Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Neurologie
Professor Dr. med. A.C. Ludolph

Die Bioelektrische Impedanzanalyse bei Patienten

mit einer Amyotrophen Lateralsklerose

Eine prospektive Pilotstudie

Dissertation zur Erlangung

des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Sonja Endruhn
Neumünster

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. C. Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. O. Böhm

Tag der Promotion: 10. Mai 2012

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis i

Abkürzungsverzeichnis iii

1. Einleitung 1

1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose 1

1.1.1 Definition und Ätiologie 1

1.1.2 Phänotypen und Krankheitsprogression 3

1.1.3 Diagnostische Kriterien 3

1.1.4 Therapeutische Ansätze und prognostische Faktoren 4

1.2 Malnutrition 5

1.2.1 Definition, Körperkompartimentmodell und Messmethoden 5

1.2.2 Ernährungssituation bei der ALS 7

1.3 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) 9

1.3.1 Definition und Entwicklung 9

1.3.2 Bisherige Anwendungsgebiete 10

1.3.3 Physikalische Grundlagen, Prinzip der BIA und Messparameter 12

1.3.4 Ergebnisparameter und errechnete Größen 14

1.3.5 Anwendung bei der ALS 16

1.4 Fragestellung 17

2. Material und Methoden 18

2.1 Beschreibungen des Patientenkollektivs 18

2.2 Methoden der phasensensitiven Multifrequenz-BIA 19

2.2.1 Gerät und Durchführung der Messung 19

2.3 Statistische Methoden 20

3. Ergebnisse 22

3.1 Klinische Parameter 22

3.2 Analysen der Parameter der Multifrequenz-BIA 25

3.2.1 Deskriptive Statistik 25

3.2.1.1 BIA-Parameter zu Beginn der Studie und nach sechs Monaten 26

3.2.2 Korrelationen der BIA-Werte 29

3.2.2.1 Korrelationen zu Beginn und nach sechs Monaten 29

3.2.2.2 Subgruppenanalysen der Patienten mit einer PEG-Ernährungssonde. 32

4. Diskussion 36

5. Zusammenfassung 46

6. Literaturverzeichnis 48

7. Danksagungen 60

8. Lebenslauf 61

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS-R	Amyotrophe Lateralsklerose *Functional Rating Scale-Revised*
BCM	*body cell mass*, Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CO2	Kohlenstoffdioxid
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
ECM	*extra cellular mass*, Extrazelluläre Masse
ECW	*extra cellular water,* Extrazelluläres Wasser
FALS	familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
FFM	fat free mass, Fettfreie Masse
FM	*fat mass*, Fettmasse
FRS	*functional rating scale*
FUS	*fused in sarcoma protein*
GU	Grundumsatz
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ICM	*intra cellular mass*, Intrazelluläre Masse
ICW	*intra cellular water*, Intrazelluläres Wasser
IVNAA	*in vivo* - Neutronen-Aktivierungsanalyse
JALS	juvenile Amyotrophe Lateralsklerose
Kcal	Kilokalorien
Kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
LBM	*lean body mass*, Magermasse

LCD	*liquid crystal display*, Flüssigkristallbildschirm
MW	Mittelwert
n	Anzahl
PA	*phase angle,* Phasenwinkel
PBP	Progressive Bulbärparalyse
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
R	Resistance
SALS	sporadische Amyotrophe Lateralsklerose
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
SD	Standardabweichung
sGU	Soll-Grundumsatz
SMA	Spinale Muskelatrophie
SOD	Superoxid-Dismutase
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SSP	Spastische Spinalparalyse
STA™	Soft Tissue Analyzer
TBW	*total body water*, Ganzkörperwasser
TDP-43	*TAR-DNA binding protein 43*
TNF	Tumornekrosefaktor
VC	Vitalkapazität
Xc	Reactance
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose

1.1.1 Definition und Ätiologie

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wurde erstmals von J. M. Charcot im Jahre 1869 als eine rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung beschrieben (Goetz 2000). Sie zählt zu den motorischen Systemerkrankungen, die durch eine vorwiegende Degeneration motorischer Neurone im zerebralen Kortex, im Hirnstamm und im Rückenmark gekennzeichnet sind (Rocha et al. 2005). Aus anatomischer Sicht wird zwischen erstem (Pyramiden-Zellen bzw. Betz'sche Riesenzellen im motorischen Kortex) und zweitem motorischen Neuron (Alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks und in den motorischen Kernen der Hirnnerven) differenziert (Rocha et al. 2005). Die Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons ist das klassische Merkmal der ALS, welches sich neuropathologisch durch eine axonale Schwellung und hyaline Einschlusskörperchen in den zugrunde gehenden Neuronen verifizieren lässt. Zusätzlich wurden in Einzelfällen in den Spinalganglien und der Clark'schen Säule degenerative Veränderungen nachgewiesen (Rocha et al. 2005). Die Inzidenz liegt bei 1,5-3,0/100000 Einwohner pro Jahr je nach Quelle, die Prävalenz wird mit 6-10/100000 Einwohner beschrieben (Marin et al. 2011; Dupuis et al. 2011; Seljeseth et al. 2000). Die Geschlechterverteilung weist ein Verhältnis männlicher zu weiblichen Patienten von 1,5:1 auf. Die ALS zeigt gewöhnlich ein Manifestationsalter zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr (Rocha et al. 2005), wobei das mittlere Erkrankungsalter zwischen 56 und 58 Jahren angegeben wird. Eine überwiegende Degeneration des zweiten Motoneurons findet sich bei der spinalen Muskelatrophie (SMA) bzw. auch Vorderhornerkrankung genannt (Hanemann u. Ludolph 2002). Als eine weitere Unterform wird die progressive Bulbärparalyse (PBP) betrachtet, bei der vornehmlich die Motoneurone im Hirnstamm betroffen sind (Swash u. Desai 2000). Für dieses Krankheitsbild ist bislang nicht abschließend geklärt, ob es sich um eine eigenständige Entität oder aber auch um eine Subform der ALS handelt. Die Gruppe der spastischen Spinalparalysen (SSP) zeichnet sich durch eine vorwiegend langsam fortschreitende Affektion des ersten Motoneurons aus (Gordon et al. 2006).

Ätiologisch lassen sich zwei Formen der ALS unterscheiden, die familiäre ALS (fALS), die 10 % der Gesamt-ALS-Population umfasst, und die sporadische Form (sALS) der restlichen 90 % der Betroffenen. Eine Sondervariante stellt die juvenile ALS (jALS) dar, die Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr bezeichnet (Hamida et al. 1990) und sowohl in erblicher als auch in sporadischer Form vorkommen kann. Bei der fALS kann der autosomal dominante Erbgang mit variabler Penetranz von dem autosomal rezessiven, der sich vorwiegend bei jALS findet, unterschieden werden (Ben Hamida et al. 1990; Rabin et al. 1999). Ursächlich in ca. 20 % der fALS-Varianten sind Mutationen des Kupfer-Zink-Superoxiddismutase-(SOD1-) Gens (Rabin et al. 1999; Rosen et al. 1993), welche ein fehlerhaftes SOD1 Protein bedingen. Die ubiquitär vorkommende SOD1 spielt im gesunden Organismus bei der Entfernung von Sauerstoffradikalen durch Bildung von Sauerstoff und Wasserstoffdioxid (Deng et al. 1993; Giess et al. 2002) eine wichtige Rolle. Zum aktuellen Zeitpunkt sind über 150 verschiedene SOD-Mutationen bekannt. Die fehlerhafte Funktion dieses Eiweißes bedingt eine Schädigung überwiegend der motorischen Nervenzellen. Darüber hinaus gibt es noch weitere Proteinfehlfunktionen aufgrund verschiedener Mutationen, so zum Beispiel im ALSIN-Gen oder auch im Senataxin-Gen (Chen et al. 2004). Zudem wurden Aggregate von FUS, TDP-43 und Ubiquitin im Cytoplasma der Motoneuronzellen gefunden, die in Zusammenhang mit der Degeneration dieser bei der sporadischen und der familiären nicht SOD-1 assoziierten ALS zu stehen scheinen (Deng et al. 2010; Dupuis et al. 2011).

Zur weiteren Ätiologie der bei über 90 % der Patienten vorliegenden sALS existieren verschiedenste Hypothesen. Eine Hypothese postuliert eine Störung im Glutamatstoffwechsel, die eine Auswirkung auf die Signalübertragung im zentralen Nervensystem hat (Carri et al. 2003; Rocha et al. 2005). Ferner werden das Fehlen von Wachstumsfaktoren und eine Funktionsstörung im Zytoskelett diskutiert (Rocha et al. 2005; Rothstein et al. 1995; Stuerenburg et al. 1998). Als Risikofaktoren werden Umwelteinflüsse und Besonderheiten im Lebenslauf wie Verletzungen, Blitzschlag, Kontakt mit Schwermetallen und starke körperliche Belastungen diskutiert; keiner dieser Risikofaktoren konnte jedoch bislang statistisch überzeugend belegt werden. Die bisherigen Kenntnisse lassen somit noch keine abschließende Aussage über die Ätiopathogenese der ALS zu.

1.1.2 Phänotypen und Krankheitsprogression

Der Untergang des ersten und zweiten Motoneurons führt zu spezifischen Symptomen. Als Zeichen einer Schädigung des ersten Motoneurons gelten Spastik, gesteigerte Muskeleigenreflexe und Affektinkontinenz. Als Zeichen einer Schädigung des zweiten Motoneurons gelten Faszikulationen und myatrophe Paresen. Eine Affektion kaudaler motorischer Hirnnerven führt zu einer Bulbärsymptomatik mit Dysarthrie und Dysphagie. Neuropsychologische Defizite im Sinne eines Frontalhirnsyndroms bis hin zu einem dementiellen Syndrom können ebenfalls auftreten (Dupuis et al. 2011; Neumann et al. 2006).

Die klassische adulte ALS manifestiert sich überwiegend mit einseitigen spinalen Symptomen, die in circa 40 bis 50 % die unteren Extremitäten betreffen, während in ungefähr 25 % der Fälle eine bulbäre Primärmanifestation festgehalten werden kann. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich, bedingt durch die sukzessive Beteiligung der Atemmuskulatur, eine progrediente respiratorische Insuffizienz, die gewöhnlich als Todesursache aufgrund einer Kohlendioxid(CO_2)-Narkose anzusehen ist. Dysphagie und Dysarthrie stellen weitere Symptome im Verlauf, bei primär bulbärer Verlaufsform auch initial, dar. Bedingt durch die progrediente Dysphagie ist eine Malnutrition mit konsekutivem Gewichtsverlust nicht ungewöhnlich (Chiò et al. 2004). Es ist bekannt, dass 56 % der Patienten mit einem bulbärem Beginn und 44 % der Individuen mit spinaler Erstmanifestation eine Malnutrition aufweisen (Desport et al. 1999). Ein primär bulbärer Beginn stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine schlechtere Prognose als ein primär spinaler Beginn dar. Auch ein primär respiratorischer Beginn verschlechtert statistisch die Prognose, der Krankheitsverlauf kann in diesem Fall jedoch durch den Einsatz einer nicht-invasiven Beatmung günstig beeinflusst werden (Chiò et al. 2009).

1.1.3 Diagnostische Kriterien

Im Wesentlichen wird die Diagnose einer ALS nach Ausschluss symptomatischer Ursachen, die eine Schädigung des ersten und des zweiten Motoneurons ausreichend erklären, gestellt. Die Einteilung erfolgt nach den revidierten El Escorial Kriterien (World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases, 1998) in eine mögliche, eine wahrscheinliche, eine wahrscheinliche laborgestützte und eine definitive ALS.

Zur Bestätigung der klinischen Diagnose werden die Nadel-Elektromyographie zum Nachweis von akut und chronisch neurogenen Veränderungen und die Messung der zentral motorischen Bahnen zum Nachweis einer Beteiligung des ersten Motoneurons durch die transkortikale Magnetstimulation herangezogen. Bei Verdacht auf eine familiäre Form mit autosomal-dominantem Erbgang ist eine genetische Untersuchung hinsichtlich der SOD1-Mutationen möglich (Rocha et al. 2005).

1.1.4 Therapeutische Ansätze und prognostische Faktoren

Aktuell steht eine definitive kausale Therapie der ALS nicht zur Verfügung, der einzige bedingt erfolgreiche Therapieansatz ist der Einsatz des Glutamatantagonisten Riluzol (Rilutek®), der in Placebo-kontrollierten Studien die Überlebenszeit verlängerte (Bensimon et al, 1994; Lancomblez et al. 1996; Leigh et al. 2003; Miller et al. 2001) und die Phase relativ geringer Behinderung ausdehnt (Riviere et al. 1998). Hauptschwerpunkt der Therapie stellen medikamentöse und nichtmedikamentöse symptomatische Ansätze dar. Insbesondere stehen Kommunikationshilfen bei Dysarthrie, die Anlage einer perkutanen Ernährungssonde (perkutane enterale Gastrostomie, PEG) bei Dysphagie und Ernährungsdefiziten sowie die nicht-invasive intermittierende Maskenbeatmung bei respiratorischer Insuffizienz zur Verfügung. Ferner gibt es Möglichkeiten zur positiven Beeinflussung der Affektinkontinenz, der Depression und des Speichelflusses (Pseudohypersalivation). Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie sind weitere wesentliche Methoden in der symptomatischen Therapie der Motoneuronerkrankungen.

Prognostisch stellt die ALS eine progrediente nicht heilbare Erkrankung dar, die Mortalität innerhalb von drei Jahren beträgt 50 %, innerhalb von sechs Jahren 90 %. In epidemiologischen Studien sind Faktoren identifiziert worden, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Dazu gehören später Beginn der Erkrankung (>60 Jahre), bulbärer Beginn mit der Beteiligung der Hirnnervenkerne VII (N.facialis), IX (N.glossopharyngeus) und XII (N.hypoglossus), weibliches Geschlecht und ein kurzes Intervall zwischen Erstsymptomen und Diagnosestellung (Rocha et al. 2005). Im Vergleich zu der „klassischen“ ALS wurde für die Motoneuronerkrankungen, bei denen keine kombinierte Affektion des ersten und zweiten Motoneurons vorliegt und die somit nicht den Kriterien der ALS entsprechen (z.B. Erkrankungen mit isolierter Beteiligung des zweiten Motoneurons) eine

bessere Prognose gezeigt (Chiò et al. 2009). Als ein weiterer prognostischer Faktor ist die Vitalkapazität (VC) anzusehen (Chiò et al. 2009; Desport et al. 1999). Eine Reduktion der VC auf unter 60 % multipliziert das Risiko der Mortalität um den Faktor 22, bei Vorliegen einer Mangelernährung multipliziert sich das Risiko um den Faktor 7,4 (Desport et al. 1999). Eine frühzeitige Anlage einer Ernährungssonde (PEG) wird propagiert, insbesondere wenn es wiederholt zu Aspiration kommt, ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % zu verzeichnen ist oder eine schwere bulbäre Symptomatik vorliegt, um in frühen Krankheitsstadien eine adäquate Nährstoff- und Kalorienzufuhr zu gewährleisten und eine Nahrungsaspiration bei Dysphagie zu vermeiden (Mazzini et al. 1995). Der Zeitpunkt der Anlage sollte so gewählt werden, dass die VC >50 % liegt, da das Risiko perioperativer Komplikationen hinsichtlich der Atemfunktion <50 % deutlich höher und somit prognostisch bedeutsam ist (Silani et al. 1998).

1.2 Malnutrition

1.2.1 Definition, Körperkompartimentmodell und Messmethoden

Malnutrition ist definiert als der Ernährungszustand eines Individuums, der durch einen Mangel an Ernährungsbestandteilen bzw. durch ein Ungleichgewicht zwischen Bedarf des Organismus und Nahrungszufuhr bedingt ist und dem vielfältige Ursachen wie zum Beispiel eine unausgewogene Diät, Fasten, Störungen beim Schluckakt, Schwierigkeiten der Absorption der Nahrungsbestandteile oder andere medizinische Ursachen zugrunde liegen (Pirlich et al. 2003). Die Malnutrition entwickelt sich in mehreren Stadien, bevor klinische Symptome sichtbar werden. Initial können zum Beispiel eine Reduktion der fettfreien Körperbestandteile (Muskulatur, Organe, Skelettsystem und Zentralnervensystem) oder ein Mangel an Vitaminen auftreten, ohne dass eine Verminderung des Body Mass Index (BMI) festzustellen ist (Cunha et al. 2001; Pirlich et al. 2003). Im Verlauf resultieren Veränderungen des Intermediärstoffwechsels und der Zellstruktur. Der Ernährungsmangel kann sich in Form einer Gewichtsabnahme und anderer klinischer Symptome manifestieren und so eine erhöhte Mortalität bedingen (Pencharz u. Azcue 1996).

Für die Bestimmung der Körperzusammensetzung und Erfassung des Ernährungszustandes stehen verschiedene Messmethoden zur Verfügung. Grundlage dieser Messmethoden ist die modellhafte Einteilung des menschlichen Körpers in

so genannte Kompartimente, die die unterschiedlichen Gewebe- und Zellarten widerspiegeln (Dörhöfer u. Pirlich, 2003). Die Unterteilung erfolgt in Fettmasse (FM), extrazelluläre Masse (ECM, engl. extra cellular mass), extrazelluläres Wasser (ECW, engl. extra cellular water), Körperzellmasse (BCM, engl. body cell mass) und intrazelluläres Wasser (ICW, engl. intra cellular water). Die ECM besteht aus Kollagen, Elastin, Haut, Sehnen, Faszien und Knochen, das ECW beinhaltet Plasma, interstitielles und transzelluläres Wasser, womit Flüssigkeiten in Körperhöhlen bezeichnet werden. Zu der BCM wird die Summe aller aktiv am Stoffwechsel beteiligten Zellen wie der Skelettmuskulatur, des Herzmuskels, der glatten Muskulatur, der inneren Organe, des Gastrointestinaltraktes, des Blutes, der Drüsen und des Nervensystems gerechnet.

