Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

Kardiale Beteiligung
bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Benjamin Josef Schmid
Biberach / Riss

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Walcher

Tag der Promotion: 13.01.2017

Widmung

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung ..... - 1 -

1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose ..... - 1 -

1.1.1 Beschreibung und Epidemiologie ..... - 1 -

1.1.2 Diagnostik und Therapie ..... - 2 -

1.1.3 Krankheitsverlauf und Todesursachen ..... - 3 -

1.1.4 Kardiale Beteiligung ..... - 4 -

1.1.5 Zielsetzung der Arbeit ..... - 5 -

2. Patienten und Methoden ..... - 6 -

2.1 Patienten ..... - 6 -

2.2 Methodik ..... - 7 -

2.2.1 Kardiovaskuläre-Magnetresonanztomographie ..... - 7 -

2.2.2 Ablauf und Auswertung der Kardio-MRT-Untersuchung ..... - 8 -

2.2.3 Echokardiographie ..... - 12 -

2.2.4 Elektrokardiogramm ..... - 13 -

2.2.5 Laborchemische Untersuchungen ..... - 14 -

2.2.6 Lungenfunktionsuntersuchung ..... - 15 -

2.2.7 Statistische Methoden ..... - 16 -

3. Ergebnisse ..... - 17 -

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs ..... - 17 -

3.2 Kardiovaskuläre-Magnetresonanztomographie ..... - 19 -

3.3 Echokardiographie ..... - 24 -

3.4 Elektrokardiogramm ..... - 24 -

3.5 Laborchemische Untersuchungen ..... - 28 -

3.6 Lungenfunktionsuntersuchung ..... - 29 -

4. Diskussion ..... - 31 -

4.1 Diskussion der Studienpopulation ..... - 31 -

4.2 Diskussion der Ergebnisse ..... - 31 -

4.2.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie ..... - 31 -

4.2.2 Echokardiographie ..... - 34 -

4.2.3 Langzeit-EKG ..... - 36 -

4.2.4 12-Kanal EKG ..... - 37 -

4.2.5 Laborchemische Untersuchungen ..... - 37 -

4.2.6 Lungenfunktionsuntersuchungen ..... - 39 -

4.3 Limitierungen und Probleme der Studie ..... - 39 -

4.4 Schlussfolgerungen ..... - 40 -

5. Zusammenfassung ..... - 42 -

6. Literaturverzeichnis ..... - 44 -

7. Anhang ..... - 51 -

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	body-mass-index
C9ORF72	chromosome 9 open reading frame 72
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Muscle-Brain
CI	Cardiac Index
Cu-Zn-SOD	Kupfer/Zink-Superoxiddismutase
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
fALS	familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
FEV_1	forciertes exspiratorisches Volumen (in 1 Sekunde)
FTD	Frontotemporale Demenz
FTLD	frontotemporal lobar degeneration
FUS-Gen	Fused in sarcoma-Gen
FVC	forcierte Vitalkapazität
HLVh	Hypertrophie linker Vorhof
HMV	Herzminutenvolumen
HRVh	Hypertrophie rechter Vorhof
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
IT	Indifferenztyp
Kardio-MRT	Kadiovaskuläre Magnetresonanztomographie
LDL	low density lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LHH	Linksherzhypertrophie

LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
MEF	mid exspiration flow
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NIV	Nicht invasive Ventilation
NT-pro BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
PEF	peak exspiration flow
PEG	perkutane endoskopische Gastrotomie
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RKU	Rehabilitationskrankenhaus Ulm
RHH	Rechtsherzhypertrophie
RT	Rechtstyp[3]
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVEDVI	rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
sALS	sporadische Amyotrophe Lateralsklerose
SM	Skelettmuskel
SSFP	steady-state free precession
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
ST	Steiltyp
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
SV	Schlagvolumen
TDP-43	TAR DNA-binding protein 43
TSE-BB	Turbo Spin Echo- Black Blood
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
üLT	überdrehter Linkstyp

1. Einleitung

1.1 Die Amyotrophe Lateralsklerose

1.1.1 Beschreibung und Epidemiologie

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder auch Charcot-Krankheit wurde erstmals von Jean-Martin Charcot (1825-1893) beschrieben (Charcot u. Joffroy 1869). Dabei handelt es sich um eine fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung der Betz-Zellen im motorischen Kortex sowie der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark. Dies führt zu einem progredienten Ausfall des ersten und zweiten Motoneurons (Ludolph 2011).

