mohan PK: Non-familial, spinal segmental muscular atrophy in juvenile and young subjects. *Acta Neurol Scand* (1985) 72: 336-340

Virta A, Barnett A, Pierpaoli C: Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Imaging* (1999) 17: 1121-1133

Watanabe K, Hasegawa K, Hirano T, Endo N, Yamazaki A, Homma T: Anterior spinal decompression and fusion for cervical flexion myelopathy in young patients. *J Neurosurg Spine* (2005) 3: 86-91 (abstract)

Weber MA, Schönknecht P, Pilz J, Storch-Hagenlocher B: Postpolio-Syndrom Neurologische und psychiatrische Aspekte. *Nervenarzt* (2004) 75: 347-354

Willeit J, Kiechl S, Kiechl-Kohlendorfer U, Golaszewski S, Peer S, Poewe W: Juvenile asymmetric segmental spinal muscular atrophy (Hirayama's disease). *Acta Neurol Scand* (2001) 104: 320-322

Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH: *Gray's Anatomy*. Vol.37, Churchill Livingstone London, 1989, pp. 1086-1092

Woods RP, Grafton ST, Holmes CL, Cherry SR, Mazziotta JC: Automated image registration: General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr* (1998) 22: 141-154

Yoleri Ö, Ölmez N, Öztura I, Sengül I, Günaydrn, Memis A: Segmental zoster paresis of the upper extremity: a case report. *Arch Phys Med Rehab* (2005) 86(7): 1492-1494 (abstract)

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Dubowitz V: Guidelines for symptomatic therapy in spinal muscular atrophy. *Acta Cardiomiol* (1995) 7: 61-66

Zerres: Konsensuspapier. Diagnostik spinaler Muskelerkrankungen. *Nervenheilkunde* (2001) 20: 113-118

Zhou B, Chen L, Fan D, Zhou D: Clinical features of Hirayama disease in mainland China. *Amyotroph Lateral Scler* (2010) 11(1-2): 133-139

Zierz S, Jerusalem F: *Muskelerkrankungen*. 3. Auflage, Georg-Thieme Verlag Stuttgart, 2003: S. 320 – 322; 326 - 338



Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Neurologische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Stephan Zierz



Neurologische Universitätsklinik, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle

Anschreiben  
Hirayama Patienten

Neurologische Klinik  
und Poliklinik  
Ernst-Grube-Str. 40  
06097 Halle/Saale  
Tel.: 0345-5573340  
Fax: 0345-5573535  
Datum: 19.10.2010

#### Verlaufsuntersuchung wegen Ihrer Muskelerkrankung

Sehr geehrter, Sehr verehrte...

Wegen Ihrer Muskelerkrankung (Hirayama-Syndrom) sind Sie bereits längerer Zeit in unserer ambulanten Behandlung. Wie Sie sicher wissen leiden Sie unter einer sehr seltenen Erkrankung, über deren Ursache und Langzeitverlauf nur Erfahrungen mit wenigen Patienten vorhanden sind. Als Zentrum für Muskel- und Nervenerkrankungen überschauen betreuen wir eine Reihe von Patienten mit dieser Erkrankung und möchten den Verlauf in den letzten Jahren und auch in der Zukunft genauer untersuchen, um neue Erkenntnisse über die Erkrankung zu gewinnen.

Dazu möchten wir Sie bitten möglichst im Februar oder März zu einem Untersuchungstermin in unsere Klinik zu kommen, eine individuelle Terminabsprache wird telefonisch erfolgen. Ergänzend zu den Untersuchungen, die Sie bereits kennen, möchten wir eine kernspintomographische Untersuchung durchführen, die Details Ihrer motorischen Nervenbahnen darstellen kann und aus der wir uns neue Erkenntnisse erwarten. Diese Untersuchungen werden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Universität Magdeburg durchgeführt. Einen Untersuchungstermin dort werden wir, falls Sie an dieser Untersuchung teilnehmen können vermitteln, zusätzlich dadurch entstehende Reise- oder Übernachtungskosten werden Ihnen erstattet.