Das einfachste Modell stellt das Ein-Kompartiment-Modell dar, welches das Körpergewicht widerspiegelt. Die Messungen des BMI und des Gewichtes lassen keine Rückschlüsse auf die Körperkompartimente mit entsprechender Verteilung der jeweiligen Bestandteile zu. Der BMI ist ein etablierter Index, welcher aus Körpergröße und –gewicht berechnet wird (Brodie 1988). Bei dem Zwei-Kompartiment-Modell erfolgt die Unterteilung in Fett- und Magermasse (fettfreie Masse (FFM), engl. lean body mass (LBM)). Die FFM stellt die Masse des Körpers dar, die sich überwiegend aus Muskulatur, Organen, Skelettsystem und ZNS zusammensetzt. Es wird davon ausgegangen, dass die FFM einen Wassergehalt von ca. 73 % des Gesamtkörperwassers (TBW, engl. total body water) beinhaltet. Die Magermasse kann in BCM und ECM unterteilt werden.

Diese Parameter können durch anthropometrische Methoden wie die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), die Infrarot-Interaktanz und die nicht-phasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (siehe unten) bestimmt werden. Bei der Anthropometrie wird die Hautfaltendicke an definierten Körperstellen bestimmt, um Rückschlüsse auf das Körperfett zu ziehen. Eine weitere Referenzmethode ist die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), bei der ein spezielles Röntgengerät mit sehr niedriger Strahlendosis, welches mit zwei Photonenstrahlern unterschiedlicher Energiestufen ausgestattet ist, eingesetzt wird. Dadurch lassen sich Knochenmasse, FM und FFM bestimmen. Dieses Verfahren stellt sich als nicht kostengünstig und unflexibel dar (Mattsson u. Thomas 2006). Bei der Infrarot-Interaktanz wird ungefährliches Infrarot-Licht genutzt, um mit einer

Nah-Infrarot-Sonde auf dem Musculus biceps brachii den prozentualen Gesamt-Körperfettanteil zu messen (Kalantar-Zadeh 2006).
Eine weitere Unterteilung erfolgt bei dem Drei-Kompartiment-Modell in FM, ECM und BCM, die mittels phasensensitiver BIA, Dilutionsmethoden und durch Bestimmung des Gesamtkörperkaliums durch ein radioaktives Isotop erfasst werden können. Da sich ca. 98 % des gesamten Körperkaliums in den Zellen befindet, kann durch die Messung des Isotops, welches sich überall dort anreichert, wo Kalium vorkommt, auf die BCM geschlossen werden. Die Dilutionsmethode (Verdünnungstechnik) dient zur Bestimmung des TBW. Als nicht-radioaktiver Tracer wird deuteriertes Wasser eingesetzt, welches entweder oral oder parenteral verabreicht wird. Die Konzentration des Tracers kann mittels Gaschromatographie in Urin und Blut ermittelt werden, so dass Rückschlüsse auf das TBW möglich sind (van den Ham 1999).
Eine Erweiterung des Drei-Kompartiment-Modells zur genauen Bestimmung der Körperzusammensetzung stellt die Unterteilung in FM, ECM, ECW, BCM und ICW dar, die zusätzlich zu den oben genannten Methoden durch die In-Vivo-Neutronen-Aktivierungsanalyse (IVNAA) gemessen werden. Bei der IVNAA wird ein Neutronenstrahl auf den Körper gerichtet, wodurch eine Emission von Gammastrahlen mit charakteristischem Spektrum induziert wird und so einzelne Elemente wie Calcium und Kalium ermittelt werden können. Dadurch lassen sich die entsprechenden Kompartimente ableiten. Diese Methode stellt die teuerste dar, jedoch sind die differenziertesten Aussagen über die Kompartimente möglich (Dörhöfer u. Pirlich, 2003). Die BIA, auf die im Weiteren besonders eingegangen wird, ist als eine bereits etablierte alternative Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung anzusehen.

1.2.2 Ernährungssituation bei der ALS

Ein fortschreitender Muskelschwund und eine Muskelschwäche sowie die Entwicklung einer schweren Schluckstörung führen zu Gewichtsverlust und Malnutrition, sofern keine ergänzende Zufuhr von Kalorien und notwendigen Nahrungsbestandteilen erfolgt (Silani et al. 1998). Ein weiterer für die Nahrungsaufnahme limitierender Faktor ist die Aspirationsgefahr, durch die es aus Angst vor Verschlucken zu einer Reduktion oder einer Vermeidung der Nahrungsaufnahme kommen kann. Weiterhin kann die Dauer der Mahlzeiten bei bestehender Dysphagie so verlän-

gert sein, dass auch konsekutiv die Nahrungsaufnahme vermindert ist. Die Untersuchung des Ernährungszustandes und der entsprechenden Parameter bei ALS-Patienten ist für die Feststellung der Lebensqualität, des optimalen Zeitpunktes für interventionelle Verfahren (PEG-Sonde) und für eine mögliche Einschätzung der Prognose bedeutsam.

Die Evaluation der Malnutrition bei ALS-Patienten basiert auf empirischen Erfahrungswerten, Einzelfallbeschreibungen und einzelnen oben genannten Untersuchungen. Zusätzlich sind die ernährungsabhängigen Blutparameter (z.B. Hämoglobin, Transferrin, Albumin und Schilddrüsenhormonen), weitere Blutwerte (Blutbild, C-reaktives-Protein als Entzündungsparameter) und teilweise VC, Nikotinabusus, Lebensalter, Geschlecht und andere klinische Symptome erfasst worden, um den Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und klinischem Bild zu untersuchen (Desport et al. 1999, 2001).

In einer Untersuchung mit 62 ALS-Patienten wurden bislang durch BIA, indirekte Kalorimetrie und Abschätzung des BMI eine Reduktion der FFM, des Gewichts und des BMI bei ALS-Patienten festgehalten. Es zeigte sich teilweise ein erhöhter Grundumsatz, der auf einen Hypermetabolismus der Patienten schließen ließ (Desport et al. 2001). Die Ursache dafür ist bislang noch unbekannt. Diese Beobachtungen sind auch an einem Tiermodell mit transgenen ALS-Mäusen gemacht worden, die Cu/Zn SOD Mutationen tragen. Bei diesen Tieren hat sich bereits in der asymptomatischen Phase der Erkrankung ein Ungleichgewicht im Energiestoffwechsel gezeigt, welches durch eine Reduktion der FM, einen gesteigerten Energieaufwand und einen Hypermetabolismus der Skelettmuskulatur entsteht (Dupuis et al. 2004). Aus eigenen Erfahrungen berichtet ein bestimmter Prozentsatz (geschätzt 10 – 15 %) der ALS-Patienten über einen Monate bis Wochen vor Auftreten der ersten klinischen Symptome einsetzenden nicht gewollten Gewichtsverlust. Dieser scheint einen zusätzlichen schädigenden Faktor bei der Entstehung der ALS darzustellen. Die These wird durch das Vorliegen eines Hypermetabolismus, der im Vergleich zu einer gesunden Bevölkerungsgruppe bei den ALS-Erkrankten um 10 % höher ist, gestützt (Desport et al. 2001). Weiterhin konnte in dieser Studie eine Korrelation zu diversen klinischen Faktoren wie Lebensalter, Geschlecht, FFM, Kraftgrade der Muskeln, Körpergewicht, klinischen Skalen zur Beurteilung der Funktionsausfälle und dem Anstieg neutrophiler Granulozyten im Blut festgestellt werden. Andererseits ließen die Reduktion der respiratorischen

Funktion, Nikotinabusus, Hyperthyreoidismus, die Intensität der Faszikulationen und das Vorliegen von Infektionen keinen Rückschluss auf den Hypermetabolismus zu. Faktoren, die eine Rolle bei der mitochondrialen Energieproduktion spielen, oder die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems sind möglicherweise an der Entstehung des Hypermetabolismus beteiligt (Desport et al. 2001).

1.3 Bioelektrische Impedanzanalyse

1.3.1 Definition und Entwicklung

Die BIA ist eine etablierte Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Das grundlegende Konzept dieser Methode besteht darin, dass der menschliche Körper modellhaft als System elektrischer Leiter betrachtet wird, in dem die unterschiedlichen Gewebe- und Zellarten die Leiterbahnen mit verschiedenen Widerständen (Impedanzen) darstellen. Somit lassen sich durch die Messergebnisse Rückschlüsse auf den Ernährungszustand eines Individuums ziehen, und die BIA kann als Verlaufskontrolle bei Mangelernährung und bei dem Versuch, einen kontrollierten Ernährungsaufbau durchzuführen, eingesetzt werden (Pancharz und Azcue, 1996). Die BIA ist eine nicht-invasive Methode, die mit geringem Kosten- und Zeitaufwand einfach auch am Bett des Patienten durchgeführt werden kann (Desport et al. 2003; Wirth et al. 2005).

Die Anfänge BIA sind auf den italienischen Physiker Galvani 1786 zurück zu verfolgen, der den Einfluss des elektrischen Stroms auf Gewebestrukturen des Frosches untersuchte (Galvani, Abhandlung über die Kräfte der Electricität bei der Muskelbewegung, 1996, 2. Aufl.; Dörhöfer u. Pirlich, 2003). Seit 1960 befasste man sich fundierter mit diesen Untersuchungen. Der französische Arzt Thomasset postulierte, dass der elektrische Widerstand den Flüssigkeitsgehalt des menschlichen Körpers widerspiegelt. 1962 wurde durch ihn und seine Kollegen einer der ersten Impedanzanalysatoren für die Messung an biologischen Geweben entwickelt. Der Nachweis, dass Widerstände (Impedanzen) Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung zulassen, wurde dann durch den amerikanischen Forscher Nyboer um 1970 erbracht, wodurch der Grundstein für die heute angewendete Methode der BIA gelegt wurde. Die Bezeichnung der BIA existiert in der Form jedoch erst seit den 80er Jahren (Dörhöfer u. Pirlich, 2003).

1.3.2. Bisherige Anwendungsgebiete

Als Anwendungsgebiete der BIA sind die Diagnostik und Charakterisierung von Mangelernährung und Hydratationsstörungen, Verlaufskontrollen im Rahmen einer Ernährungstherapie oder einer Therapie mit Wachstumshormonen sowie bei Gewichtsreduktionsprogrammen zu nennen. Die BIA stellt ein geeignetes Verfahren dar, um Mangelernährungszustände trotz Störgrößen wie Wassereinlagerung zu erfassen, was durch die klassischen anthropometrischen Größen wie Körpergewicht oder BMI nicht geleistet werden kann (Pirlich et al. 2000).

In der Gastroenterologie ist die BIA-Methode von prognostischer Relevanz bei Patienten nach Lebertransplantation. Es konnte belegt werden, dass Patienten mit einer BCM <35 % des Körpergewichtes eine schlechtere Langzeitprognose haben als Patienten mit einer BCM >35 % nach Transplantation (Selberg et al. 1997). Ein weiteres Anwendungsgebiet stellen chronisch entzündliche Darmerkrankungen dar. Da es im Rahmen dieser Erkrankungen zu einer Protein-Energie-Mangelernährung kommen kann, stellt die BIA eine geeignete Methode zur Diagnostik einer beginnenden Mangelernährung und zur Verlaufskontrolle dar (Boot et al. 1998).

Ebenfalls in frühen Stadien der Erkrankung findet die BIA Anwendung bei Patienten mit einer HIV-Infektion, bei der es zu einem Verlust der BCM kommt. Es wird vermutet, dass das Ausmaß der Mangelernährung prognostisch bedeutsamer für Morbidität und Mortalität ist als immunologische Kenngrößen der Erkrankung (Ockenga et al. 1996; Ott et al. 1995). In einer weiteren Arbeit wurden TBW, ICW, ECW und FM bestimmt. Die Auswertung der Daten hat einen Anstieg der BCM während der Therapie gezeigt. Dieses Ergebnis lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine angepasste antiretrovirale Therapie mit einem Anstieg der BCM korreliert (Schwenk et al. 1999). In einer weiteren Studie wurde die Wertigkeit von 12 verschiedenen Parametern hinsichtlich der prognostischen Aussagefähigkeit untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ein durch die BIA bestimmter niedriger Phasenwinkel (PA) der beste einzelne prädiktive Wert für das Langzeitüberleben in frühen Stadien der Erkrankung ist (Ott et al. 1995). Es wurde bislang jedoch nicht systematisch untersucht, ob der PA auch ein geeigneter Verlaufsparameter im Rahmen der antiretroviralen Therapie oder der Ernährungstherapie ist.

Ein weiteres Einsatzgebiet der BIA könnten Erkrankungen aus dem endokrinologischen Formenkreis sein, obwohl bisher keine systematischen Untersuchungen vorliegen. Als Beispiel lässt sich das Cushing-Syndrom anführen, in dessen Rahmen es zu einer so genannten Stammfettsucht und einer Muskelatrophie kommt. Besonders in Frühstadien ist die Abgrenzung zu einer alimentären Adipositas in einigen Fällen nicht eindeutig, so dass die BIA möglicherweise eine geeignete Methode zur Differentialdiagnose darstellt (Dörhöfer u. Pirlich, 2003). Im Rahmen einer Therapie mit Wachstumshormonen bei Patienten mit Hormonmangel wurde die Methode bereits in einigen Therapiestudien analysiert und mit anderen Methoden verglichen (Bengtsson et al. 1993; Beshyah et al. 1995; Janssen et al. 1997; Orme et al. 1992). Es haben sich teilweise leicht differente Ergebnisse der BIA-Parameter im Vergleich mit Referenzmethoden gezeigt. Eine Kombination aus mehreren Methoden (z.B. DEXA) erscheint sinnvoll, da die BIA insbesondere unter Hormontherapie zum Beispiel zu hohe Werte der FFM berechnet. Dies resultiert aus der therapiebedingten Natriumretention mit konsekutiver Erhöhung des ECW (Beshyah et al. 1995). Um den Therapieerfolg, eine Zunahme der FFM zu beurteilen, gilt die BIA jedoch überwiegend als geeignet (Beshyah et al. 1995; Orme et al. 1992). Dieses konnte in den beiden Studien, in denen jeweils die DEXA als Referenzmethode eingesetzt wurde, gezeigt werden.

Als Therapiekontrolle wird die BIA auch bei Adipositas im Rahmen von Gewichtsreduktionsprogrammen eingesetzt, die eine Verringerung der FM und eine Erhaltung der FFM erzielen sollen. Insgesamt zeigt sich, dass diese Methode bei adipösen Menschen eine geringere Validität hat als bei normalgewichtigen und mangelernährten Patienten (Deurenberg et al. 1996). Bei deutlicher Zunahme des Stammfettes kann es zu einer Unterschätzung des Ganzkörperfettes und zu einer Überschätzung der FFM kommen, da der Rumpf bei der Messung nur einen geringen Anteil an der Ganzkörperimpedanz ausmacht und dadurch kaum erfasst wird (Carella et al. 1997; Heath et al. 1998; Organ et al. 1994).

Neben der Anwendung der BIA in der Erwachsenenmedizin gewinnt sie zunehmend Akzeptanz in der Kinder- und Jugendmedizin und dient der Feststellung des Hydratationsstatus von unreifen Neugeborenen, der Beurteilung unterschiedlicher Ernährungstherapien bei Kindern und der Bestimmung der FFM im Rahmen einer Therapie mit Wachstumshormonen bei minderwüchsigen Kindern (Gregory et al. 1993; Janssen et al. 1997; Mayfield et al. 1991; Pencharz et al. 1997). Bei Kindern

muss berücksichtigt werden, dass der Hydratationsgehalt der FFM altersabhängig ist (bei Neugeborenen 80 %, bei 10-jährigen 75 %) und dieser sich langsam in der Pubertät dem Hydratationsgehalt gesunder Erwachsener annähert. Bei Erwachsenen wird eine konstante Hydratation von 73,2 % angenommen, die in den BIA-Messgeräten in die Berechnung der FFM aus dem TBW einfließt (Fomon et al. 1982).

Darüber hinaus wird mittels BIA bei Dialysepatienten einerseits der Hydratationsstatus festgestellt, und andererseits unterstützt die Methode die Diagnose und Charakterisierung eines Proteinmangels. Neue Ansätze, die es zum Beispiel ermöglichen, das ECW durch segmentale Messungen im Bereich des Unterschenkels zu bestimmen, stellen interessante Alternativen zur Einschätzung des Trockengewichtes dar (Kouw et al. 1993). Eine andere Arbeitsgruppe ist dazu übergegangen, Reaktanz und Resistanz als Vektoren unabhängig von abgeleiteten Größen darzustellen, wodurch der Optimumbereich des Hydratationszustandes leicht ersichtlich ist (Piccoli et al. 1996). In einer Langzeitstudie an Dialysepatienten konnte eine gute Übereinstimmung zwischen BIA und Anthropometrie für die FFM gezeigt werden (Dumler et al. 1992).

Prognostisch relevant ist die Bestimmung der FFM oder der BCM auch bei einer fortschreitenden Kachexie im Rahmen von Tumorerkrankungen. Unter methodischen Gesichtspunkten liegen insgesamt wenige Daten bei Tumorpatienten vor, insbesondere existieren auch keine Studien mit unterschiedlichen Tumorgruppen im Vergleich. Die Validität der Methode wird jedoch ähnlich eingeschätzt wie bei anderen Erkrankungen, die mit einem hohen Risiko für eine Mangelernährung einhergehen (Dörhöfer u. Pirlich, 2003).

1.3.3 Physikalische Grundlagen, Prinzip der BIA und Messparameter

Die BIA nutzt die elektrischen Eigenschaften des Körpers. Zur Messung wird über Oberflächenelektroden ein sinusförmiger Wechselstrom an definierten Stellen des Körpers angelegt, dem von verschiedenen Geweben unterschiedlicher Widerstand (Impedanz) entgegengesetzt wird, wobei Skelett und Fettmasse eine geringe, Muskelgewebe und Extrazellulärräume eine gute Leitfähigkeit aufweisen. Modellhaft wird der Körper als System elektrischer Leiter, die seriell und parallel verknüpft sind, betrachtet.

Die Impedanz setzt sich aus der Resistance und der Reactance zusammen. Die nicht zellulär gebundene Körperflüssigkeit verhält sich wie ein elektrischer Leiter, der dem Strom einen einfachen ohmschen Widerstand entgegensetzt, der als Resistance (R) bezeichnet wird. R ist umgekehrt proportional zum TBW. Die Reactance (Xc) ist der kapazitive Widerstand, der durch die Kondensatoreigenschaften der Körperzellen entsteht. Somit ist Xc ein Maß für die BCM.