Prinzipiell unterscheidet man zwischen einer bulbären und einer spinalen Verlaufsform der ALS. Etwa zwei Drittel der Fälle zeigen eine spinale Verlaufsform der Erkrankung. Diese beginnt meist an den Armen oder Beinen und führt dort zu Paresen und Muskelatrophien. Als Erstsymptome zeigen sich häufig Muskelschwäche in den Extremitäten sowie Muskelkrämpfe und Faszikulationen, welche spontan oder auch belastungsabhängig auftreten können. Die Paresen breiten sich vertikal bzw. horizontal über den Körper aus, je nachdem welches Motoneuron vorwiegend betroffen ist, unter relativer Schonung der äußeren Augenmuskeln. Bulbäre Verlaufsformen, welche circa ein Drittel der Fälle ausmachen, zeigen eine rasche Progredienz der Symptome mit frühzeitiger Dysphagie und Dysarthrie. Ein weiteres typisches Symptom ist eine progrediente Zungenatrophie mit Fibrillationen. In fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung erscheinen Atemstörungen bis hin zur respiratorischen Insuffizienz und teilweise erhöhte Affektdurchlässigkeit wie pathologisches Weinen und Lachen (Wijesekera et al. 2009); (Ludolph et al. 1992). Neuere Erkenntnisse gehen von einem Zusammenhang der ALS mit der Frontotemporalen Lobärdegeneration (frontotemporal lobar degeneration = FTLD) aus. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 45 - 50 % der ALS-Erkrankten ein kognitives Defizit (vor allem exekutive Funktionen) aufweisen. Dabei erfüllen 15 – 20 % der Patienten schon die Kriterien einer Demenzerkrankung. Ein Zusammenhang von Frontotemporaler Demenz und Amyothropher Lateralsklerose bestätigte sich mit der Entdeckung der Mutation von C9ORF72 auf Chromosom 9p21, welche bei beiden Erkrankungen ursächlich sein kann. Inzwischen wurde die ALS-FTD als Spektrumserkrankung

anerkannt (Sieben et al. 2012). Vor 7 Jahren konnte mit dem TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) ein intraneuronaler Proteineinschluss nachgewiesen werden, der wohl eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus bei der Entstehung der Amyotrophen Lateralsklerose spielt (Sloan et al. 2013).

In Europa und Nordamerika liegt die Inzidenz der sporadischen amyotrophen Lateralsklerose zwischen 1,5 und 2,7 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr. Nach Diagnosestellung beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit ohne invasive Beatmung circa 2 bis 4 Jahre. Dadurch liegt die Prävalenz der Erkrankung zwischen 2,7 und 7,4 pro 100.000 Einwohnern und Jahr. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn ist in Deutschland um das 66. Lebensjahr (20-80 Jahre) datiert, wobei Männer geringfügig häufiger erkranken als Frauen. Das Verhältnis liegt bei etwa 1,5 – 2 : 1. Bei etwa 5% der ALS-Erkrankten tritt die Erkrankung familiär gehäuft auf (fALS). Hier konnten verschiedene heterogene Genmutationen ermittelt werden. Mutationen von C9ORF27 (Chromosom 9 p21), Kupfer/Zink-Superoxiddismutase (Cu-Zn-SOD), TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43-Gen; Chromosom 1p36.2) und FUS-Gen (Fused in sarcoma-Gen; Chromosom 16p11.2) spielen dabei eine Rolle. 90-95% der ALS-Erkrankten zeigen eine sporadisch auftretende Form (sALS) (Ludolph et al. 2012); (Sperfeld et al. 2004); (Wijesekera et al. 2009); (Wolf et al. 2014); (Uenal et al. 2013); (Worms et al. 2001).