In Halle werden die neurophysiologischen Untersuchungen von Herrn Oberarzt Dr. Kornhuber, Herrn Dr. Gaul und Frau Sophie Geißler durchgeführt. Da wir nicht immer die aktuellen Telefonnummer von Ihnen haben, bitten wir Sie, diese an das Sekretariat der Klinik für Neurologie (0345-5572858) durchzugeben, damit wir Kontakt mit Ihnen aufnehmen können.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. S. Zierz  
Direktor der Klinik

Dr. M. Kornhuber  
Oberarzt

Dr. C. Gaul  
Assistent

#### Anlage 1. Anschreiben an die Patienten

---

# OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Medizinische Fakultät  
**Klinik für Neurologie II**  
Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Heinze  
Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120  
Magdeburg



Name: Geb.-Dat.:

Anschrift: Untersuchungsdatum:

## Einwilligungserklärung

### Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie bei Motoneuronenerkrankungen

Über die geplante kernspintomographische Untersuchung im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie hat mich Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Auch habe ich das entsprechende Informationsblatt gelesen und den Fragebogen zu möglichen Ausschlußkriterien ausgefüllt. Ich konnte alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über die in meinem Fall speziellen Risiken und möglichen Komplikationen und über die Neben- und Folgemaßnahmen stellen, die zur Vorbereitung oder während der Untersuchung erforderlich sind. Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Mir ist bekannt, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, daß die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten auf der Basis elektronischer Datenverarbeitung weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Ich bin mit der anonymisierten Verarbeitung und Veröffentlichung dieser Daten einverstanden. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich gebe hiermit meine Einwilligung, daß bei mir im Rahmen eines Forschungsvorhabens eine Kernspintomographie des Gehirns durchgeführt wird.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift /Patient/Proband

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Untersucher

## Anlage 2. Einwilligung in DTI-Untersuchung

## 9 THESEN

- 1 Die Hirayama-Erkrankung ist eine seltene juvenile, spinale Muskelatrophie und -schwäche der distalen oberen Extremität, die vorwiegend junge Männer betrifft. Die meisten Fälle wurden in Asien beobachtet. Im europäischen Raum ist die Erkrankung wenig bekannt.
- 2 Die Erkrankung beginnt schleichend in der zweiten bis dritten Lebensdekade und hat einen selbstlimitierenden Verlauf. Nach einer mittleren Progressionsdauer von fünf Jahren sistiert der Erkrankungsprozess.
- 3 Die Atrophien sind einseitig oder asymmetrisch bilateral und ergeben eine typische Flaschenhalsform durch Aussparung des M. brachioradialis. Vereinzelt werden bilateral symmetrische Krankheitsbilder beschrieben. Bei nahezu allen Patienten (98%) ist die Handmuskulatur, bei 89% die Unterarmmuskulatur und bei 17% die Oberarmmuskulatur, v.a. M. triceps brachii, krafteingeschränkt und atrophiert.
- 4 Typisch ist eine Symptomverschlechterung bei Kälte, „Kälteparese“, die auch nach Ende des Krankheitsprozesses bestehen bleibt. Zusätzlich wird ein feinschlägiger unregelmäßiger paretischer Tremor bei Fingerextension bei 80% der Patienten beschrieben.
- 5 Anhand von neun Krankheitsverläufen, klinischen und neurographischen Befunden sowie MRT-Aufnahmen der Halswirbelsäule wurde in dieser Studie die juvenile spinale Muskelatrophie der distalen oberen Extremität Typ Hirayama charakterisiert.
- 6 Einer möglichen Beteiligung des Tractus corticospinalis wurde mithilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung nachgegangen. Dafür wurden sieben Hirayama-Patienten und elf gesunde Probanden entsprechenden Alters und Geschlechts untersucht.