Basierend auf dem Nyboer Modell wurden in klinischen Studien Formeln zur Bestimmung des TBW entwickelt (Lukaski et al. 1985; Segal et al. 1988). Durch die Kenntnis der Impedanz und personenbezogenen Größen kann nach der modifizierten Formel (Kushner et al. 1986) das TBW bestimmt werden. Als Voraussetzung dient die Vorstellung, dass der Körper mit einem Zylinder verglichen werden kann, wobei er messtechnisch aus fünf Zylindern besteht (Arme, Beine und Rumpf), die in Serie geschaltet sind. Der Anteil Xc ist für diese Berechnung zu vernachlässigen. Zu der mathematischen Berechnung kann die Formel von Kushner et al. herangezogen werden. Der elektrische Widerstand ist abhängig von der Länge und dem Querschnitt des Zylinders, das Volumen wird aus Länge mal Querschnitt berechnet. Auf den Menschen übertragen lautet die endgültige Formel, dass der Wassergehalt aus dem Quotienten der Körperlänge zum Quadrat und der Impedanz berechnet wird.

Aus den Komponenten der Impedanz, R und Xc kann zudem auch nach validierten Formeln zwischen intrazellulären und extrazellulären Kompartimenten des Körpers unterschieden werden. Zur Bestimmung der beiden Parameter (R und Xc) und zur Verbesserung der Genauigkeit der Messergebnisse wird der PA einbezogen. Die Messung beruht darauf, dass in einem Wechselstromkreis ein Kondensator, dessen Eigenschaften eine Körperzelle hat, bei jedem Anwachsen der Spannung geladen und bei jedem Abfall der Spannung entladen wird. Der kapazitive Widerstand des Kondensators führt zu einer so genannten Phasenverschiebung zwischen Strom und Spannung, wobei das Strommaximum dem Spannungsmaximum vorauseilt. Da der Wechselstrom einen sinusförmigen Verlauf hat, wird diese Phasenverschiebung in Grad (°) gemessen und als PA bezeichnet. Eine gesunde Zelle mit einem stabilen Membranpotential weist einen hohen PA auf, während Zellen in einem schlechten Ernährungszustand einen niedrigen Wert haben. Bei einer Frequenz von 50 kHz (Kilo Hertz) ist der PA am aussagekräftigsten. Eine

Zellmembran hätte isoliert einen Winkel von 90°, während reines Elektrolytwasser einen Wert von 0° erhalten würde. Der PA verhält sich proportional zu Xc und ist somit ein Maß für die BCM. Ein niedriger PA kann einerseits durch Muskelabbau oder andererseits auch durch eine zunehmende ECW bedingt sein.
Da Fettzellen kaum stoffwechselaktiv sind, sondern hauptsächlich als Speicherzellen dienen, werden diese bei der phasensensitiven Messung nicht erfasst. Da der Widerstand eines biologischen Leiters auch von der verwendeten Frequenz abhängig ist, lassen sich durch unterschiedliche Frequenzen einzelne Kompartimente gezielt untersuchen. Bei der so genannten Multifrequenzanalyse werden niedrige Frequenzen von 1 bis 5 kHz angewendet, um selektiv das extrazelluläre Wasser berechnen zu können. Niedrige Frequenzen sind kaum in der Lage, eine Zellmembran zu überwinden, wodurch sie sich überwiegend in dem Extrazellulärraum ausbreiten. Mit steigenden Frequenzen nehmen der PA und damit der kapazitive Widerstand (Xc) bis zu einem Maximum von 50 kHz zu, bei steigender Frequenz kommt es zu einer Abnahme der Reactance. Es findet bei einer Frequenz von 100 kHz keine Ablenkung des Stromes an der Zellmembran statt, so dass hauptsächlich das TBW erfasst wird (Dörhöfer u. Pirlich, 2003).

1.3.4. Ergebnisparameter und errechnete Größen

Aus den bereits erwähnten gemessenen Parametern Impedanz, PA, R sowie Xc und den vorausgesetzten Werten, Alter, Größe und Gewicht, lassen sich folgende Parameter berechnen: TBW, FFM, BCM, ECM, ECW, ICW und FM.
Die Errechnung und Bedeutung des TBW wurde bereits oben ausgeführt. Als Magermasse wird die fettfreie Masse des Körpers bezeichnet, die sich aus der Muskulatur, den Organen, dem Skelettsystem und dem Zentralnervensystem (ZNS) zusammensetzt. Für die Auswertung der FFM ist die Einhaltung einer konstanten Körperhydratation nach dem Nyboer Modell, nach dem die LBM einen Wassergehalt von 73,2 % enthält, so dass sie sich aus dem Quotienten von TBW und 73,2 % errechnen lässt. Bei Abweichungen des Hydratationsgrades, z.B. bei Patienten mit ausgeprägten Ödemen, werden falsche Werte der Folgeparameter FFM, BCM und ECM berechnet. In diesen Fällen können die Messergebnisse der R, Xc und des PA zur Beurteilung heran gezogen werden. Die FFM setzt sich aus der BCM und der ECM zusammen. Die BCM beinhaltet im Wesentlichen die Zellen der Muskulatur und der inneren Organe und wird als Summe aller stoffwechselaktiven

Zellen definiert. Zu diesen gehören die Zellen der Skelettmuskulatur, der Herzmuskulatur, der glatten Muskulatur, der inneren Organe, des Gastrointestinaltraktes, des Blutes, der Drüsen und des Nervensystems. Das Verhältnis der Skelettmuskulatur zu der Nicht-Muskel-BCM schwankt beim Gesunden zwischen 3,5:1 und 4:1 (Müller et al. 1999). Die BCM ist die zentrale Größe zur Beurteilung des Ernährungszustandes. Da die genannten Zellen sämtliche Stoffwechselvorgänge des Körpers ausführen, stellt die BCM auch ein Maß für den Energieverbrauch dar, woraus folglich der Kalorienbedarf abzuleiten ist. Konstitutionstyp, Lebensalter und Trainingszustand beeinflussen den individuellen Wert der BCM. Erwachsene mit einem normalen Ernährungszustand erreichen für die BCM Werte von über 50 %. Bei Leistungssportlern kann diese bis zu 60 % betragen, während eine Reduktion der BCM auf 40 bis 45 % bei Inaktivität in hohem Lebensalter zu finden ist. Die Erhaltung der BCM ist wesentliche Aufgabe der Ernährungstherapien. Um einen reellen Verlust der Zellmasse zu erkennen, sollten die BIA-Parameter PA, der abnimmt, und Xc, die ebenfalls sinkt, analysiert werden. Dadurch kann ein vorübergehender Verlust von ICW als Ursache für die Reduktion der BCM in der Messung von dem echten Verlust an BCM unterschieden werden.

Die ECM setzt sich aus den bindegewebigen Strukturen (Kollagen, Elastin, Haut, Sehnen, Faszien und Knochen) und einem flüssigen Anteil (ECW), bestehend aus Plasma, interstitiellem und transzellulärem Wasser zusammen. Bei gesunden Individuen ist der ECM/BCM-Index prinzipiell kleiner eins und kann zur Beurteilung des Ernährungszustandes ebenfalls herangezogen werden. Für einen ansteigenden Index gibt es drei Hauptgründe: Erstens kann die BCM durch eine katabole Stoffwechsellage erniedrigt sein, was zu einer kompensatorischen Wassereinlagerung in den Extrazellulärraum führt, um das TBW stabil zu halten. Zweitens bedingen ein chronischer Hyperinsulinismus und die Veränderungen im Rahmen des so genannten metabolischen Syndroms eine Natrium- und Wasserretention überwiegend in den Extrazellulärraum. Drittens können Wassereinlagerungen anderer Genese (z.B. Lymphödeme, Herzinsuffizienz, eingeschränkte Nierenfunktion, Liegeödeme u.s.w.) zu einer Vergrößerung des ECM-/BCM-Index führen. Eine weitere errechnete Größe stellt die FM dar, die aus der Differenz von Körpergewicht und FFM bestimmt werden kann.

Zusammenfassend lässt sich eine katabole Stoffwechsellage anhand der errechneten Größen an einer Reduktion der BCM, des ICW und einer Vergrößerung des Extrazellulärraumes erkennen (Dörhöfer u. Pirlich, 2003).

1.3.5 Anwendung bei der ALS

Wie bereits erwähnt stellt die Malnutrition einen wichtigen und messbaren prognostischen Faktor bezüglich der mittleren Überlebenszeit dar (Rocha et al. 2005; Desport et al. 2003). In einer von Desport und Mitarbeitern publizierten Studie an Patienten mit einer definitiven ALS wurden verschiedene Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung miteinander verglichen, um eine Aussage über die Validität der einzelnen Bestimmungen zu erhalten. Es wurden die in der Evaluation der Ernährungssituation bei gesunden Individuen und anderen Erkrankungen etablierten und bereits oben beschriebenen Methoden der Anthropometrie, der DEXA und der BIA verglichen. Als Referenzwert wurde die FFM des Körpers heran gezogen, die von der Arbeitsgruppe aus der Bestimmung der Hautdicke, der DEXA und der BIA abgeleitet wurde (Desport et al. 2003). Die Messungen des Gewichtes, des BMI und des Armumfanges sind aus verschiedenen Gründen bei ALS-Patienten kritisch zu diskutieren. Einerseits werden die Ergebnisse von der Fettverteilung des Körpers beeinflusst, andererseits kann eine asymmetrische Ausprägung der Krankheitssymptome (z.B. Atrophien) vorliegen und weiterhin sind sie vom Untersucher abhängig (Desport et al. 2003).

Im Vergleich hat sich die BIA als eine einfache bei der ALS anwendbare Methode herausgestellt, die sowohl für Einzelanalysen als auch für longitudinale Untersuchungen geeignet ist. In einer anderen Studie wurde insbesondere der Ernährungsstatus bei ALS-Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien bis zum Todeszeitpunkt mittels Bestimmung der Muskelkraft, Analyse der Zusammensetzung des Körpers durch BIA, der Messung des Energieaufwandes, der Nitrogenbalanz und der Kalorienzufuhr ermittelt. Im Krankheitsverlauf finden sich eine kontinuierliche Abnahme der FM, der FFM, der Muskelkraft sowie ein Anstieg des Energiestoffwechsels zur Mobilisierung von Reserven. Aus diesen Erkenntnissen wurde die These abgeleitet, dass die Patienten eine relativ zu geringe Energiezufuhr erhalten (Kasarskis et al. 1996).

Die wenigen bisherigen Studien haben sich einerseits mit dem Vergleich der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung des Ernährungszustandes befasst,

andererseits konnten aus den untersuchten Parametern Rückschlüsse auf eine Mangelernährung gezogen und teilweise therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden. Jedoch gibt es insgesamt eine geringe Datenlage, insbesondere fehlten zu Beginn der Datenerhebung validierte Erkenntnisse zu möglichen prognostischen Parametern der BIA, die bei anderen Erkrankungen bereits identifiziert werden konnten.

1.4 Fragestellung

Aus den Ausführungen ist die große Bedeutung der Detektion einer Malnutrition bei Patienten mit einer ALS abzuleiten. Aus bisherigen Untersuchungen gehen eine kontinuierliche Abnahme der FM, der FFM, der Muskelkraft sowie ein Anstieg des Energiestoffwechsels zur Mobilisierung von Reserven im Krankheitsverlauf hervor. Aus diesen Erkenntnissen wurde die These abgeleitet, dass ALS-Patienten eine relativ zu geringe Energiezufuhr erhalten, was insbesondere in therapeutische Konsequenzen einmünden sollte. Darüber hinaus können möglicherweise nach Kenntnis des Ernährungszustandes mittels der BIA-Parameter Aussagen über den Krankheitsverlauf und die Prognose erfolgen. In diesem Zusammenhang ist bedeutsam, dass bei der ALS im Tiermodell bereits in der asymptomatischen Phase der Erkrankung ein Ungleichgewicht im Energiestoffwechsel gefunden wurde. Daraus ergibt sich die Frage, ob in frühen Krankheitsstadien BIA-Parameter als prognostische Faktoren dienen können.

Die Methode der BIA ist bei anderen Krankheitsbildern gut etabliert, und es sind aussagekräftige Verlaufsparameter und Prognosefaktoren identifiziert worden. Sie stellt eine einfach durchzuführende Methode dar, um über die Bestimmung des Körpergewichts und die Ermittlung des BMI hinausgehend den Ernährungszustand eines Individuums zu erfassen.

Bei der ALS gibt es bisher nur wenige Daten zu der Wertigkeit der BIA hinsichtlich Verlauf und Prognose. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand einer prospektiven Analyse an Patienten mit ALS die Anwendbarkeit und die Aussagekraft der BIA zu untersuchen. Eine weitere Fragestellung war es festzustellen, ob sich die Methode zur frühzeitigen Detektion einer Mangelernährung und zur Erkennung einer Korrelation zwischen BIA-Parametern und Krankheitsprogression eignet. Daraus leitet sich die zentrale Frage ab, ob einzelne der mit dieser Methode erhobenen Parameter für die Abschätzung einer Prognose dienen können.

2. Material und Methoden

2.1 Beschreibungen des Patientenkollektivs

Für die Analyse der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse wurden insgesamt 54 Patienten prospektiv analysiert. Von diesen 54 Patienten sind 36 männlichen und 18 weiblichen Geschlechtes. Die Patienten wurden über die Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen der Universität Ulm rekrutiert. Als klinische Verlaufsparameter wurden die revidierte Functional Rating Scale (ALSFRS-R) zur Dokumentation des klinischen Untersuchungsbefundes und das Körpergewicht in Kilogramm (kg) erhoben. Die ALSFRS-R umfasst im Vergleich zu der ursprünglichen Form genaue Angaben zu der respiratorischen Situation, die durch Fragen zu Dyspnoe, Orthopnoe und der Notwendigkeit einer nicht invasiven Beatmung abgedeckt werden (Cedarbaum et al. 1999). Es kann ein maximaler Zahlenwert von 40 Punkten erreicht werden. Weiterhin wurden die Einleitung einer nicht-invasiven intermittierenden Maskenbeatmung und die Anlage einer Ernährungssonde (PEG) erfasst. Im Rahmen der BIA wurden die Parameter BMI, PA, BCM, ICW, ECW, ECM, ICM, FM, TBW, FFM, der Grundumsatz, Resistance (R) und Reactance (Xc) gemessen. Diese wurden bei den regelmäßigen Ambulanzbesuchen mit Abständen zwischen 4-5 Monaten oder während eines stationären Aufenthaltes erhoben. Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes (03. Juni 2004) wurde eine 1-Punkt-Messung durchgeführt. Seit April 2005 sind 4-Punkt-Messungen (siehe unten) erfolgt, so dass aus den gewonnenen Parametern der Mittelwert gebildet wurde. Als Einschlusskriterium haben wir die Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) nach den bereits oben beschriebenen revidierten El Escorial-Kriterien von 1998 definiert, sechs der eingeschlossenen Patienten weisen die Diagnose einer Motoneuronerkrankung auf, bei denen entweder nur das erste oder nur das zweite Motoneuron betroffen ist. Als Ausschlusskriterien wurden Tumorerkrankungen, Schilddrüsenüberfunktion, Erkrankungen mit ausgeprägten Proteinmangelzuständen (z.B. HIV-Infektion, chronische Lebererkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) determiniert. Die BIA-Messungen wurden in dem Zeitraum zwischen Juni 2004 und Ende Januar 2006 registriert, so dass sich der Beobachtungszeitraum insgesamt über 20 Monate erstreckt. Individuell unterscheiden sich die Beobachtungszeiträume, da einige Patienten erst im Verlauf eingeschlossen worden sind. Für die Auswertung wurden

die erhobenen Daten zu Gewicht, BMI, ALSFRS-R und BIA-Messwerten jeweils zu Beginn des Beobachtungszeitraumes, nach drei, sechs und neun Monaten analysiert. Hierfür wurden jeweils die Ergebnisse zwischen zwei und vier, fünf und sieben sowie acht und zehn Monaten zusammengefasst.
Um relevante Zusammenhänge zwischen klinischem Verlauf und Parameter der BIA aufzudecken, die einen Rückschluss auf die Prognoseabschätzung erlauben können, werteten wir Informationen über Alter zu Erkrankungsbeginn, über die klinische Erstmanifestation der Erkrankung (spinal oder bulbär), über den Krankheitsverlauf mit besonderem Augenmerk auf eine bulbäre Beteiligung, eine bestehende Dysphagie und eine eventuelle PEG-Anlage, über Gewicht und möglichen Gewichtsverlust vor Beginn der ersten Krankheitssymptome und den Wert der Kreatinkinase aus. Diesen Daten und Angaben liegen die Ambulanzbriefe, persönliche Untersuchungen einzelner Patienten, laborchemische Analysen und auswärtige Arztbriefe und Befunde zu Grunde. Die BIA-Messungen wurden an nichtnüchternen Patienten durchgeführt, wobei jeweils auf Besonderheiten wie ausgeprägte Ödeme geachtet wurde, da diese Informationen für die Auswertung der Daten bedeutsam sind (siehe *1.3.4.*).