1.1.2 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose einer ALS richtet sich nach Kriterien von El-Escorial, welche 1994 aufgestellt und 1998 revidiert wurden. Die Anwesenheit einer Degeneration des ersten und zweiten Motorneurons sowie eine fortschreitende Ausbreitung der Erkrankung sind hierbei ausschlaggebend. Je nach Ausprägung des Schädigungsmusters wird in klinisch definitive, klinisch wahrscheinliche, klinisch mögliche und klinisch vermutete ALS unterschieden. Andere Erkrankungen müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Durch Anamnese, klinisches Erscheinungsbild sowie Zusatzuntersuchungen wie Elektromyographie (EMG), elektrophysiologische Untersuchungen mit sensibler und motorischer Elektroneuromyographie kann eine Diagnosestellung erfolgen (Brooks et al. 2000).

Da die Ätiologie der ALS bis heute weitgehend ungeklärt ist, gibt es keine kausale Therapie der Erkrankung. Lediglich die Gabe des Glutamatantagonisten Riluzol konnte die Krankheitsprogression geringfügig verzögern und somit die Überlebenszeit der ALS-Patienten verlängern. Ein Effekt bei älteren ALS-Erkrankten oder in fortgeschrittenem Krankheitsstadium konnte jedoch nicht ausreichend bewiesen werden. Der palliativen und symptomatischen Behandlung der Patienten durch ein multidisziplinäres Team aus Neurologen, Pflegepersonal, Logopäden, Ergotherapeuten et cetera kommt daher eine besonders hohe Bedeutung zu (Sperfeld et al. 2004).

1.1.3 Krankheitsverlauf und Todesursachen

Die Amyotrophe Lateralsklerose verläuft bei circa 95 % der Erkrankten unaufhaltsam fortschreitend und endet nach einer mittleren Überlebensdauer von 3,5 Jahren fatal (Sperfeld et al. 2004). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zunehmend zu Schluckstörungen, was zu Problemen mit der Nahrungsaufnahme führt. Dies hat meist die Anlage einer PEG-Sonde zur Folge, um eine entsprechende Kalorienzufuhr zu sichern. Ein erhöhter LDL-Spiegel (Low density lipoprotein) sowie ein hoher Body-Mass-Index (BMI) stellen für die Patienten dabei einen günstigen prognostischen Faktor dar (Dupuis et al. 2008). Zunehmende Dysarthrie schränkt die Erkrankten zusätzlich in ihrer Kommunikationsfähigkeit ein. Eine frühzeitige Hilfestellung durch Logopäden und Kommunikationshilfen sollte deshalb gewährleistet sein. Häufig leiden Patienten mit vorwiegend bulbärem Verlauf an gesteigertem Speichelfluss, was vor allem der Unfähigkeit zu Schlucken sowie der Schwäche der Nackenmuskulatur geschuldet ist. Desweiteren sind Atem- und Atemhilfsmuskulatur an der Erkrankung beteiligt, was zu einer alveolären Hypoventilation und schließlich zur respiratorischen Insuffizienz führt. Erste Symptome, die durch eine nächtliche Hyperkapnie entstehen, sind Kopfschmerzen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Die verminderte Respirationsfähigkeit stellt zudem einen idealen Nährboden für Krankheitserreger dar, sodass es gehäuft zu Infektionen im oberen Respirationstrakt kommt. Schreitet die Krankheit entsprechend fort, kann eine nichtinvasive Maskenbeatmung (NIV) die Lebensqualität der Erkrankten verbessern und lebensverlängernd wirken (Leigh et al. 2003).

Der begrenzende Faktor für die Lebenserwartung der ALS-Patienten stellt die respiratorische Insuffizienz dar, welche durch Aspiration und einer daraus resultierenden Pneumonie, aber auch durch Paresen der Atemhilfsmuskulatur hervorgerufen wird. Weitere Todesursachen bei ALS sind Herzversagen, Komplikationen nach Operationen, Lungenembolien, Selbstmord, plötzlicher Herztod sowie weitere unbekannte Ursachen (Corcia et al. 2008); (Gil et al. 2008).