- 7 Die Auslösung der Muskeleigenreflexe war atrophiebedingt bei einigen Patienten abgeschwächt. Bei einem Patienten fiel eine überschießende Reflexantwort mit verbreiteter Reflexzone des Patellarsehnenreflexes und des Achillessehnenreflexes auf der betroffenen Seite auf, sodass eine subklinische Beteiligung der Pyramidenbahn anzunehmen war.
- 8 Ein Zusammenhang zwischen Händigkeit und zuerst betroffener Extremität konnte nicht nachgewiesen werden.
- 9 In der motorischen Nervenleitung fiel bei vier von 18 untersuchten Nerven eine reduzierte Nervenleitung auf, bei elf Nerven waren die Summenaktionspotentialamplituden erniedrigt und bei drei Nerven war die motorische distale Latenz verlängert. Auch die Untersuchung der F-Welle erbrachte bei fünf Patienten auffällige Befunde. Als Ursache für diese Veränderungen wird ein erheblicher Axonverlust bei starker Muskelatrophie mit Verlust großer motorischer Einheiten gesehen. Die übrigen motorischen Neurographien der Patienten waren normwertig.
- 10 Die sensible Nervenleitung ist bei der Hirayamaerkrankung nicht verändert, vielmehr gilt bei vielen Autoren eine sensible Beteiligung als Ausschlusskriterium. An anderer Stelle wird von leichten Sensibilitätsstörungen ohne elektrophysiologischen Nachweis berichtet. In dieser Studie wurde bei einer Patientin eine leichte Veränderung der sensiblen Nervenleitung auf der stärker betroffenen Seite detektiert, allerdings als Spätfolge einer vorausgegangenen Sulcus-ulnaris-Operation interpretiert.
- 11 Die Patienten dieser Studie klagten weder über Transpirationsstörungen, Zyanose oder Kälte der Hände, noch wiesen sie eine veränderte sympathische Hautantwort auf.
- 12 Die Untersuchung der motorisch evozierten Potenziale der Beine erbrachte unauffällige Befunde, obwohl ein Patient gesteigerte Reflexantworten bei vergrößerter Reflexzone einer unteren Extremität aufwies und damit der Verdacht auf eine Pyramidenbahnbeteiligung bestand. Die Somatosensorisch

evozierten Potentiale der Nervi ulnari in Neutralposition waren ebenso unauffällig.

- 13 Typische EMG-Veränderungen wie pathologische Spontanaktivität, positive scharfe Wellen und gelichtete Interferenz als Zeichen der akuten Denervation sowie erhöhte Amplituden und polyphasische Potenziale als Zeichen der chronischen Denervation waren bei allen Patienten nachweisbar.
- 14 Zur Diagnose der Hirayama-Erkrankung wird ein Flexions-MRT der Halswirbelsäule empfohlen, um typische Veränderungen wie Vorwärtsverschiebung der Dura mater, Dilatation des posterioren epiduralen Raumes und asymmetrische Markatrophie zu detektieren. Diese Aufnahmeform wird routinemäßig jedoch nicht durchgeführt.
- 15 In der Auswertung vorhandener MRT-Aufnahmen der Halswirbelsäule in Aufrechtposition konnte lediglich bei drei Patienten eine Verschmälerung des Myelons ohne sichtbare Ursache nachgewiesen werden.
- 16 Die Ermittlung des Scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC), der Fraktionalen Anisotropie (FA) sowie der Axialen und der Radialen Diffusion (AD, RD) mit Hilfe eines 1,5 T Scanners und das Fibertracking nach DTI sowie der Vergleich der Werte zwischen Patienten und Kontrollprobanden konnte keinen signifikanten Hinweis auf eine Schädigung des Tractus corticospinalis liefern. Somit wird die Annahme einer fokal begrenzten Erkrankung ohne Beteiligung des ersten Motoneurons oder anderer Myelonbereiche kranial des unteren Halsmarks unterstützt.