2.2 Methoden der phasensensitiven Multifrequenz-BIA

2.2.1. Gerät und Durchführung der Messung

Zur Analyse der Körperzusammensetzung mit der BIA haben wir einen Soft Tissue Analyzer (STA)™ mit der Elektronik von Akern Bioresearch verwendet. Damit konnten durch Anlage eines Wechselstromes mit 50 Kilohertz und einer Stromstärke von 800 Mikroampere der PA, die Resistance und die Reactance gemessen werden. Eine LCD-Anzeige ermöglicht das sofortige Ablesen der BCM in Kilogramm, des Extrazellulärwassers in Prozent (%) und des Grundumsatzes in Kilokalorien (kcal). Nach Angabe der anthropometrischen Daten (s.o.) und Auswertung der gemessenen Werte ist eine Analyse der Körperzusammensetzung und der Hydratation mit Hilfe der Software (Body Comp V. 8.0) möglich. Aus den Messwerten erhielten wir in unterschiedlichen Darstellungen (z.B. Datenbericht, Kreisdiagramm zur Darstellung des Drei-Körperkompartiment-Modells, Balkendiagramme zur Verlaufsdarstellung der einzelnen Werte und BIAVECTOR® als Normogramm) (Piccoli et al. 1994; Piccoli et al. 1995) die Parameter TBW, ECW,

BCM, ECM, FFM, FM und Grundumsatz (s.o.). Der aktuelle Hydratationsgrad der FFM wurde auf der Basis eines statistischen Näherungsverfahrens bestimmt, so dass nicht mehr eine konstante Hydratation von 73,2 % angenommen wurde. Die Auswertung des BIAVECTOR® dient der graphischen Darstellung des Ernährungs- und Hydratationszustandes. Die Messwerte der Resistance und der Reactance werden dazu durch die Körpergröße in Metern dividiert und in die Normalverteilungsellipsen eingetragen. Diese beinhalten statistisch 50 %, 75 % und 95 % der gesunden mitteleuropäischen Population (Piccoli et al. 1994). Zum Vergleich des gemessenen Grundumsatzes mit dem individuellen Bedarfsgrundumsatz wurde dieser anhand der Harris-Benedikt-Formel (Harris u. Benedict 1918) für jeden Patienten errechnet.

Die Bioimpedanzanalyse nutzt wie oben beschrieben die elektrischen Eigenschaften des menschlichen Körpers. Die Messung wurde am liegenden Patienten durchgeführt, wobei die Arme und Beine leicht vom Körper abgespreizt platziert wurden. Bis zum Beginn war eine Ruhephase im Liegen von mindestens fünf Minuten erforderlich, damit sich das Körperwasser gleichmäßig verteilen konnte. Anschließend wurden auf jeder Körperseite vier Elektroden, Einweghaftelektroden (Q-Trace® Gold), auf dem Hand- und dem Fußrücken befestigt. Vor Anbringen der Elektroden muss sicher gestellt sein, dass die Haut entfettet ist, gegebenenfalls wurden alkoholische Lösungsmittel dazu verwendet. Eine der beiden Elektroden stellte jeweils die Messelektrode dar, die andere die Stromeingabeelektrode. Als nächstes wurden die Messklemmen angebracht und das BIA-Messgerät gestartet. Um möglichst genaue Ergebnisse zu erhalten, wurde die Messung jeweils an Armen und Beinen beider Körperseiten durchgeführt (Vier-Punkt-Messung). Die Dauer der Untersuchung nach Platzieren der Elektroden dauerte nur wenige Sekunden.

2.3 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der erhaltenen Daten nutzten wir SPSS Version 13.0.1 (SPSS, Chicago, IIlinois, USA). Die klinischen Parameter (siehe unten) wurden mit Mittelwert und einfacher Standardabweichung (MW ± SD) angegeben. Um klinische Daten der Patienten mit den Messwerten zu korrelieren, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Für die Vergleiche einzelner

Gruppen miteinander setzten wir den Mann-Whitney U-Test ein. Ein Signifikanzniveau von $p<0,05$ wurde als signifikant eingestuft.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Parameter

Insgesamt haben wir 54 Patienten in die prospektive Analyse eingeschlossen. Die in Tabelle 1 aufgeführten Diagnosen sind diejenigen, die am Ende der Datenerhebung und des Beobachtungszeitraumes der jeweiligen Patienten gestellt worden sind. Die Geschlechterverteilung (siehe Tabelle 2) verhält sich männlich zu weiblich 2:1. Als weitere klinische Parameter wurden das mittlere Alter zu Beginn der Erkrankung, die mittlere Erkrankungsdauer zum Ende des Beobachtungszeitraumes, die Symptome der Erstmanifestation (siehe Tabelle 2), die Körpergröße, das Körpergewicht zu Beginn und im Verlauf sowie ein möglicher Gewichtsverlust vor Manifestation der Erkrankung, eine bulbäre Manifestation, Dysphagie, eine Erhöhung der Kreatinkinase, die Functional Rating Scale (ALSFRS-R) als Verlaufsparameter und der Zeitpunkt der Anlage einer PEG aufgetragen.

Tabelle 1. Einteilung der Patienten nach Diagnosen

(ALS = Amyotrophe Lateralsklerose, n= Anzahl)

Diagnose	Anzahl der Patienten (n)
definitive ALS	26
Wahrscheinliche ALS	19
Mögliche ALS	3
Andere Motoneuronerkrankungen	6

Tabelle 2. Klinische Merkmale des Gesamtkollektivs

(MW = Mittelwert, SD = einfache Standartabweichung, n = Anzahl, m = männlich, w = weiblich)

Erstsymptomatik [n]			Geschlecht [n]		Mittleres Alter zu Erkrankungsbeginn [Jahre]	Mittlere Erkrankungsdauer [Monate]
spinal	bulbär	gemischt	m	w	MW±SD	MW±SD
39	12	3	36	18	52,6±10,5	38,4±26,2

Bezogen auf das Gesamtkollektiv haben wir bereits zu Beginn der Erkrankung bei sieben Patienten eine Dysphagie eruieren können, acht aller Erkrankten wiesen weder zu Beginn noch im Verlauf eine Schluckstörung auf, bei 39 der Patienten fand sich im Verlauf eine Dysphagie. Im Mittel entwickelten diese 39 Patienten

nach 15,8 Monaten eine Schluckstörung, wobei eine Variabilität von einem und 145 Monaten nach Beginn der Krankheit bestand. Insgesamt erhielten 11 Patienten, vier der weiblichen und sieben der männlichen Individuen, eine Ernährungssonde (PEG) im Mittel nach 24,64 (± 8,41) Monaten. Zur Analyse des Ernährungszustandes haben wir das Körpergewicht zu Beginn des Beobachtungszeitraumes und am Ende des Messzeitraumes getrennt bei den männlichen und weiblichen Patienten betrachtet. Zusätzlich haben wir jeweils die Unterteilung in eine Gruppe mit einer PEG-Sonde und in die ohne Ernährungssonde vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 veranschaulicht.

Tabelle 3. Darstellung der Veränderungen des Körpergewichtes

(Alle Werte sind als Mittelwerte (MW) ± Standartabweichung (SD) angegeben.
PEG = Perkutane endoskopische Gastrostomie, kg = Kilogramm)
Zu beachten ist die Zunahme des Körpergewichts bei weiblichen Patienten ohne PEG.

			Weibliche Patienten	Männliche Patienten
Körpergewicht [kg] (MW±SD)	Patienten ohne PEG	Beginn der Datenerhebung	65,7±14,13	77,1±10,87
		Ende der Datenerhebung	68,6±13,99	75,4±11,82
	Patienten mit PEG	Beginn der Datenerhebung	61±6,16	68,8±6,03
		Ende der Datenerhebung	57,3±3,95	65±4,47

Somit ergab sich im Vergleich zum Ausgangsgewicht der Untersuchung bei den weiblichen Patienten ohne PEG eine Zunahme des Körpergewichtes um 4,51 %, bei den Individuen mit PEG fand sich ein Gewichtsverlust von 6,15 %. Bei den männlichen Patienten ohne PEG zeigte sich im Beobachtungszeitraum eine Gewichtsreduktion um 2,26 %, bei den Männern mit einer PEG stellte sich das Gewicht um 5,51 % reduziert dar. Da der Body Mass Index (BMI) aus der Körpergröße und dem Körpergewicht berechnet wird, stellte sich entsprechend dem Verhalten des Körpergewichtes jeweils eine signifikante Zunahme bzw. eine Abnahme dar (p=0,015 nach einem Beobachtungszeitraum von 9 Monaten). Die BMI-Werte

betrugen zu Beginn 25,55 ± 7,02 kg/m² und zum Ende der Beobachtung 23,61 ± 3,50 kg/m². Entsprechend der festgelegten Grenze von 18,5 kg/m² kann aus unserem Gesamtkollektiv sowohl zu Beginn als auch im Verlauf lediglich ein Patient als mangelernährt klassifiziert werden.

Ein weiterer wichtiger Parameter insbesondere zur Verlaufsbeobachtung und Feststellung einer Progression der Erkrankung stellt die FRS dar. Mittels einer deskriptiven Statistik wurde die FRS zu Beginn, nach drei, nach sechs und nach neun Monaten untersucht. Es stellte sich heraus, dass die FRS zu Beginn des Messzeitraumes im Mittel einen Wert von 30,02 ± 6,44 aufwies. Nach drei Monaten ergab sich ein Mittelwert von 26,41 ± 6,99. Zum diesem Messzeitpunkt konnten noch 34 Patienten analysiert werden. Nach sechs Monaten lag der Mittelwert bei 27,72 ± 6,71 (n=32), nach neun Monaten betrug der Mittelwert 21,58 ± 8,24 (n=12). Der Verlauf der FRS-Werte wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

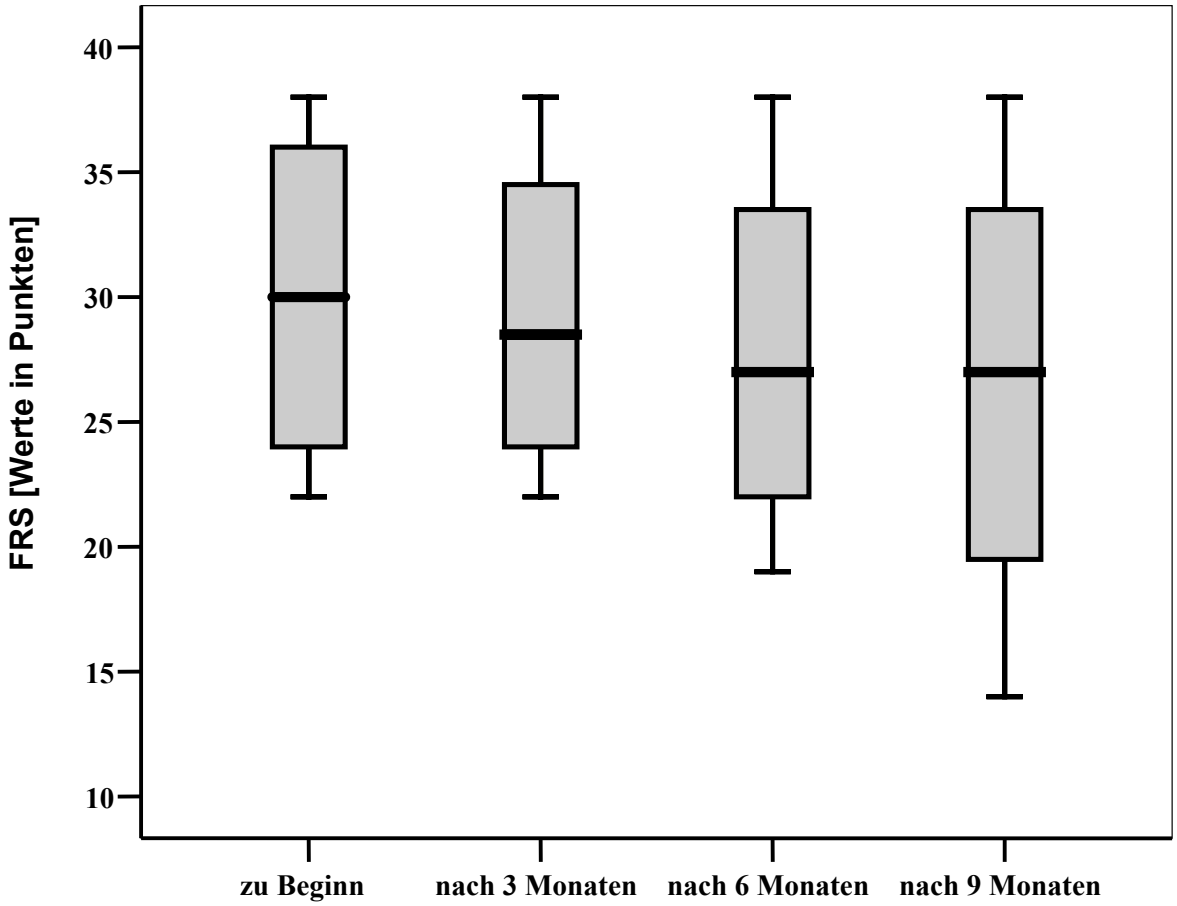


Abbildung 1. Zeitlicher Verlauf der Werte der FRS (Functional Rating Scale) über den Beobachtungszeitraum

Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der ermittelten Werte der FRS über den Beobachtungszeitraum von neun Monaten. Dargestellt sind Box-and-Whisker Plots, die horizontalen Balken innerhalb der Boxen markieren den Median, die oberen und unteren Enden der Box entsprechen dem 25 %- bzw. 75 %-Intervall. Die Antennen (engl. whiskers – Schnurrhaare) stellen das Minimum bzw. das Maximum dar. Es zeigt sich ein Zusammenhang der Krankheitsprogression mit den Werten der FRS, die als Maß der klinischen Einschränkungen der Patienten mit Verschlechterung der Erkrankung ebenfalls abnehmen.

3.2 Analysen der Parameter der Multifrequenz-BIA

3.2.1 Deskriptive Statistik

Alle gemessenen BIA-Werte wurden im Gesamtkollektiv zu Beginn, nach drei, sechs und neun Monaten nach Studieneinschluss analysiert. Aus diesen Parametern wurden einzelne, für die hier zu bearbeitende Fragestellung relevante (GU,

BCM, PA, FM und FFM) ausgewählt und zu Beginn sowie nach sechs Monaten genauer vorgestellt. Die Gründe dieser Auswahl werden weiter unten erläutert.

3.2.1.1 BIA-Parameter zu Beginn der Studie und nach sechs Monaten

Wichtige zusammenhängende Parameter zur Einschätzung des Ernährungszustandes sind der BCM und der PA.

Weil eine der Hypothesen darin besteht, dass der Grundumsatz der ALS-Patienten verändert ist, wird dieser im Folgenden zusätzlich zu den genannten Parametern und der FM sowie der FFM aufgearbeitet bzw. es wird versucht, Zusammenhänge aufzudecken. Die übrigen gemessenen Werte (ECM, ECW, ICW, TBW, R, Xc) haben einzeln betrachtet keine Aussagekraft hinsichtlich einer Mangelernährung. Da diese aber für die Beurteilung und Wertung der oben genannten Parameter von Bedeutung sind, werden sie für die Diskussion und Interpretation der Ergebnisse herangezogen.

Im Folgenden werden sowohl die geschlechtsspezifischen Unterschiede von BCM, PA, FM und FFM als auch die Werte des Gesamtkollektivs zum Einschlusszeitpunkt und nach sechs Monaten dargestellt (Tabelle 4 und Tabelle 5). Ebenso werden die Werte für den Grundumsatz aufgeführt, die im Vergleich zu den errechneten Sollwerten des jeweiligen Patientenkollektivs geschlechtsspezifisch in Tabelle 6 dargestellt werden.

Tabelle 4. Relevante BIA-Parameter zu Beginn

(Alle Werte sind als Mittelwerte (MW) ± Standartabweichung (SD) angegeben. BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse, BCM = body cell mass, PA = phase angle, FM = fat mass, FFM = fat free mass, kg = Kilogramm)

	BCM [kg] (MW±SD)	PA [°] (MW±SD)	FM [kg] (MW±SD)	FFM [kg] (MW±SD)
Gesamt	17,88±6,73	4,46±1,19	21,52±7,24	50,22±10,01
Männlich	20,16±6,88	4,68±1,27	20,62±6,14	54,99±8,12
Weiblich	13,32±3,26	4,02±0,88	23,33±8,99	40,68±5,65

Tabelle 5. Relevante BIA-Parameter nach 6 Monaten

(Alle Werte sind als Mittelwerte (MW) ± Standartabweichung (SD) angegeben. BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse; BCM = body cell mass; PA = phase angle; FM = fat mass; FFM = fat free mass; kg = Kilogramm)

	BCM [kg] (MW±SD)	PA [°] (MW±SD)	FM [kg] (MW±SD)	FFM [kg] (MW±SD)
Gesamt	17,21±6,31	4,44±1,29	23,48±7,37	49,63±9,99
Männlich	19,19±6,32	4,55±1,32	21,93±6,61	54,92±7,81
Weiblich	13,43±4,43	4,25±1,28	26,44±8,15	39,53±4,08

Tabelle 6. Grundumsatz zu Beginn und nach 6 Monaten im Vergleich zu den Sollwerten aufgeteilt nach Geschlecht

(Alle Werte sind als Mittelwerte (MW) ± Standartabweichung (SD) angegeben. Signifikanzniveau $p<0.05$ (*) bzw. $p<0.001$ (**).GU = Grundumsatz, BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse, kcal = Kilokalorien)

	GU Soll Onset [kcal] (MW±SD)	GU BIA Onset [kcal] (MW±SD)	GU Soll 6 Monate [kcal] (MW±SD)	GU BIA 6 Monate [kcal] (MW±SD)
Männlich	1584,38±193,98	1008,01±343,82 **	1615,21±192,58	958,70 ±315,84
Weiblich	1296±129,03	665,71±163,09 *	1310,41±123,75	670,81 ±220,88

Im Vergleich der geschlechtsspezifischen Werte fanden sich teilweise hochsignifikante Unterschiede. Zu Beginn der Studie ergaben sich für den GU, BCM und die FFM hochsignifikante Differenzen ($p<0,0005$) zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Auch nach sechs Monaten blieben die Werte für GU und BCM ($p=0,013$) sowie FFM ($p<0,0005$) signifikant unterschiedlich. Bei den übrigen Parametern (PA, FM) konnten ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden, die jedoch weder zu Beginn noch nach sechs Monaten als Signifikanzniveau ($p<0,05$) erreichten. Exemplarisch wird der Verlauf des Grundumsatzes im Gesamtkollektiv in Abbildung 2 dargestellt. Im Vergleich der errechneten Soll-Grundumsatzwerte ergaben unsere gemessenen Grundumsatzwerte

sowohl zu Beginn, als auch zu allen Zeitpunkten im Verlauf hochsignifikante bzw. signifikante Unterschiede im Sinne einer Reduktion des Grundumsatzes.