1.1.4 Kardiale Beteiligung

Definitionsgemäß ist die ALS eine Krankheit, welche das erste und zweite Motoneuron und somit das somatische Nervensystem betrifft (Brooks et al. 2000). In den letzten Jahren konnte in verschiedenen Studien jedoch gezeigt werden, dass nicht nur das somatische Nervensystem sondern auch das autonome Nervensystem an der Erkrankung beteiligt sind. So konnten beispielsweise gesteigerte Noradrenalinplasmaspiegel, ein verlängerter Colon-Transit oder auch erhöhte Ruhepulsfrequenzen nachgewiesen werden (Linden et al. 1998); (Ohno et al. 2001); (Toepfer et al. 1999). Auch das Absinken des nächtlichen Blutdrucks, eine verringerte Variabilität der Herzfrequenz oder der Verlust der Korrelation zwischen Blutdruck und Herzfrequenz wurden in Studien beschrieben (Murata et al. 1996); (Pavlovic et al. 2010). Desweiteren gibt es deutliche Hinweise darauf, dass auch das Myokard von der Amyotrophen Lateralsklerose betroffen ist (Gdynia et al. 2006). Schon bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Multisystematrophie (MSA) oder Morbus Parkinson konnte gezeigt werden, dass Veränderungen des autonomen Nervensystems vor allem das Risiko von Herzrhythmusstörungen beziehungsweise eines plötzlichen Herztods signifikant erhöhen. Dabei spielt vor allem eine Dysfunktion des sympathischen und parasympathischen Systems eine wesentliche Rolle. Es scheint zu einem übersteigerten Sympathikotonus sowie zur gleichzeitigen Abnahme des Vagotonus zu kommen und somit zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Dies könnte zum Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs führen (Asai et al. 2007); (Baltazhieva et al. 2005); (Pisano et al. 1995). Dadurch wird das Risiko einer kardialen Komplikation enorm erhöht. In einigen Studien, welche die Todesursachen bei der ALS beschreiben, wird deutlich, dass kardiale Ursachen, vor allem in Form eines plötzlichen Herztodes (sudden cardiac death), mit eine

entscheidende Rolle spielen (Corcia et al. 2008); (Gil et al. 2008). Durch die kontinuierlich verbesserte Behandlung der respiratorischen Insuffizienz, welche als Haupttodesursache bei ALS-Patienten gilt, rücken kardiale Probleme als Todesursache immer mehr in den Vordergrund (Sancho et al. 2011); (Shimizu et al. 1994).

1.1.5 Zielsetzung der Arbeit

Zusammenfassend kann man bei der ALS von einer Multisystemdegeneration sprechen, deren Schwerpunkt in der Willkürmotorik liegt (Ludolph et al. 2012). Dazu gehören auch kardiale Symptome, welche im klinischen Alltag bei der ALS eine eher untergeordnete Rolle spielen. Zu den Standarduntersuchungen für Herzerkrankungen werden vorwiegend Echokardiographie (TTE) und Elektrokardiographie (EKG) eingesetzt. Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) spielt in der Routinediagnostik dabei eine kleine Rolle. Neben der hervorragenden Bildqualität eignet sich die Kardio-MRT jedoch einerseits zur Erfassung der Anatomie und Funktion des Herzens, wobei Wandbewegung, Muskelmasse, ventrikulärer Blutfluss und Volumen gemessen werden können. Andererseits können Herzklappen, kardiale Tumoren sowie herznahe Gefäße differenziert dargestellt werden. Außerdem erlaubt die Untersuchung mittels Kernspintomographie, myokardiale Veränderungen wie Durchblutungsstörungen, fibrotische aber auch inflammatorische Reaktionen aufzudecken (Lima et al. 2004).