## Lebenslauf

Name: Eva Sophie Schmelzer, geb. Geißler

Anschrift: Gustav-Adolf-Str. 1  
06667 Weißenfels

Geburtsdatum: 31.07.1980

Geburtsort: Karl-Marx-Stadt

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1987-1989 Grundschule Ernst-Schneller, Karl-Marx-Stadt  
1989-1991 Wladimir-Iljitsch-Lenin-Oberschule, Karl-Marx-Stadt  
1991-1997 Gymnasium am Schlossteich, Chemnitz  
1997-1998 Hoggard High School, Wilmington, NC, USA  
1998-2000 Georgius-Agricola-Gymnasium, Chemnitz

Orientierungsjahr 09/2000-03/2001 Freiwillig Diakonisches Semester  
Evangelischer Diakonieverein Berlin-Zehlendorf e.V.  
04/2001-09/2001 Beginn einer Krankenpflegeausbildung  
Evangelisches Waldkrankenhaus Berlin-Spandau

Studium: 10/2001-11/2007 Studium der Humanmedizin an der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
09/2004-03/2005 Studium der Humanmedizin an der  
Universidad Autonoma de Barcelona, Spanien

Famulaturen: 03/2002 Orthopädie (Klinikum Passau)  
08/2004 Chirurgische Notfallambulanz (Klinikum Chemnitz)  
09/2004 Allgemeinmedizin (Praxis, Chemnitz)  
02/2005 Neurologie (L'Hospital de Santa Creu i Sant Pau,  
Barcelona, Spanien)  
08/2005 Gynäkologie, Geburtshilfe und Pädiatrie (Hospital  
Arzobispo Loayza, Lima, Peru)

Berufsausbildung: seit 1/2008 Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle (Saale)  
05/2008-09/2010 Elternzeit

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit:

**„Juvenile distale spinale Muskelatrophie Typ Hirayama: Klinisches Bild und Analyse einer Beteiligung des Tractus corticospinalis mittels Diffusions-Tensor-Magnet-Resonanz-Tomographie“**

ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass die Dissertation ohne Hinzuziehung einer kommerziellen Promotionsberatung erstellt wurde.

Weißenfels, den 24.08.2011

---

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt zu haben.

Weißenfels, den 24.08.2011 \_\_\_\_\_



## **Danksagungen**

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. S. Zierz, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ausserordentlich dankbar bin ich Herrn Dr. med. C. Gaul, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, der mich seit seiner Zeit an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg betreut und durch seine Hilfsbereitschaft und fachliche Kompetenz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. habil. M. Kornhuber, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle, der mich sowohl bei der Durchführung als auch bei der Auswertung der klinischen und neurophysiologischen Untersuchungen in der Poliklinik für Neurologie angeleitet und unterstützt hat.

Dr. med. Dr. rer. nat. K. Boelmans, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Eppendorf-Klinikum Hamburg, danke ich sehr für die zeitaufwendige Auswertung und Interpretation der DTI-Daten.

Dankbar bin ich Herrn Dr. rer. nat. J. Kaufmann, ZENIT, Magdeburg, für die Durchführung und Auswertung der DTI-Untersuchungen, für die Geduld, meine fachlichen Fragen zu klären und für die Überlassung der beeindruckenden Graphiken.

Herzlichen Dank an Prof. Dr. med. S. Vielhaber, Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, für die Kooperation und Hilfe bei den DTI-Untersuchungen.

Den Mitarbeiterinnen der Elektrophysiologie schulde ich Dank für ihre große Geduld und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Pabst, Sekretariat Prof. Dr. med. S. Zierz, die mir bei vielen organisatorischen Fragen hilfreich zur Seite stand.

Ganz besonders danke ich den Patienten und Kontrollprobanden, die Zeit, Weg und Unannehmlichkeiten auf sich genommen haben, um an den Untersuchungen teilzunehmen. Ohne ihre Kooperation hätte diese Studie nie stattfinden können.

Ich danke meinem Mann Martin für all die Geduld, Motivation und produktive Kritik, die er mir auf dem langen Weg dieser Arbeit geschenkt hat.

Meinen lieben Eltern danke ich sehr, da sie über manche Tiefen hinweg die Hoffnung auf einen erfolgreichen Abschluss der Dissertation nicht aufgaben.