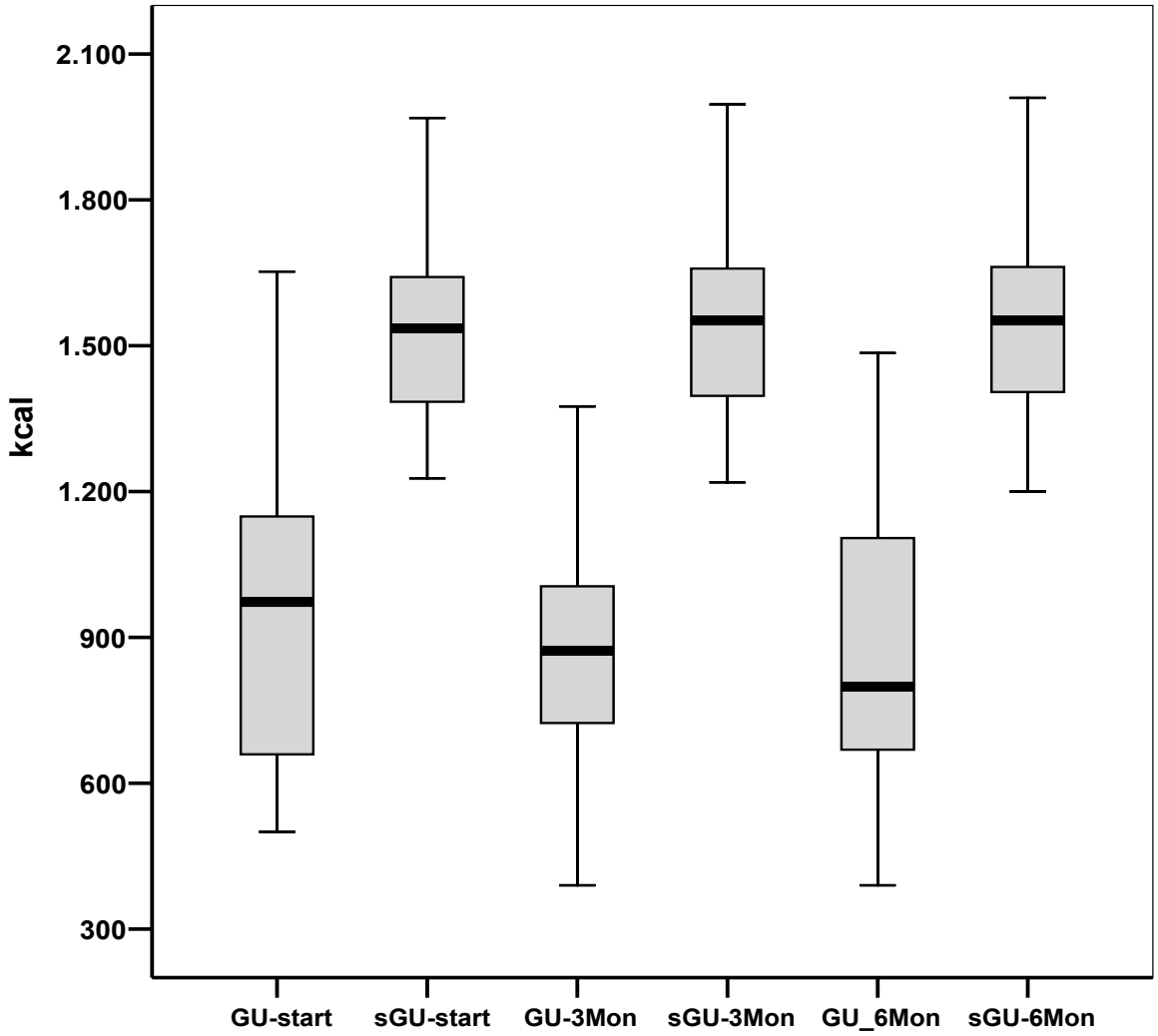


Abbildung 2. Vergleich zwischen Grundumsatz und Soll-Grundumsatz. Die Abbildung zeigt den Vergleich des gemessenen Grundumsatzes (GU) des Gesamtkollektivs mit dem errechneten Soll-Grundumsatz (sGU) zu Beginn (GU-start, sGU-start), nach 3 Monaten (GU-3Mon, sGU-3Mon) und nach 6 Monaten (GU-6Mon, sGU-6Mon). Dargestellt sind Box-and-Whisker Plots, die horizontalen Balken innerhalb der Boxen markieren den Median, die oberen und unteren Enden der Box entsprechen dem 25 %- bzw. 75 %-Intervall. Die Antennen stellen das Minimum bzw. das Maximum dar. Im Vergleich zu dem errechneten Soll-Grundumsatz zeigt sich in unserem Kollektiv sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Erkrankung ein deutlich erniedrigter Grundumsatz, der mit Krankheitsprogression weiter abnimmt.

Ergänzend zu der Darstellung der Parameter im Verlauf (Tabelle 4 und Tabelle 5, Abbildung 2) wurde der ECM/BCM-Index berechnet, der bei Individuen mit einem normalen Stoffwechsel Werte <1 annimmt und bei einer katabolen Stoffwechsellage Werte >1 erreicht. In unserem Patientenkollektiv fand sich bereits zu Beginn der Studie bei 50 von 54 Patienten eine katabole Stoffwechsellage. Der Mittelwert (±1SD) des ECM/BCM-Index lag im Gesamtkollektiv (n=54) zu Beginn bei 2,04 ± 0,77. Bei 32 dieser Patienten mit einem Mittelwert des ECM/BCM-Index von 1,99 ± 0,72, konnte der ECM/BCM-Index nach sechs Monaten bestimmt werden und zeigte eine Veränderung auf 2,18 ± 0,96. Die Analyse der Einzelfälle nach sechs Monaten ergab eine weitere Zunahme der katabolen Stoffwechsellage bei 21 von 32 Patienten. Bei zwei Patienten zeigten sich stabile Indexwerte, und bei neun der Patienten konnte eine Reduktion des Katabolismus festgestellt werden. Von diesen neun Patienten war nur ein Patient mit einer PEG versorgt.

3.2.2 Korrelationen der BIA-Werte

Weiter wurden die dargestellten Parameter in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf und der klinischen Symptomatik untersucht, in dem eine Beziehung zwischen den einzelnen Messwerten und der Functional Rating Scale sowie relevanter Parameter untereinander zu den einzelnen Zeitpunkten hergestellt wurde. Im Anschluss wird der Verlauf anhand einer Longitudinalanalyse dargestellt.

3.2.2.1 Korrelationen zu Beginn und nach sechs Monaten

Bei Betrachtung des Grundumsatzes in Abhängigkeit zu der FRS zeigt sich zu Beginn ($p=0,012$) und nach sechs Monaten ($p<0,0005$) eine signifikante Korrelation. Der Zusammenhang des Grundumsatzes und des PA in Abhängigkeit zu der klinischen Symptomatik wird in Abbildung 3 und 4 veranschaulicht.

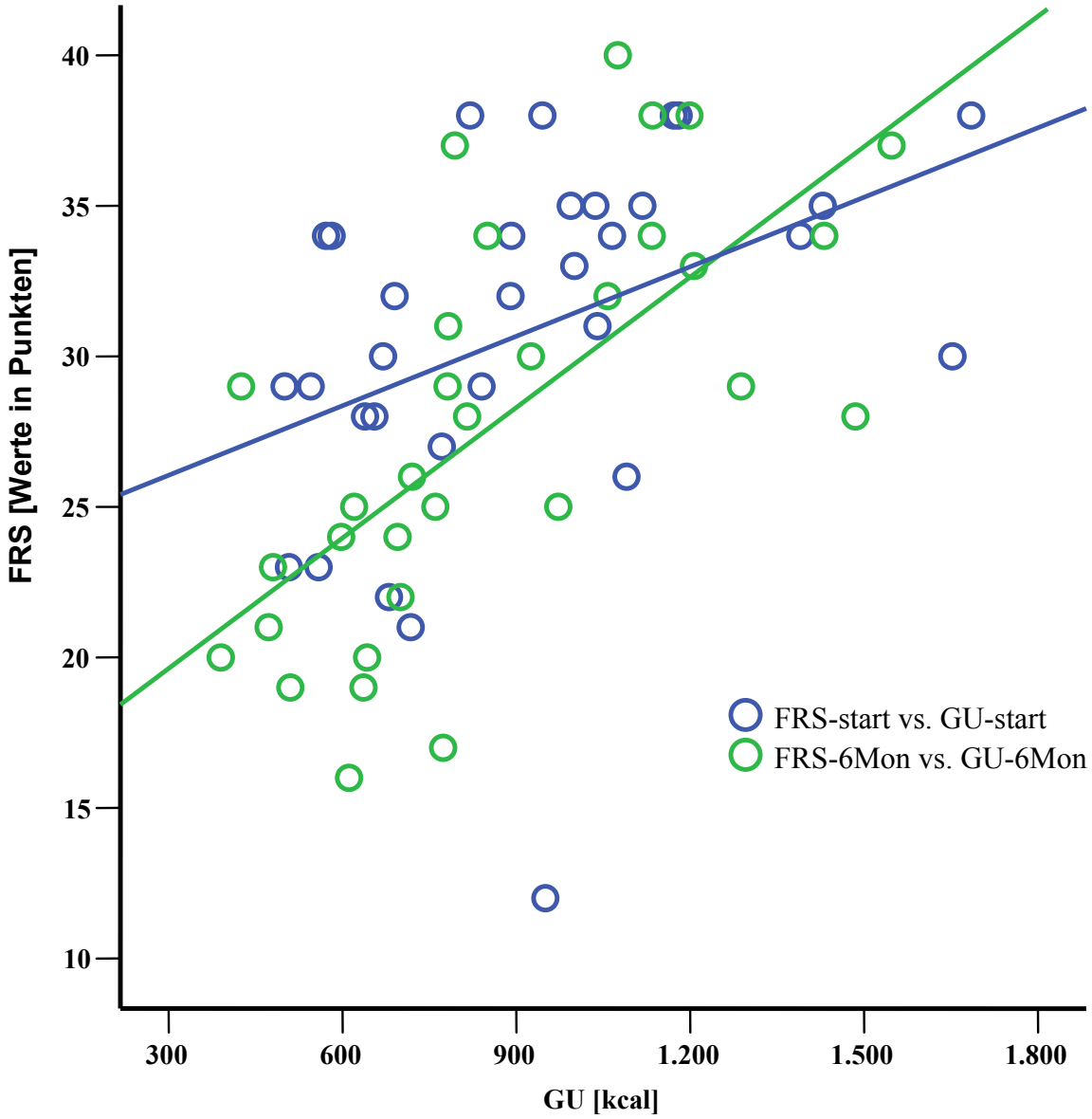


Abbildung 3. Verlauf Grundumsatz in Abhängigkeit der Functional Rating Scale. In der Abbildung wird der Zusammenhang zwischen Grundumsatz (GU), gemessen in kcal (Kilokalorien), und klinischem Schweregrad der Symptome, gemessen durch die Functional Rating Scale (FRS), zu Beginn (FRS-start vs. GU-start, Darstellung mittels blauer Kreise) und nach 6 Monaten veranschaulicht (FRS-6Mon vs. GU-6Mon, Darstellung mittels grüner Kreise). Es stellt sich eine mit zunehmendem Schweregrad der klinischen Symptome korrelierende Abnahme des Grundumsatzes dar.

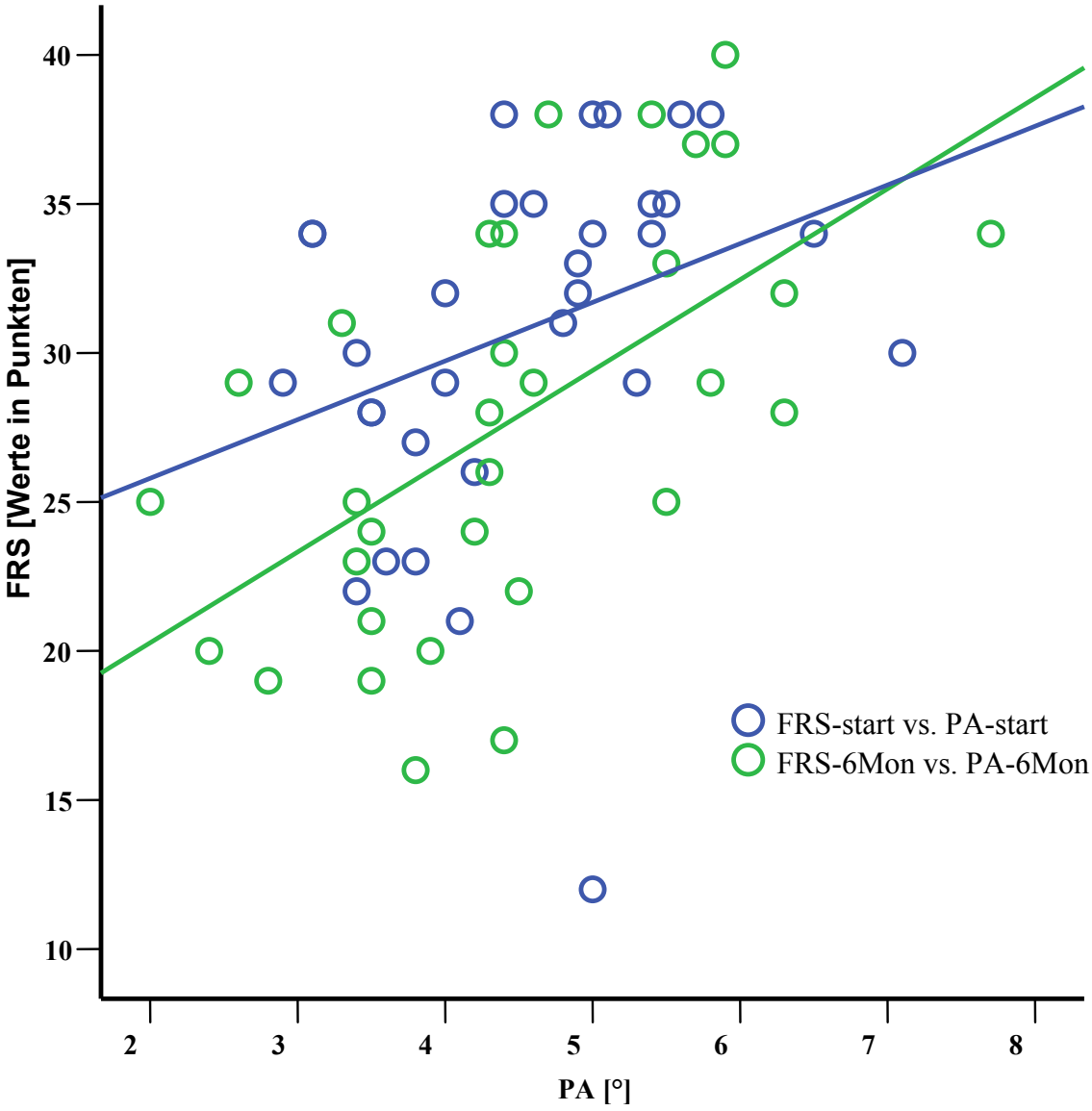


Abbildung 4. Verlauf Phasenwinkel in Anhängigkeit der FRS. In der Abbildung wird der Zusammenhang zwischen Phasenwinkel (phase angle, PA) gemessen in ° (Grad) und klinischem Schweregrad der Symptome, gemessen durch die Functional Rating Scale (FRS), zu Beginn (FRS-start vs. PA-start, Darstellung mittels blauer Kreise) und nach 6 Monaten veranschaulicht (FRS-6Mon vs. PA-6Mon, Darstellung mittels grüner Kreise). Der Phasenwinkel nimmt im Verlauf der Erkrankung mit zunehmender Verschlechterung der klinischen Symptome, die an den Werten der FRS ablesbar ist, ab.

Die Korrelation zwischen dem PA und der FRS verhält sich zu Beginn nicht signifikant ($p=0,072$), nach sechs Monaten werden hochsignifikante Werte erreicht ($p<0,0005$). Die BCM korreliert sowohl zu Beginn ($p=0,012$) als auch nach sechs Monaten ($p<0,0005$) signifikant mit der FRS, während für die FM weder zu Beginn

(p=0,917) noch im Verlauf (p=0,809) ein signifikanter Zusammenhang zur FRS aufgezeigt werden konnte. Die Korrelation der FFM mit der FRS wird erst nach sechs Monaten signifikant (p zu Beginn=0,177; p nach sechs Monaten=0,033). Die einzelnen Parameter korrelieren nicht nur mit der klinischen Symptomatik, sondern es ließ sich auch eine Beziehung untereinander herstellen. Es zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge zu Beginn und nach sechs Monaten (p<0,0005) zwischen GU und BCM, GU und PA sowie BCM und PA.

3.2.2.2 Subgruppenanalysen der Patienten mit einer PEG-Ernährungssonde

Vorausgehend konnten Unterschiede bei den Patienten mit einer PEG-Ernährungssonde im Vergleich zu den Patienten ohne PEG-Sonde gezeigt werden, so dass eine gesonderte Aufarbeitung der Patienten mit einer PEG-Sonde durchgeführt wurde. Bei dieser Subgruppenanalyse wurden die Korrelationen der einzelnen BIA-Parameter ebenfalls untersucht. Insgesamt gab es elf Patienten, die im Verlauf der Studie eine PEG erhalten haben bzw. teilweise bereits zu Beginn hatten. Drei der Patienten hatten bereits zum Studienbeginn eine PEG, bei drei der Patienten war nach drei Monaten nach Einschluss und bei fünf nach neun Monaten eine PEG vorhanden. Bestimmte BIA-Parameter und die ALSFRS-R wurden zu Beginn und nach neun Monaten dargestellt (Tabellen 7 und 8). Im Vergleich zum Gesamtkollektiv zeigte sich in dieser Subgruppe zwar insgesamt im Beobachtungszeitraum ein Abfall von GU und BCM, bemerkenswerter Weise aber zwischen dem 6. und 9. Monat eine tendenzielle Zunahme.