Bislang ist keine Studie bekannt, die eine Beteiligung des Herzens bei Amyotropher Lateralsklerose durch den Einsatz einer kardiovaskulären Magnetresonanztomographie untersuchte. Das Ziel dieser Arbeit soll sein, mithilfe der Kardio-MRT eventuelle kardiale Pathologien aufzudecken, frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls zu behandeln, welche durch die Standardverfahren der Diagnostik nicht nachweisbar sind. Durch eine zusätzliche umfassende kardiale Untersuchung mithilfe von Echokardiographie, Langzeit-EKG und einer Blutuntersuchung mit kardialen Markern wie Troponin I, Creatinkinase (CK), CK-MB (Myokardtyp) und N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) sollen eventuelle Pathologien zusätzlich verdeutlicht oder ausgeschlossen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In die klinische Studie wurden 35 konsekutive Patienten im Zeitraum von August 2011 bis Dezember 2012 eingeschlossen. Dabei wurden ALS-Erkrankte untersucht, welche sich zur stationären Behandlung in der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Ulm befanden. Dieser Aufenthalt war meist zur Einholung einer Zweitmeinung bei Diagnose ALS, zur Anlage einer PEG-Sonde beziehungsweise zur Etablierung einer nichtinvasiven Maskenbeatmung (NIV) begründet.

Es wurden Patienten rekrutiert, bei welchen eine Amyotrophe Lateralsklerose nach den El-Escorial Kriterien (siehe oben) mit der Einteilung klinisch-definitiv, klinisch-wahrscheinlich oder klinisch möglich vorlag. Bei jeweils einem Patient lag eine laborgestützte Diagnose beziehungsweise eine Primäre Lateralsklerose vor. Gefragt und in die Studie eingeschlossen wurden lediglich Patienten, welche voll einwilligungsfähig und aufklärbar waren, sowie über ihre Diagnose bereits unterrichtet wurden. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, welche bei fortgeschrittener Erkrankung eine deutlich eingeschränkte Respirationsfähigkeit aufwiesen. Durch die flache Lagerung im Kernspintomographen sowie den notwendigen Atemmanövern während der Untersuchung wäre mit Komplikationen zu rechnen gewesen. Auch klaustrophobische Patienten wurden aufgrund der relativ engen Röhre des Kernspintomographen nicht in die Studie aufgenommen. 18 ALS-Erkrankte, die bereits einer Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, konnten aus diversen Gründen nicht eingeschlossen werden. Führend war dabei ein zeitlich zu kurzer stationärer Aufenthalt, um an allen Untersuchungen, vor allem an der Kardio-MRT Untersuchung, teilnehmen zu können. Eine Patientin erlag während des Aufenthalts in der Neurologischen Klinik ihrer Erkrankung. Bei einem weiteren Patienten wurde die Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose nach einer Muskelbiopsie revidiert. 12 weitere Patienten lehnten eine Teilnahme ab oder konnten aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes nicht eingeschlossen werden. Gründe für eine Ablehnung waren meist die lange Liegezeit von mindestens 45 Minuten im Kernspintomographen beziehungsweise fehlende Motivation zur Teilnahme an einer klinischen Studie.

Nach ausführlicher Aufklärung und Information über mögliche Nebenwirkungen mussten alle Studienteilnehmer zur Teilnahme an der Studie schriftlich einwilligen sowie der Nutzung ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken und zur anonymen Veröffentlichung der Ergebnisse ihr Einverständnis erteilen. Bei Unfähigkeit der Patienten zur Unterschrift, hauptsächlich aufgrund fortgeschrittener Paresen, wurde die Einwilligung von einer bevollmächtigten Person im Namen des Erkrankten erteilt. Die Teilnahme zur klinischen Studie erfolgte auf freiwilliger Basis sowie ohne finanzielle Entlohnung. Es war jederzeit möglich, die Teilnahme ohne Angabe von Gründen bei weiterer stationärer klinischer Versorgung abzubrechen. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universitätsklinik Ulm vorgelegt und von dieser geprüft und genehmigt (Ethikvotum 05/11).