Tabelle 7. Relevante BIA-Parameter zu Beginn

(Alle Werte sind als Mittelwerte (MW) ± Standartabweichung (SD) angegeben. BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse; GU = Grundumsatz; BCM = body cell mass; PA = phase angle; FM = fat mass; FFM = fat free mass; ALSFRS-R = Functional Rating Scale; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm)

	GU [kcal] (MW ±SD)	BCM [kg] (MW ±SD)	PA [°] (MW ±SD)	FM [kg] (MW ±SD)	FFM [kg] (MW ±SD)	ALSFRS-R (MW ±SD)
Gesamt	823,2 ±237,17	16,46 ±4,74	4,48 ±1,06	18,19 ±6,27	47,76 ±7,78	27,91 ±6,22

Tabelle 8. Relevante BIA-Parameter nach 9 Monaten

(Alle Werte sind als Mittelwerte (MW) ± Standartabweichung (SD) angegeben. BIA = Bioelektrische Impedanzanalyse; GU = Grundumsatz; BCM = body cell mass; PA = phase angle; FM = fat mass; FFM = fat free mass; ALSFRS-R = Functional Rating Scale; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm)

	GU [kcal] (MW ±SD)	BCM [kg] (MW ±SD)	PA [°] (MW ±SD)	FM [kg] (MW ±SD)	FFM [kg] (MW ±SD)	ALSFRS-R (MW ±SD)
Gesamt	811,26 ±564,08	16,24 ±11,3	4,34 ±1,83	19,44 ±4,5	42,96 ±6,15	18,4 ±6,8

Nach Betrachtung der Korrelationen der BIA-Parameter untereinander stellte sich heraus, dass der PA sowohl zu Beginn als auch nach neun Monaten mit der BCM, dem GU und der Reaktanz signifikant korreliert. Ebenso verhält sich die BCM mit dem GU und der Reaktanz. Zu Beginn konnten zudem Korrelationen zwischen PA und ICW, BCM und ICW, BCM und TBW sowie BCM und FFM festgestellt werden. Wie oben beschrieben wurde eine Zunahme der katabolen Stoffwechsellage auch anhand des ECM/BCM-Index festgestellt. Nach Analyse des Patientenkollektivs konnte ein Unterschied zwischen Patienten mit einer PEG-Ernährungssonde und ohne PEG-Sonde gefunden werden (Abbildung 5). Insbesondere wurde der Verlauf der Indexwerte in Abhängigkeit einer Ernährungssonde veranschaulicht.

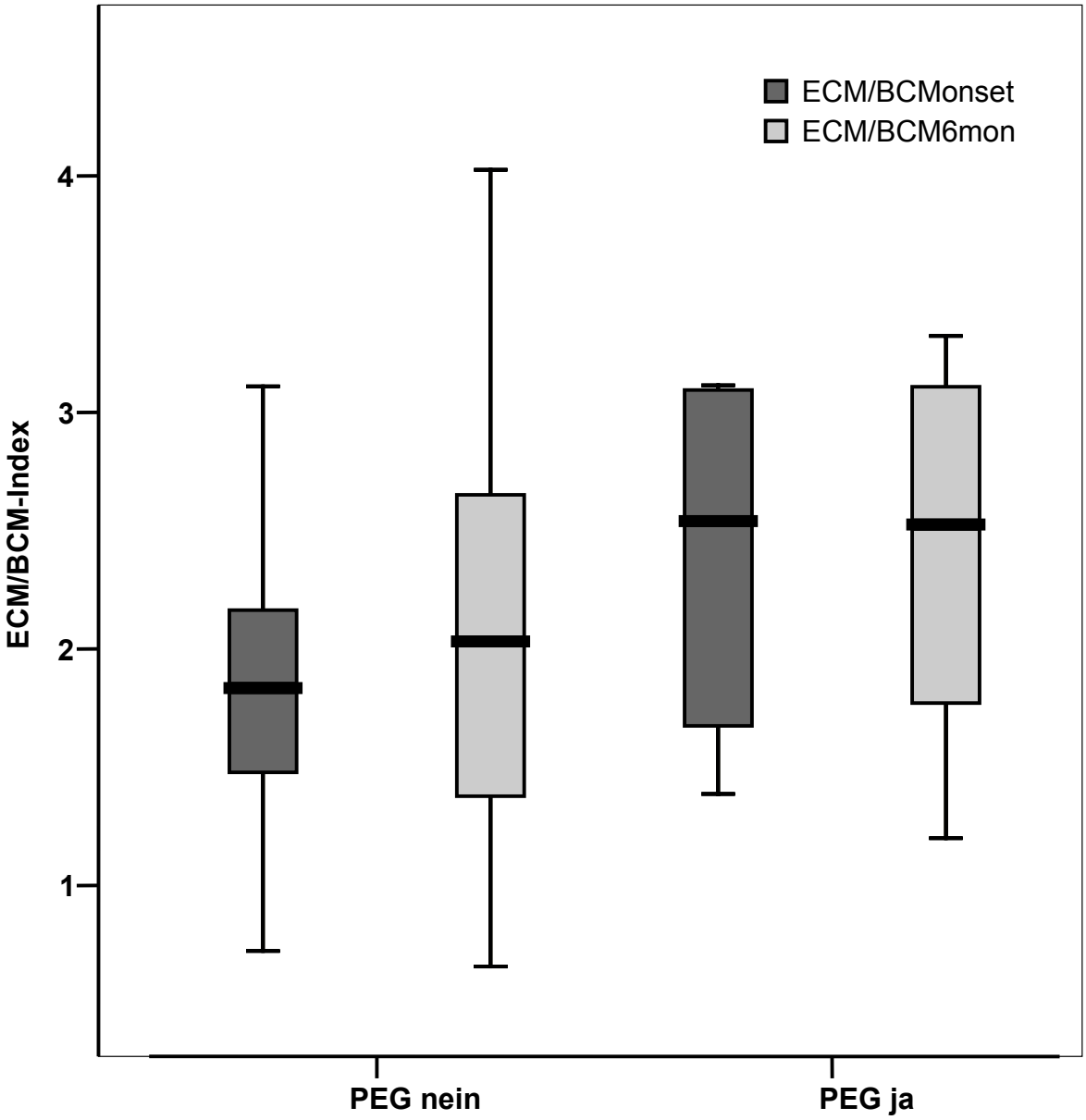


Abbildung 5 ECM/BCM-Index in Abhängigkeit einer PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie)-Ernährungssonde. Die Abbildung zeigt den Vergleich der ECM/BCM-Werte (ECM = *extra cellular mass*, Extrazelluläre Masse/ BCM= *body cell mass*, Körperzellmasse) der Patientenkollektive mit und ohne PEG-Sonde zu Beginn (dunkelgrau) und nach sechs Monaten (hellgrau). Dargestellt sind Box-and-Whisker Plots, die horizontalen Balken innerhalb der Boxen markieren den Median, die oberen und unteren Enden der Box entsprechen dem 25 %- bzw. 75 %-Intervall. Die Antennen stellen das Minimum bzw. das Maximum dar. Der ECM/BCM-Index ist zu Beginn der Datenerhebung bei Patienten ohne PEG-Sonde deutlich niedriger als bei Patienten mit PEG-Sonde. Nach sechs Monaten zeigte sich bei den Patienten mit PEG-Sonde eine geringe Abnahme, bei Patienten ohne PEG-Sonde ein leichter nicht signifikanter Anstieg des ECM/BCM-Index.

Der ECM/BCM-Index weist eine signifikante Korrelation (p=0,033) im Vergleich der Patientenkollektive mit und ohne PEG-Sonde zu Beginn der Datenerhebung auf (Index bei Patienten ohne PEG-Sonde niedriger). Nach sechs Monaten zeigte sich bei Patienten ohne PEG-Sonde ein leichter nicht signifikanter Anstieg des ECM/BCM-Index, wobei sich eine größere Streubreite der Werte zeigte.
Im zeitlichen Verlauf der Erkrankung und der Datenerhebung lässt sich insgesamt ein Trend der BIA-Werte erkennen, jedoch erreichen diese im Vergleich zu den Ergebnissen zu Beginn kein Signifikanzniveau.

4. Diskussion

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste motorische Systemdegeneration des Erwachsenenalters. Da bislang kausale Therapiemöglichkeiten nicht zur Verfügung stehen, liegt das Hauptaugenmerk auf der symptomatischen Therapie. Dazu gehört unter anderem die Reduktion unabhängiger Risikofaktoren hinsichtlich vorzeitigem Ableben bzw. deutlich eingeschränkter Lebensqualität, wie zum Beispiel die Pneumonieprophylaxe. Ein anerkannter unabhängiger Risikofaktor für das Langzeitüberleben bei der ALS stellt die Ernährungssituation dar. In prospektiven Studien zur ALS konnte gezeigt werden, dass Malnutrition zu den prognostisch ungünstigen Faktoren bezüglich der Überlebenszeit gezählt werden kann (Dorst et al. 2011; Dupuis et al. 2011). Ein BMI < 18,5 kg/m^2 (Lebensalter 18 bis 65 Jahre) sowie ein Gewichtsverlust von fünf bis zehn Prozent des Ausgangsgewichtes innerhalb der vergangenen sechs Monate deuten auf eine Malnutrition hin (Desport u. Couratier 2006). Weiter konnte in einer Studie ein positiver Einfluss des Vorhandenseins einer PEG auf die Überlebensdauer nachgewiesen werden (Mandrioli et al. 2006). Ernährungsdefizite können sowohl mit aufwendigen Messmethoden als auch mit semiquantitativen Untersuchungen erfasst werden. Da zu letzteren auch die Bestimmung des Gewichtes gehört, ohne dass individuell bestehende konstitutionelle Merkmale beachtet werden (z.B. prämorbide Adipositas), erschien es wichtig, eine einfache, praktikable und valide Methode für die Überwachung des Ernährungszustandes zu finden. Eine Methode dafür soll mit der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) gegeben sein.

Ziel der Arbeit war es, die BIA prospektiv in ihrer Anwendbarkeit bei Patienten mit einer Amyotrophen Lateralsklerose zu prüfen und Aussagen über den Ernährungszustand der Patienten treffen zu können, sowie gegebenenfalls Verlaufs- und Prognoseparameter zu identifizieren. Speziell stellte sich die Frage, ob in unserem Untersuchungskollektiv Hinweise für eine Malnutrition frühzeitig detektiert werden können.

Ungeachtet des zu analysierenden Patientenkollektivs konnten wir vergleichbar mit den zahlreichen Arbeiten zur Anwendung der BIA bei verschiedenen Krankheitszuständen zeigen, dass die BIA-Parameter PA, BCM, FM, FFM, GU, ECM als aussagekräftig gelten. Auch zeigte sich diese Methode trotz der fortschreitenden

Immobilisation der Patienten als ein leicht anzuwendendes Werkzeug in der klinischen Versorgung.

In der Literatur fanden sich zu Beginn unserer Datenerhebung nur einige wenige Arbeiten zur Methode der BIA bei ALS. Zwar zeigte die Literatur mehrere Arbeiten zum Ernährungsstatus bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose, diese waren jedoch methodisch sehr heterogen (Desport et al. 1999; Desport et al. 2001; Desport et al. 2003; Kasarskis et al. 1996; Shimizu et al. 1991). Insgesamt wiesen diese Arbeiten einige relevante Einschränkungen auf. Untersucht wurden sehr heterogene Patientenkollektive, die aufgrund einer unzureichenden Geschlechtertrennung, ungleichen Allgemein- und Krankheitszuständen, differenten Zeitpunkten in den individuellen Krankheitsstadien, ungenügenden Verlaufsbeobachtungen sowie hinsichtlich der Versorgung mit einer PEG und einer nicht invasiven Beatmung schlecht vergleichbar waren. So untersuchten Shimizu et al. Patienten, die sich in klinisch weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien befanden und ventiliert wurden sowie mit einer PEG versorgt waren, hinsichtlich des Grundumsatzes (Shimizu et al. 1991). Andere zeigten nur eine einmalige Bestandsaufnahme zum Vergleich verschiedener Methoden inklusive BIA (Desport et al. 2003) oder zur Detektion eines Hypermetabolismus im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Desport et al. 2001). In weiteren Studien wurden BIA-Parameter und andere Daten über einen kurzen Zeitraum im Verlauf bestimmt (Kasarskis et al. 1996), oder es wurden Daten ohne Anwendung der BIA zum Ernährungsstatus erhoben (Desport et al. 1999). Insbesondere die Arbeiten über die BIA bei ALS beleuchteten jeweils nur einzelne Parameter und stellten diese anderen Messmethoden gegenüber. Diese Vorgehensweise ist kritisch zu bewerten, wie wir im Folgenden zeigen werden. Für eine suffiziente Anwendung der BIA muss die Gesamtheit der Daten in die Beurteilung einfließen.

Die vorliegende Arbeit analysierte im Verlauf ein Kollektiv von 54 Patienten, die überwiegend die Kriterien einer ALS erfüllten. Vergleichbare Patientenzahlen (55 bzw. 62) aus der Literatur fanden sich lediglich in Arbeiten einer Arbeitsgruppe (Desport et al. 1999; Desport et al. 2001). Weitere Untersuchungen an kleineren Kollektiven analysierten Patientenzahlen zwischen 11 und 31 (Kasarskis et al. 1996; Mazzini et al. 1995; Nau et al. 1995; Shimizu et al. 1991; Slowie et al. 1983). Kürzlich erschien eine weitere Studie zum Ernährungszustand bei ALS-Patienten im Verlauf der Erkrankung, die an einem größeren Kollektiv durchgeführt wurde

und unter anderem Messergebnisse der BIA auswertete (Marin et al. 2011). Jedoch wurde auch in dieser Arbeit nicht die Gesamtheit der Messergebnisse kritisch diskutiert. Es wurden zwar Korrelationen zwischen einzelnen BIA-Parametern und der Krankheitsprogression gefunden, jedoch ergaben sich im Vergleich mit anderen Quellen divergierende Angaben zum Beispiel zur Entwicklung der FM im Krankheitsverlauf (Kasarskis et al. 1996; Marin et al 2011). Letztendlich kommen die Autoren um Marin zu dem Schluss, dass der Erhebung des Körpergewichts die größere Rolle zufällt. Dieses stellt zwar einen guten Verlaufsparameter dar, jedoch ist das Gewicht im Frühstadium der Erkrankung z.B. aufgrund einer möglichen Kompensation der Abnahme der Muskelmasse durch eine Zunahme der Fettmasse als prognostischer Faktor nicht wertvoll. Weitere von Marin et al. erhobene Parameter wie Hautfaltendicke werden in der Literatur als ungenau und untersucherabhängig bewertet (Desport et al. 2003).

Ungeachtet der schwierigen Vergleichbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, alle relevanten Parameter mit den Literaturangaben unter Beachtung der erwähnten Einschränkungen zu vergleichen.

Die klinischen Parameter unserer Patienten ergaben für die Geschlechterverteilung einen Wert von männlich zu weiblich 2:1, der mit dem in der Literatur angegebenen Verhältnis von 1,5:1 (Rocha et al. 2005) vergleichbar ist. Auch im Hinblick auf das mittlere Erkrankungsalter zu Beginn lagen die Werte im Bereich der als typisch angegeben Werte, ebenso wie die Verteilung der Manifestationsformen mit spinaler Erstmanifestation bei 72,2 % unserer Patienten (Rocha et al. 2005). Für die rein bulbäre Erstmanifestation bei 22,2 % unserer Patienten fanden sich ebenso vergleichbare Werte in der Literatur (Shimohata et al. 2006; Testa et al. 2004). Insgesamt zeigte sich unser Patientenkollektiv somit vergleichbar mit den bisher beschriebenen typischen Merkmalen der ALS. Alle untersuchten Patienten konnten hinsichtlich der ALSFRS-R, die als die bisher am Besten validierte und etablierte Methode zur klinischen Beurteilung in Verlaufsstudien zur ALS gilt (De Carvalho et al. 2005), gut verglichen werden. Daher erfolgt die Beschreibung der Funktionalität der Patienten in der vorliegenden Arbeit ausschließlich mit diesem Parameter. Auf Werte wie die Paresegrade wurde aufgrund der Schwierigkeit einer reliablen Erhebung bewusst verzichtet.

Zu Beginn der vorliegenden Studie wies unser Kollektiv analoge Ergebnisse der ALSFRS-R zu der am besten korrelierenden Gruppe aus der Literatur auf (Desport

et al. 1999). Im Verlauf zeigten wir zwar die erwartete Abnahme, die jedoch geringer ausfiel (8,7 % bei sechs Monaten und 21.1 % nach neun Monaten) als in der Literatur beschrieben (17,1 % nach sechs Monaten), was mit dem fortschreitenden Krankheitsverlauf und konsekutiven Reduktion der Funktionalität einher geht (De Carvalho et al. 2005).

Für die Beurteilung des Ernährungszustandes eines Individuums anhand klinischer Parameter wird in aller Regel der BMI herangezogen (Desport et al. 1999; Kasarskis et al. 1996; Mazzini et al. 1995). Dabei spiegeln Werte unter 18,5 kg/m² eine Malnutrition wider (Kasarskis et al. 1996). Unser Kollektiv zeigte zu Beginn sowohl in der Gesamtheit als auch geschlechtsbezogen Werte, die mit Ausnahme eines Patienten im Bereich der Normalgewichtigkeit (19-25 kg/m²) lagen. In der Arbeitsgruppe um Marin konnte in 8,7 % des Patientenkollektivs eine Malnutrition diagnostiziert werden, die damit über unserem Wert (1,85 %) lag. Der Mittelwert zu Beginn unserer Studie war mit den Ergebnissen aus einer Studie, die insgesamt 55 ALS-Patienten analysiert hatte, vergleichbar (Desport et al. 1999). Im Mittel fand sich zum Einschlusszeitpunkt ein BMI von 23.0±5,1 kg/m² (±1SD). In einer anderen Studie konnte ebenso wie bei unseren Ergebnissen eine Abnahme der BMI-Werte im Verlauf der Erkrankung festgestellt werden, die als signifikant eingestuft wurde (Kasarskis et al. 1996). Über den Beobachtungszeitraum konnten wir im Gesamtkollektiv einen Abfall des BMI um 7,6 % feststellen. Mazzini et al. untersuchten den Verlauf der BMI-Werte in Abhängigkeit einer PEG-Anlage und fanden einen signifikanten Anstieg der Mittelwerte, während es in einer Kontrollgruppe mit 35 ALS-Patienten ohne PEG wie bei unseren Patienten zu einer Abnahme des BMI kam. Der Abfall des BMI ist bei diesen vergleichbaren Patientenkollektiven mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung korreliert. Die Rolle der Änderung des BMI als prognostischer Faktor zeigte sich auch in einer von Jawaid et al. durchgeführten Studie, in der eine Abnahme des BMI sowohl mit der Krankheitsprogression als auch mit der mittleren Überlebensdauer signifikant zusammenhing (Jawaid et al. 2010).

Beachtet man bei den Patienten unserer Studie isoliert den BMI, stellt man fest, dass sowohl bei Beginn der Studie als auch im gesamten Verlauf lediglich ein einziger Patient das Kriterium der Mangelernährung erfüllt. Auch wenn der BMI als unabhängiger prognostischer Faktor bei der ALS angesehen werden kann (Dorst et al. 2011; Marin et al. 2011; Paganoni et al. 2011), ist zu bedenken, dass die

Aussagekraft dieses Wertes möglicherweise unter anderem durch eine Kompensation des Muskelabbaus durch Anstieg der Fettmasse eingeschränkt ist (Jawaid et al. 2010; Kasarskis et al. 1996). Somit ergibt sich die Notwendigkeit der Erhebung über den BMI hinausgehender Parameter wie die in der BIA gemessenen, die mit einer Aufschlüsselung der Körperzusammensetzung spezifischere Rückschlüsse auf die Ernährungssituation erlauben.

Der Analyse der einzelnen BIA-Parameter ist vorweg zu nehmen, dass in der Literatur bislang weder die insgesamt erfassbaren Werte noch die Geschlechtsunterschiede vollständig aufgezeigt wurden. Deswegen wurde neben der Auswertung der Parameter des Gesamtkollektivs zum Einschlusszeitpunkt und nach sechs Monaten zusätzlich eine geschlechtsspezifische Analyse von Grundumsatz, BCM, PA, FM und FFM exemplarisch durchgeführt. Vergleichbare Werte hinsichtlich der Geschlechterdifferenzierung fanden sich nur für die FFM. Unsere Resultate, in denen sich für Frauen niedrigere Werte als für Männer zeigten, gingen mit der Literatur konform (Desport et al. 2001). Weitere Geschlechtsunterschiede fanden sich bei dem Grundumsatz, der bei den männlichen Individuen höhere Werte als bei den weiblichen erreichte. Weiterhin ergaben sich geschlechtsspezifische Unterschiede für den PA und die BCM, für die sich in der Literatur keine vergleichbaren Analysen bei ALS-Patienten fanden. Diese Parameter sollten auch in zukünftigen Studien bezüglich des Geschlechts der Patienten getrennt analysiert werden, da die vorliegende Arbeit eine Relevanz dieser Werte für die Beurteilung des Ernährungszustandes aufzeigt. In der Literatur fand sich lediglich in einer Veröffentlichung der Hinweis auf eine nicht veröffentlichte Studie mit 114 ALS-Patienten, in der ein Phasenwinkel <4° mit einer Verkürzung der Überlebenszeit einher ging (Ludolph 2006). In einer Arbeit wurde die Abhängigkeit der BIA-Parameter von der Krankheitsprogression untersucht, jedoch ohne eine geschlechterspezifische Aufschlüsselung anzuführen (Marin et al. 2011). Aufgrund der geringen Datenlage bei der ALS wurden zum Vergleich Studien mit anderen Erkrankungen, die mit einer katabolen Stoffwechsellage einhergehen, wie zum Beispiel HIV und Tumorerkrankungen, heran gezogen. Im Rahmen der Auswertung des PA wurde zudem auch die BCM berücksichtigt, da diese sich bei einem Substanzverlust proportional zum PA verhält. Die BCM ist zur Beurteilung des Ernährungszustandes und Detektion einer Mangelernährung als zentrale Größe anzusehen. Unsere Ergebnisse zeigten sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten bereits zu Be-

ginn erniedrigte Werte für die BCM (<50 % der fettfreien Masse). Im Verlauf kam es zu einer tendenziellen Abnahme der BCM-Werte um 3,8 % im Mittel, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (z.B. p=0.058 nach 6 Monaten). Lediglich bei zwei männlichen Patienten kam es zu einem Anstieg der BCM und gleichermaßen auch zu einem Anstieg des PA. Die Abnahme der BCM korrelierte sowohl zu Beginn als auch im Verlauf signifikant mit den Werten der ALSFRS-R. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Werte der ALSFRS-R zu Beginn bereits auf funktionelle Einschränkungen hindeuteten, jedoch noch nicht auf schwere Defizite hinwiesen. Die BCM lag im Vergleich dazu bereits deutlich unter den Normwerten, so dass wir meinen, anhand dieses objektiven Parameters einen zusätzlichen Messwert zu haben, der Aufschluss über die Ausprägung klinischer Defizite gibt und auch ohne fachärztlichen Kontakt, z.B. über eine Ernährungsberaterin, im klinischen Alltag bestimmt werden kann und somit eine valide Beobachtung des Ernährungszustandes im Verlauf ermöglicht. Die Praktikabilität muss in Zukunft im Vergleich zu den bisher bestimmten Parametern (BMI, Körpergewicht) noch genauer überprüft werden. Da ein echter Verlust der BCM mit der Reduktion des PA einhergeht, wurden für den PA ähnliche Ergebnisse gefunden. Auch wenn der PA zu Beginn der Messungen nicht signifikant mit der ALSFRS-R korrelierte, so zeigten sich im Gesamtkollektiv im Vergleich zu ermittelten Normwerten aus der Literatur (Barbosa-Silva et al. 2005) deutlich erniedrigte Werte. Im Verlauf kam es zu einer weiteren Abnahme des PA und einer signifikanten Korrelation mit der ALSFRS-R. Zusätzlich wurde eine retrospektive Analyse von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Endstadium heran gezogen. Diese zeigte bei 52 Patienten eine deutlich erhöhte mittlere Sterblichkeit (mittlere Überlebenszeit von 8,6 Monaten) bei Patienten mit einem PA ≤ 5,57° im Vergleich zu den Patienten mit einem PA > 5,57° (mittlere Überlebenszeit 40,4 Monate). Daraus wurde geschlossen, dass der PA als Prognosefaktor und möglicherweise auch als Verlaufsparameter während der palliativen Therapie gelten kann. In einer weiteren Arbeit, in der HIV-Patienten auch in frühen Krankheitsstadien unter anderem auch hinsichtlich des PA untersucht worden sind, konnte dieser als der beste einzelne prädiktive Wert in Bezug auf das Langzeitüberleben bereits in frühen Stadien identifiziert werden (Ott et al. 1995). Die Interpretation geht dahin, dass es bei HIV-Patienten mit einer schlechten Prognose zu einem BCM-Verlust und einer Beeinträchtigung der Membranintegrität kommt (Ott et al. 1995). Diese Phänomene können nur mit-

tels BIA detektiert werden. Da es bei unseren Patienten auch zu einer messbaren Abnahme der BCM kam, ist die BIA unter Verweis auf die vorgestellten Arbeiten für detailliertere Untersuchungen hinsichtlich der Bestimmung objektiver Prognosefaktoren bei der ALS interessant.

Eine Aussage über den PA hinsichtlich eines Prognosefaktors konnte aus unseren erhobenen Daten nicht abgeleitet werden, da das Gesamtüberleben der Kohorte nicht erfasst wurde. Insgesamt spiegelt der PA ebenso wie die BCM gut den Krankheitsverlauf bzw. den Ernährungszustand des Patienten wider. Ob der PA einen ähnlichen Stellenwert wie die BCM gewinnt, bleibt aktuell offen. Dennoch sollte dieser Überlegung insbesondere bei Patienten mit supportiver Ernährungstherapie zum Beispiel im Rahmen einer PEG-Anlage Beachtung geschenkt und dauerhafte Verlaufskontrollen zu der Eruierung des PA als Prognosefaktor fortgeführt werden.

Als weiteren relevanten Parameter analysierten wir den ECM/BCM-Index, der Auskunft über die vorliegende Stoffwechsellage gibt, wobei ein Wert von <1 auf einen normalen Stoffwechsel und Werte >1 auf eine katabole Stoffwechsellage hindeutet. Interessanterweise zeigte unser Patientenkollektiv anhand dieses Wertes in 92,6 % bereits zu Beginn eine katabole Stoffwechsellage. Vergleichbare Verlaufsparameter konnten bei 59,3 % dieser Patienten erhoben werden und zeigten in 65,6 % der Subgruppe eine weitere Zunahme der katabolen Stoffwechsellage. Bei neun Patienten wurde interessanter Weise eine Verbesserung der Stoffwechselfunktion im Verlauf der Untersuchungen beobachtet. Lediglich einer dieser Patienten war mit einer PEG versorgt worden. Die Ursache für diese Entwicklung kann anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel erklärt werden, zumal bislang keine Vergleichsdaten bei der ALS aus der Literatur bekannt sind. Möglicherweise müssen andere, mit der BIA nicht erfassbare endogene Vorgänge, diskutiert werden. Beispielhaft seien die Ergebnisse zum Zusammenhang des Gewichtsverlustes zum TNF-Alpha oder zu einem bislang nicht ausreichend erklärten Hypermetabolismus erwähnt (Desport et al. 2001; Poloni et al. 2000). Desport et al. zeigten zu Beginn ihrer Analyse einen Hypermetabolismus der ALS-Gesamtkohorte im Vergleich zur altersangepassten gesunden Kontrollgruppe. Zusätzlich wiesen 67 % der Patienten einen Ruhegrundumsatz > 10 % des individuell errechneten Grundumsatzes auf (Desport et al. 2001). Da, wie oben gezeigt, unsere ALSFRS-R Werte zu Beginn und im Verlauf vergleichbar denen zu Desport et al. waren, ist

es diskussionswürdig, ob der Verlust der Funktionalität (Abfall der ALSFRS-R-Werte) mit einer Änderung der Stoffwechsellage einhergeht. Zumindest haben wir in unserem Kollektiv keine augenscheinliche Änderung der Stoffwechsellage beobachtet. Der ECM/BCM-Index zeigte kontinuierlich eine katabole Stoffwechsellage an, die hier nicht mit einem Hypermetabolismus begründet werden kann. Ein Hypermetabolismus kann über die Erfassung des Grundumsatzes (GU) festgehalten werden. Im Vergleich zur Literatur sahen wir in unserem Kollektiv keinen erhöhten Grundumsatz (Desport et al. 2001; Kasarskis et al. 1996). Im Vergleich zu unseren Patienten wurden in der Literatur sowohl bei den weiblichen als auch den männlichen Individuen deutlich höhere Werte für den Grundumsatz erreicht, die mit einem Hypermetabolismus erklärt wurden (siehe unten) (Desport et al. 2001; Kasarskis et al. 1996). In den genannten Arbeiten wurde das Phänomen des gesteigerten Energiestoffwechsels insbesondere in späten Krankheitsstadien beobachtet (Kasarskis et al. 1996). Als eine Hypothese wurde die Mobilisierung von Energiereserven aufgrund einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz verbunden mit einer erschwerten Atmung aufgestellt, die durch eine weitere Studie gestützt wurde. In dieser wurden bei 11 ALS-Patienten in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien und einer nicht invasiven Maskenbeatmung Hinweise für einen Hypometabolismus gefunden (Shimizu et al. 1991). Diese offensichtliche Diskrepanz zwischen den untersuchten Kohorten kann auch mit der hier vorliegenden Arbeit nicht erklärt werden und muss Gegenstand weiterer Analysen sein. Da die vorliegende Arbeit eine signifikante Korrelation sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Untersuchung zwischen der ALSFRS-R und dem GU aufzeigte und es offensichtlich einen sehr guten Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern gibt, kann der Grundumsatz als ein weiterer „biologischer“ Verlaufsparameter für nachfolgende Palliativstudien gelten. Wir interpretieren unsere Ergebnisse dahin gehend, dass es aufgrund des zunehmenden Verlustes der BCM und einer damit verbundenen eingeschränkten Mobilität zu einem erniedrigten Grundumsatz kommt. Diese Hypothese bedarf jedoch weiterer Abklärung, weil zum Beispiel die Arbeitsgruppe um Bouteloup einen Hypermetabolismus bei 50 % der ALS-Patienten sieht mit einer Konstanz des metabolischen Status bei 80 % der Patienten (Bouteloup et al. 2009). Weitere Untersuchungen hinsichtlich des Energiestoffwechsels sind diesbezüglich notwendig. Von besonderer Bedeutung kann dabei die Analyse vor und nach Zufuhr hochkalorischer Nahrung sein, um eine Aus-

wirkung auf die mittlere Überlebenszeit erkennen zu können und so eine individuell angepasste Ernährungstherapie zu erarbeiten.

Um in unserem Patientenkollektiv den Einfluss einer Ernährung über die PEG-Sonde abschätzen zu können, führten wir eine Subgruppenanalyse der PEG-Patienten durch. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv zeigte sich in dieser Subgruppe ein Anstieg von Grundumsatz und BCM. Diese Ergebnisse widersprachen anderen veröffentlichten Beobachtungen, in der Studie von Shimizu et al. (1991) wurde ein Hypometabolismus bei Patienten mit einer PEG gefunden. Auch die ECM/BCM-Werte ergaben eine signifikante Korrelation mit dem Vorhandensein einer PEG, wodurch ein Rückschluss auf eine tendenziell verbesserte Stoffwechsellage unter PEG möglich ist. Obwohl die genauen Vorgänge nicht detailliert erklärt werden können, kann zumindest gesagt werden, dass die PEG einen Einfluss auf die Stoffwechsellage nimmt.

Die übrigen gemessenen Werte (ECM, ECW, ICW, TBW, R, Xc) der BIA im Gesamtkollektiv sind für die Beurteilung und Wertung der oben genannten Parameter von Bedeutung, insbesondere um einen Verlust der Körperzellmasse zu unterscheiden von falsch hoch bzw. niedrig errechneten Werten z.B. bei Patienten mit Wasser- oder Lymphflüssigkeitseinlagerungen (Ödemen). Im Einzelnen wurden diese zur Wahrung der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt.

Insgesamt zeigten sich plausible Zusammenhänge der einzelnen Parameter, die als Ausdruck einer wenig störanfälligen Messung gewertet werden können. Die hier vorgestellten Ergebnisse geben aktuell einen Trend wieder, der in nachfolgenden Untersuchungen kritisch beobachtet werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Bioelektrische Impedanzanalyse eine einfach durchführbare, nicht invasive und valide Methode zur Erfassung des Ernährungszustandes bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose darstellt. Darüber hinaus ergaben sich aus den Messungen über die einfache Bestimmung des BMI und des Körpergewichtes hinausgehende wertvolle Parameter zur Analyse der Körperzusammensetzung. Vor allem die oben einzeln aufgearbeiteten Werte wie PA, BCM, Grundumsatz, ECM/BCM-Index, FFM und FM stellen Faktoren zur Erkennung einer Mangelernährung dar, auch wenn in unserem Patientengut eine definitionsgemäße Malnutrition nur in einem Fall vorlag. Vor allem sind die oben genannten Werte als Verlaufsparameter viel versprechend.

Obgleich die vorliegende Arbeit im Vergleich zur Mehrzahl der Studien aus der Literatur hohe Patientenzahlen sowie eine Verlaufsbeobachtung über einen längeren Zeitraum und eine Auswertung aller BIA-Parameter präsentierte, sind auch Kritikpunkte zu nennen. Zum einen wurden die Patienten zu unterschiedlichen Stadien der Erkrankung eingeschlossen, wodurch ein exakter Vergleich zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten erschwert war, und zum anderen konnten nicht alle Patienten über den gesamten Zeitraum zu jedem Messzeitpunkt untersucht werden. Diese Fehlerquelle kann jedoch unproblematisch in weiteren Verlaufsuntersuchungen im Vorfeld vermieden werden und somit die vorliegende Arbeit als eine aussagekräftige Pilotstudie bezeichnet werden. Daran anknüpfend sollten weitere Verlaufsanalysen mit großen Patientenzahlen vor allem im Hinblick auf eine Analyse möglicher Prognosefaktoren und valider Parameter für eine Therapiekontrolle erfolgen.

5. Zusammenfassung

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) stellt eine progrediente degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems dar, bei der es zu einer Schädigung des ersten und zweiten Motoneurons kommt. Da eine definitive kausale Therapie der Erkrankung nicht zur Verfügung steht, liegt der Schwerpunkt auf medikamentösen und nicht-medikamentösen Ansätzen zur Therapie der einzelnen Krankheitssymptome. Hierfür sind unter anderem Kenntnisse des Ernährungszustandes der Patienten und die Detektion einer möglichen Mangelernährung von Bedeutung, da die Malnutrition als einer der Faktoren identifiziert werden konnte, die mit einer schlechteren Prognose des Krankheitsverlaufs einhergehen. Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) stellt eine bei anderen Erkrankungen bereits etablierte Messmethode dar, um über die Bestimmung des Körpergewichts und die Ermittlung des Body Mass Index (BMI) hinausgehend den Ernährungszustand eines Individuums zu erfassen.

Ein Ziel der Arbeit war es, die Methode der BIA auf ihre Anwendbarkeit bei Patienten mit einer ALS zu prüfen. Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob eine Aussage über die Rolle der BIA-Parameter als prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf gemacht werden kann.