2.2 Methodik

2.2.1 Kardiovaskuläre-Magnetresonanztomographie

Seit der ersten Beschreibung Anfang der 90er Jahre ist die Kardiovaskuläre-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) ein etabliertes diagnostisches Verfahren, dessen Vorteile im Gegensatz zu anderen kardialen Untersuchungsmethoden vor allem in der fehlenden Strahlenbelastung und der Nichtinvasivität liegen. Durch technische Fortschritte in der Bildgebung der Kernspintomographie konnte im Laufe der Zeit eine verbesserte Einsetzbarkeit in der Kardiologie erreicht werden (Horstick et al. 2004); (Schwab et al. 2009). Aufgrund des hervorragenden Weichteilkontrasts sowie dem Einsatz von verschiedenen Wichtungen und Kontrastmittelverstärkung können nicht nur die Funktion und Volumina des Myokards, sondern auch Hinweise auf Gewebestörungen ermittelt werden. Die nichtinvasive Gewebeanalyse mithilfe der Kardio-MRT ist nach Konsensusempfehlung der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK) aktuell die zuverlässigste Methode zum Nachweis von sekundären Kardiomyopathien (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. 2013). Die Kardio-MRT bietet somit ideale Vorrausetzungen zur Untersuchung einer möglichen kardialen Beteiligung bei Systemerkrankungen beziehungsweise wie in unserem Fall der Amyotrophen Lateralsklerose.

Grundsätzlich werden bei der MRT-Untersuchung T1 und T2 gewichtete Bilder unterschieden. Durch verschiedene Relaxationszeiten der angeregten Protonen in den verschiedenen Geweben können mittels Empfängerspule magnetische Radiofrequenzwellen gemessen und als Bild rekonstruiert werden. In T1-gewichteten Bildern, welche sich aus der Längsrelaxation der Protonen mit der Zeitkonstante T1 ermitteln lassen, erscheint Fett hell (hyperintens) und Wasser dunkel (hypointens). Bei T2-gewichteten Bildern, die aus der Querrelaxation mit Zeitkonstante T2 ermittelt werden können, erscheint Gewebe hypointens und Wasser hyperintens. Die Anreicherung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Myokard bewirkt eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit und lässt sich nutzen, um Gewebe und Stoffwechselvorgänge noch differenzierter darzustellen (Reiser 2006).

Systematisch wurden myokardiale Kontrastmittelaufnahmen bei Patienten mit Herzmuskelentzündung von der *International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis* untersucht (Friedrich et al. 2009). Dabei wurde ein Protokoll entwickelt, dass sich bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis aber auch bei Systemerkrankungen mit kardialer Beteiligung anwenden lässt. Diese sogenannten *Lake Louis Consensus Criteria* enthält folgende Sequenzen*:* Frühe T1-gewichtete Sequenzen (Early Gadolinium Enhancement) können eine verstärkte Durchblutung des Myokards im Sinne einer Hyperämie aufzeigen. T2-gewichtete Sequenzen werden eingesetzt, um Anzeichen eines Ödems nachzuweisen. Eine späte Kontrastmittelanreicherung (Late Gadolinium Enhancement LGE) erlaubt, irreversibel geschädigtes Myokard zum Beispiel nach einem Herzinfarkt aber auch bei nichtischämischen Kardiomyopathien zu erkennen (Buckert et al. 2013); (Friedrich et al. 2009); (Greulich et al. 2012). Bei der ALS stellen diese Sequenzen einen hoffnungsvollen Ansatz zur Aufdeckung einer möglichen kardialen Beteiligung dar, weshalb diese in der Studie angewendet wurden.