Insgesamt wurden 54 Patienten mit einer ALS in unterschiedlichen Krankheitsstadien prospektiv analysiert. Während des Beobachtungszeitraumes wurden longitudinal klinische Daten erhoben und die BIA-Parameter gemessen. Die Ergebnisse der Analyse waren gut reproduzierbar und zeigten, dass nahezu alle Patienten zum Studieneinschluss bereits eine katabole Stoffwechsellage aufwiesen, während nach Analyse der klinischen Daten nur ein Patient als mangelernährt galt. Wenngleich die kleinen Fallzahlen für endgültige Aussagen limitierend erscheinen, können wir die folgenden Hypothesen aufstellen:

1. Bei der ALS stellen Phasenwinkel (phase angle, PA), Körperzellmasse (*body cell mass*, BCM), Grundumsatz, ECM/BCM-Index (*extra cellular mass,* Extrazellulärmasse, ECM), fettfreie Masse (*fat free mass,* FFM) und Fettmasse (*fat mass,* FM) Messparameter zur Erkennung einer Mangelernährung dar
2. PA und BCM sind prognostisch relevante Parameter

3. Der ECM/BCM-Index stellt eine katabole Stoffwechsellage dar
4. Die in der Literatur beschriebene Erhöhung des Grundumsatzes beschränkt sich – aus unserer Sicht überraschenderweise – auf späte Phasen der Erkrankung
5. Die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) erhöht den Grundumsatz und die BCM
6. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Ergebnisse der BIA geschlechtsspezifisch interpretiert werden sollten; inwieweit sie Ausdruck geschlechtsspezifischer Phänotypen (z.B. Überwiegen des bulbären Verlaufstyps beim weiblichen Geschlecht) sind, bleibt offen

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die BIA eine einfach durchführbare valide Methode zur Erfassung der Körperzusammensetzung darstellt und darüber hinaus abseits klinisch erhobener Parameter wichtige Informationen über den Ernährungszustand liefert. Im Vergleich zu anderen Studien analysierten und bewerteten wir alle wesentlichen BIA-Parameter. Daraus wurde ersichtlich, dass mehrere der Parameter als biologische Marker insbesondere auch hinsichtlich zukünftiger Verlaufskontrollen, auch bei Interventionsstudien, angewendet werden können. Diese Ergebnisse lassen zu, in nachfolgenden Studien und Anwendungen der Methode Schlüsse für die individuelle Ernährungstherapie der Patienten zu ziehen. Zukünftige Studien mit ebenfalls longitudinaler Beobachtung von ALS-Patienten sollten folglich die BIA als Methode zur Verlaufskontrolle der Ernährung anwenden.

6. Literaturverzeichnis

1. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr: Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. Am J Clin Nutr 82: 49-52 (2005).

2. Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tolli J, Sjostrom L, Isaksson OG: Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. J Clin Endocrinol Metab 76: 309-317 (1993).

3. Ben Hamida M, Hentati F, Ben Hamida C: Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis). Conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy. Brain 113: 347-363 (1990).

4. Marin B, Couratier P, Preux PM, Logroscino G: Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? Neuroepidemiology 36: 29-38 (2011).

5. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, Preux PM, Couratier P: Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82: 628-634 (2011).

6. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med 330: 585-591 (1994).

7. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Johnston DG: Comparison of measurements of body composition by total body potassium, bioimpedance analysis, and dual-energy X-ray absorptiometry in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. Am J Clin Nutr 61: 1186-1194 (1995).

8. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM: Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. Gut 42: 188-194 (1998).

9. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, Couratier P: Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. J Neurol 256: 1236-1246 (2009).

10. Brodie DA: Techniques of measurement of body composition. Part I. Sports Med 5: 11-40 (1988).

11. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000 1: 293-299 (2000).

12. Carella MJ, Rodgers CD, Anderson D, Gossain VV: Serial measurements of body composition in obese subjects during a very-low-energy diet (VLED) comparing bioelectrical impedance with hydrodensitometry. Obes Res 5: 250-256 (1997).

13. Carri MT, Ferri A, Cozzolino M, Calabrese L, Rotilio G: Neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: the role of oxidative stress and altered homeostasis of metals. Brain Res Bull 61: 365-374 (2003).

14. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A: The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci 169: 13-21 (1999).

15. Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, Dierick I, Abel A, Kennerson ML, Rabin BA, Nicholson GA, Auer-Grumbach M, Wagner K, De Jonghe P, Griffin JW, Fischbeck KH, Timmerman V, Cornblath DR, Chance

PF: DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). Am J Hum Genet 74: 1128-1135 (2004).

16. Chiò A, Galletti R, Finocchiaro C, Righi D, Ruffino MA, Calvo A, Di Vito N, Ghiglione P, Terreni AA, Mutani R: Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 645-647 (2004).

17. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG, Eurals Consortium: Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler 10: 310-323 (2009).

18. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. Neurology 68: 1002-1007 (2007).

19. Cunha DF, Cunha SF, Unamuno MR, Vannucchi H: Serum levels assessment of vitamin A, E, C, B2 and carotenoids in malnourished and non-malnourished hospitalized elderly patients. Clin Nutr 20: 167-170 (2001).

20. De Carvalho M, Costa J, Swash M: Clinical trials in ALS: a review of the role of clinical and neurophysiological measurements. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 6: 202-212 (2005).

21. Deng HX, Hentati A, Tainer JA, Iqbal Z, Cayabyab A, Hung WY, Getzoff ED, Hu P, Herzfeldt B, Roos RP, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. Science 261: 1047-1051 (1993).

22. Deng HX, Zhai H, Bigio EH, Yan J, Fecto F, Ajroud K, Mishra M, Ajroud-Driss S, Heller S, Sufit R, Siddique N, Mugnaini E, Siddique T: FUS-immunoreactive inclusions are a common feature in sporadic and non-SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 67: 739-748 (2010).

23. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P: Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology 53: 1059-1063 (1999).

24. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P: Nutritional assessment and survival in ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 91-96 (2000).

25. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrere B, Couratier P: Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Clin Nutr 74: 328-334 (2001).

26. Desport JC, Preux PM, Bouteloup-Demange C, Clavelou P, Beaufrere B, Bonnet C, Couratier PP: Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Clin Nutr 77: 1179-1185 (2003).

27. Deurenberg P: Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. Am J Clin Nutr 64: 449S-452S (1996).

28. Dörhöfer R, Pirlich M: Das B.I.A.-Kompendium. Data Input GmbH, Spiegler Druckerei, Maintal, 2. Auflage (2003).

29. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC: Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 258: 613-617 (2011).

30. Dumler F, Schmidt R, Kilates C, Faber M, Lubkowski T, Frinak S: Use of bioelectrical impedance for the nutritional assessment of chronic hemodialysis patients. Miner Electrolyte Metab18: 284-287 (1992).

31. Dupuis L, Oudart H, Rene F, Gonzalez de Aguilar JL, Loeffler JP: Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 11159-11164 (2004).

32. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP: Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 10: 75-82 (2011).

33. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE: Body composition of reference children from birth to age 10 years. Am J Clin Nutr 35: 1169-1175 (1982).

34. Giess R, Holtmann B, Braga M, Grimm T, Muller-Myhsok B, Toyka KV, Sendtner M: Early onset of severe familial amyotrophic lateral sclerosis with a SOD-1 mutation: potential impact of CNTF as a candidate modifier gene. Am J Hum Genet 70: 1277-1286 (2002).

35. Goetz CG: Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. Muscle Nerve 23: 336-343 (2000).

36. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, Rowland LP: The natural history of primary lateral sclerosis. Neurology 66: 647-653 (2006).

37. Gregory JW, Greene SA, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ: Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth response? Arch Dis Child 68: 205-209 (1993).

38. Hanemann CO, Ludolph AC: Hereditary motor neuropathies and motor neuron diseases: which is which. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 3: 186-189 (2002).

39. Harris JA, Benedict FG: A Biometric Study of Human Basal Metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A 4: 370-373 (1918).

40. Heath EM, Adams TD, Daines MM, Hunt SC: Bioelectric impedance and hydrostatic weighing with and without head submersion in persons who are morbidly obese. J Am Diet Assoc 98: 869-875 (1998).

41. Janssen YJ, Deurenberg P, Roelfsema F: Using dilution techniques and multifrequency bioelectrical impedance to assess both total body water and extracellular water at baseline and during recombinant human growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 82: 3349-3355 (1997).

42. Jawaid A, Murthy SB, Wilson AM, Qureshi SU, Amro MJ, Wheaton M, Simpson E, Harati Y, Strutt AM, York MK, Schulz PE: A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. Amyotroph Lateral Scler 11: 542-8 (2010).

43. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD: Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 83: 202-210 (2006).

44. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ: Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. Am J Clin Nutr 63: 130-137 (1996).

45. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthof CG, de Vries PM, Leunissen KM: Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. J Am Soc Nephrol 4: 98-104 (1993).

46. Kushner RF, Schoeller DA: Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. Am J Clin Nutr 44: 417-424 (1986).

47. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V: Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet 347: 1425-1431 (1996).

48. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong MA, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustfa N, Rio A, Shaw C, Willey E; King's MND Care and Research Team: The management of motor neurone disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: iv32-iv47 (2003).

49. Ludolph AC: 135th ENMC International Workshop: Nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis 18-20 of March 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders 16: 530-538 (2006).

50. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI: Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin Nutr 41: 810-817 (1985).

51. Mandrioli J, Faglioni P, Nichelli P, Sola P: Amyotrophic lateral sclerosis: prognostic indicators of survival. Amyotroph Lateral Scler 7: 211-220 (2006).

52. Majoor-Krakauer D, Willems PJ, Hofman A. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. Clin Genet 63: 83-101 (2003).

53. Mattsson S, Thomas BJ: Development of methods for body composition studies. Phys Med Biol 51: R203-228 (2006).

54. Mayfield SR, Uauy R, Waidelich D: Body composition of low-birth-weight infants determined by using bioelectrical resistance and reactance. Am J Clin Nutr 54: 296-303 (1991).

55. Mazzini L, Corra T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M: Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 242: 695-698 (1995).

56. Miller RG: Examining the evidence about treatment in ALS/MND. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2: 3-7 (2001).

57. Mueller WH, Harrist RB, Doyle SR, Ayars CL, Labarthe DR: Body measurement variability, fatness, and fat-free mass in children 8, 11, and 14 years of age: Project HeartBeat! Am J Hum Biol 11: 69-78 (1999).

58. Nau KL, Bromberg MB, Forshew DA, Katch VL: Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in caloric balance despite losses in mass. J Neurol Sci 129: 47-49 (1995).

59. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VMY: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314: 130-133 (2006).

60. Ockenga J, Suttmann U, Selberg O, Schlesinger A, Meier PN, Gebel M, Schedel I, Deicher H: Percutaneous endoscopic gastrostomy in AIDS and control patients: risks and outcome. Am J Gastroenterol 91: 1817-1822 (1996).

61. Organ LW, Bradham GB, Gore DT, Lozier SL: Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. J Appl Physiol 77: 98-112 (1994).

62. Orme SM, Sebastian JP, Oldroyd B, Stewart SP, Grant PJ, Stickland MH, Smith MA, Belchetz PE: Comparison of measures of body composition in a trial of low dose growth hormone replacement therapy. Clin Endocrinol 37: 453-459 (1992).

63. Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B: Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with

human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 9: 20-25 (1995).

64. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills AM: Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 44: 20-24 (2011).

65. Pencharz PB, Azcue M: Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. Am J Clin Nutr 64 S3: 485S-488S (1996).

66. Pencharz PB: Effects of neurological diseases on body composition and energy metabolism. J Pediatr Gastroenterol Nutr 25: S30-31 (1997).

67. Piccoli A, Rossi B, Pillon L: Operational equivalence between segmental and whole-body bioelectrical impedance in renal patients. Am J Clin Nutr 59: 675-676 (1994).

68. Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L, Maggiore Q: Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. Am J Clin Nutr 61: 269-270 (1995).

69. Piccoli A, Piazza P, Noventa D, Pillon L, Zaccaria M: A new method for monitoring hydration at high altitude by bioimpedance analysis. Med Sci Sports Exerc 28: 1517-1522 (1996).

70. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, Plauth M: Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 32: 1208-1215 (2000).

71. Pirlich M, Schutz T, Kemps M, Luhman N, Burmester GR, Baumann G, Plauth M, Lubke HJ, Lochs H: Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. Dig Dis 21: 245-251 (2003).

72. Pirlich M, Schutz T, Ockenga J, Biering H, Gerl H, Schmidt B, Ertl S, Plauth M, Lochs H: Improved assessment of body cell mass by segmental bioimpedance analysis in malnourished subjects and acromegaly. Clin Nutr 22: 167-174 (2003).

73. Poloni M, Facchetti D, Mai R, Micheli A, Agnoletti L, Francolini G, Mora G, Camana C, Mazzini L, Bachetti T: Circulating levels of tumour necrosis factor-alpha and its soluble receptors are increased in the blood of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 287: 211-214 (2000).

74. Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, Scavina M, Chance PF, Cornblath DR: Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Brain 122: 1539-1550 (1999).

75. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T: An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. Arch Neurol 55: 526-528 (1998).

76. Rocha JA, Reis C, Simoes F, Fonseca J, Mendes Ribeiro J: Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. J Neurol 252: 1435-1447 (2005).

77. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp R, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, Rahmani Z, Krizus A, McKenna-Yasek D, Cayabyab A, Gaston SM, Berger R, Tanzi RE, Halperin JJ, Herzfeldt B, Van den Bergh R, Hung WY, Bird T, Deng G, Mulder DW, SmythC, Laing NG, Soriano E, Pericak-Vance MA, Haines J, Rouleau GA, Gusella JS, Horvitz HR, Brown RH Jr: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 362: 59-62 (1993).

78. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW: Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 38: 73-84 (1995).

79. Schwenk A, Steuck H, Kremer G: Oral supplements as adjunctive treatment to nutritional counseling in malnourished HIV-infected patients: randomized controlled trial. Clin Nutr 18: 371-374 (1999).

80. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB: Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. Am J Clin Nutr 47: 7-14 (1988).

81. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ: Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. Hepatology 25: 652-657 (1997).

82. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? Neurology 55: 1262-1266 (2000).

83. Shimizu T, Hayashi H, Tanabe H: Energy metabolism of ALS patients under mechanical ventilation and tube feeding. Rinsho Shinkeigaku 31: 255-259 (1991).

84. Shimohata T, Yanagawa K, Tanaka K, Nishizawa M: Longitudinal analysis of age at onset and initial symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Rinsho Shinkeigaku 46: 377-380 (2006).

85. Silani V, Kasarskis EJ, Yanagisawa N: Nutritional management in amyotrophic lateral sclerosis: a worldwide perspective. J Neurol 245: S13-19 (1998).

86. Slowie LA, Paige MS, Antel JP: Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). J Am Diet Assoc 83: 44-47 (1983).

87. Stuerenburg HJ, Kunze K: Tissue nerve growth factor concentrations in neuromuscular diseases. Eur J Neurol 5: 487-490 (1998).

88. Swash M, Desai J: Motor neuron disease: classification and nomenclature. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 105-112 (2000).

89. Testa D, Lovati R, Ferrarini M, Salmoiraghi F, Filippini G: Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5: 208-212 (2004).

90. Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Nieman FH, Van Kreel BK, Heidendal GA, Van Hooff JP: Body composition in renal transplant patients: bioimpedance analysis compared to isotope dilution, dual energy X-ray absorptiometry, and anthropometry. J Am Soc Nephrol 10: 1067-1079 (1999).

91. Wirth R, Miklis P: Bioelectric impedance analysis in the diagnosis of malnutrition. Z Gerontol Geriatr 38: 315-321 (2005).

7. Danksagungen

Ich danke folgenden Personen, durch deren Hilfe und Unterstützung die vorliegende Dissertation zustande gekommen ist:

Prof. Dr. A.C. Ludolph, Ärztlicher Direktor der Neurologischen Abteilung der Universität Ulm, RKU für die Bereitstellung des wissenschaftlichen Themas, die stetige Motivation und das persönliche Engagement

PD Dr. A.-D. Sperfeld für die intensive Unterstützung und Motivation bei der Umsetzung dieser Dissertation, für die fruchtbaren Diskussionen und wertvollen Verbesserungsvorschläge, zudem für ihre Geduld und dafür, dass sie immer als Ansprechpartnerin für Fragen und Probleme zur Verfügung stand

Dr. M. E. Wigand, meinem lieben Freund, für die Motivation, seine Geduld und die wertvolle Unterstützung

Dr. A. Unrath für die hilfreichen Ratschläge und seine Unterstützung

Dr. P. Kühnlein für die Hilfe bei der Einarbeitung in die angewandte Methode

S. Raubold, D. König und S. Löpke für die technische Unterstützung, ohne deren Hilfe die Vielzahl der Messungen nicht zustande gekommen wäre

C. und M. Endruhn, meinen lieben Eltern, die mich sehr durch ihre stetige Motivation, das immer aufgebrachte Verständnis, die Geduld und ihr Interesse an der Umsetzung der Dissertation unterstützt haben

8. Lebenslauf

Sonja Endruhn	Weinhofberg 11 89073 Ulm
geboren am 04. Februar 1976 in Neumünster	0177/2344590 sonja.endruhn@uni-ulm.de
ledig	sonja.endruhn@gmx.de

Berufliche Tätigkeit:

seit 07/2011	Fachärztin für Neurologie in der Abteilung Neurologie der Rehabilitations- und Universitätskliniken Ulm (RKU)
10/2004-07/2011	Assistenzärztin in der Abteilung Neurologie der Rehabilitations- und Universitätskliniken Ulm (RKU)
01/2009-12/2009	Rotation in die Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik II der Universität Ulm im BKH Günzburg inklusive Suchtmedizin und Gerontopsychiatrie
01/2004-09/2004	Ärztin im Praktikum in der Abteilung Neurologie der Rehabilitations- und Universitätskliniken Ulm (RKU)
seit 2004	- Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen - Palliativsprechstunde - Neuromuskuläre Ambulanz - Rotation Neuroradiologie (CT, CT-Angio, MRT) - klinische Lehre und Doktorandenbetreuung - Neurologische Konsiliartätigkeit in sämtlichen Fachabteilungen der Universitätsklinik Ulm

Studium:

1996-2003 Studium der Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

1999 Ärztliche Vorprüfung

2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Nebentätigkeit in der Pflege im Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster

2002-2003 Praktisches Jahr (Kiel, St. Gallen, Rendsburg)

- Innere Medizin in der 2. Medizinischen Klinik der Universität Kiel im Städtischen Krankenhaus Kiel, Prof. Dr. Dr. M. Kneba, Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie
- Neurologie im Kantonsspital St. Gallen, Prof. Dr. B. Tettenborn
- Chirurgie im Kreiskrankenhaus Rendsburg

2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Approbation
Gesamtnote: gut (2,16)

Freiwilliges Soziales Jahr:

1995 bis 1996 Zinnendorf Stiftung, Heim für schwerstpflegebedürftige jüngere Menschen, Hamburg

Schulbildung:

1986 bis 1995 Gymnasium, Klaus-Groth-Schule, Neumünster

1995 Allgemeine Hochschulreife

1982 bis 1986 Grundschule Schipphorst

Sprachen:

Deutsch	Muttersprache
Englisch	fließend in Wort und Schrift
Französisch	Grundkenntnisse
Latein	Großes Latinum

Ulm, den 20.12. 2011 Sonja Endruhn