2.2.2 Ablauf und Auswertung der Kardio-MRT-Untersuchung

Die Kardio-MRT-Untersuchung wurde nach Prüfung von eventuellen Kontraindikationen in der Universitätsklinik für Innere Medizin II durchgeführt. Mithilfe eines Aufklärungsbogens sowie direkt vor der Untersuchung durch einen

Kardiologen wurden alle Patienten für die Untersuchung aufgeklärt. Diese erfolgte nach dem Standard-Protokoll, wobei die intravenöse Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels obligatorisch ist. Die Untersuchung des Herzens wurde mit einem MRT Gerät der Firma Philips Healthcare (Intera, Philips Medical Systems, Best Niederlande) mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Die akquirierten Daten wurden in der Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Ulm mittels kommerziell erhältlicher Software (cvi^{42} 4.1, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) ausgewertet.

Die Studienteilnehmer wurden in Rückenlage im Tomographen platziert. Während der Untersuchung wurden die Patienten kontinuierlich überwacht, wobei EKG, Sauerstoffsättigung und Blutdruck gemessen wurden. Durch eine, meist antecubital platzierte Venenverweilkanüle wurde das gadoliniumhaltige Kontrastmittel durch eine automatische Kontrastmittelpumpe gewichtsadaptiert injiziert. Per Gegensprechanlage stand der Patient in ständiger Verbindung mit dem MRT-Personal im Vorraum, um die notwendigen Atemmanöver für die Untersuchung durchführen oder auf eventuelle körperliche Probleme hinweisen zu können.

Early Gadolinium Enhancement

Um eine Beurteilung der frühen T1-gewichteten Turbospinecho-Sequenzen (Early Gadolinium Enhancement) zu erhalten wurden in axialen Bildern des Myokards vor und nach der Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (0.1 mmol/kg Körpergewicht) Regionen innerhalb des linksventrikulären Myokards eingezeichnet. Je nach Bildqualität und Schnittebene wurde das linksventrikuläre Myokard sowie ein Skelettmuskel der rumpfnahen Muskulatur als Referenz gewählt (siehe Abb. 1). Die Kontrastmittelanreicherung wurde mit folgenden Formeln berechnet (Strohm 2006):

$$\text{Enhancement} = \frac{\text{Signalintensität post KM} - \text{Signalintensität prä KM}}{\text{Signalintensität prä KM}}$$

$$\text{Relatives Enhancement} = \frac{\text{Enhancement Myokard}}{\text{Enhancement Skelettmuskel}}$$

Normwerte: Enhancement Myokard: < 45 %

Enhancement Skelettmuskel: < 20 %

Relatives Enhancement: < 4

Bei einem Anstieg der Signalintensität in der Skelettmuskulatur von > 20% wird von einer Myositis ausgegangen. In diesem Fall wird anstelle des Relativen Enhancements ein absoluter Anstieg des myokardialen Enhancements von > 45% als „cut-off“ verwendet (Gutberlet et al. 2013).

MRT-Protokoll:

Pulsrepetitionszeit (TR) 857 ms, Echozeit (TE) 28 ms, Voxelgröße 1,45 x 1,61 mm, Schichtdicke 8 mm, Flipwinkel 90°, Matrix 256 x 229, freie Atmung.

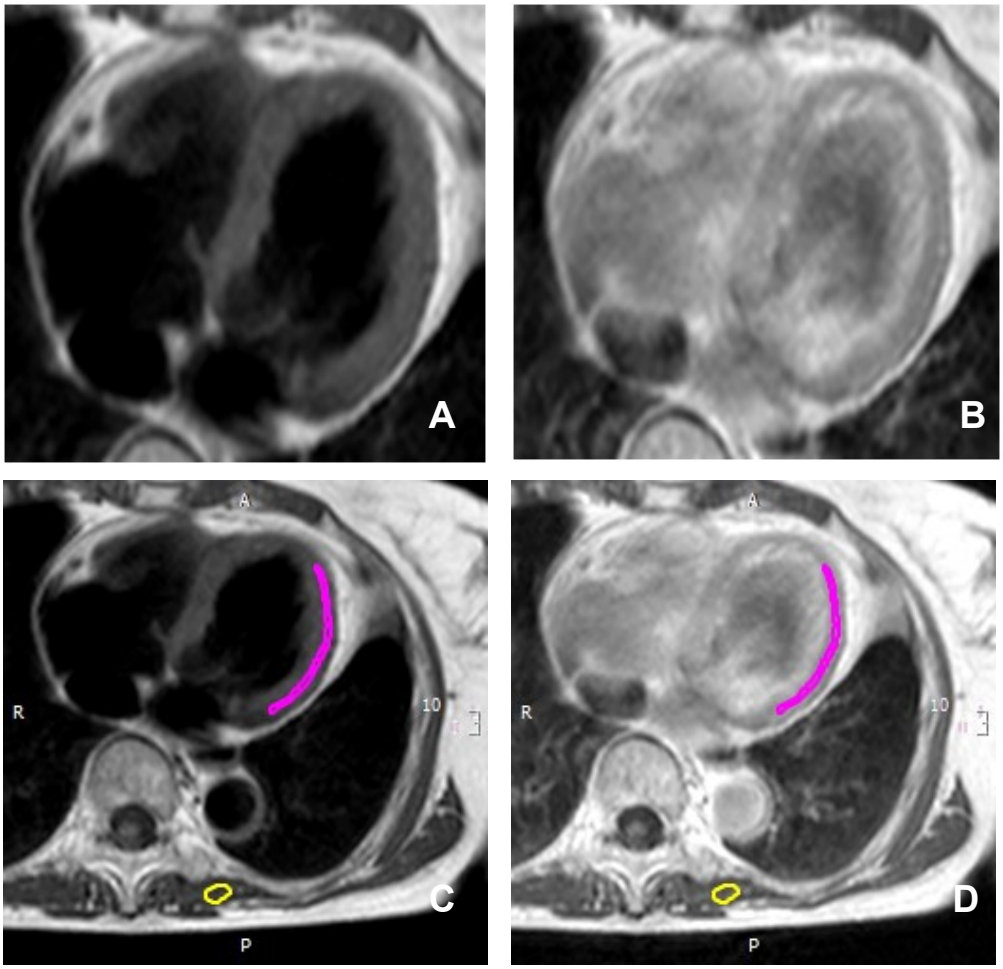

Abbildung 1: Beispielhafte Kardio-Magnetresonanztomografie-Darstellung eines Patienten des Universitätsklinikums Ulm 2011 mit Amyotropher Lateralsklerose von T1-gewichteten Turbospinecho-Sequenzen in transversaler Schichtführung mit Darstellung der Herzkammern vor (A, C) und nach (B, D) Kontrastmittelgabe. Manuell eingezeichnete Konturen des linksventrikulären Myokards sowie eines Skelettmuskels(C, D) für die Bestimmung des Enhancements von Myokard bzw. Skelettmuskel.

T2-Ratio

Mittels T2-gewichteten Short-Tau Inversion Recovery (STIR) Sequenzen zur Fettunterdrückung erfolgte eine Quantifizierung von myokardialen Ödemen in den kurzen Achsen. Hierzu wurde wieder die Signalintensität von Herz- und Skelettmuskel durch eingezeichnete Konturen verglichen. Die T2-Ratio wurde mithilfe der folgenden Formel errechnet und mit dem Normwert < 2 verglichen (Strohm 2006):

$$\text{T2-Ratio} = \frac{\text{Signalintensität Myokard}}{\text{Signalintensität Skelettmuskel}}$$

MRT-Protokoll:
Pulsrepetitionszeit (TR) 1714 ms, Echozeit (TE) 50 ms, Voxelgröße 1,7 x 1,7 mm, Schichtdicke 8 mm, Flipwinkel 90°, Matrix 236 x 203, Atemanhaltemanöver endexspiratorisch.

Late Gadolinium Enhancement (LGE)

Etwa 10 Minuten nach der Gabe von 0,1 mmol/kg gadoliniumhaltigem Kontrastmittel wurden Late Gadolinium Enhancement (LGE) - Sequenzen aufgezeichnet. Die Untersuchung des LGE erfolgte durch Auswertung von T1-gewichteten 3D Phasen-sensitiven Inversion Recovery (PSIR) Sequenzen in kontinuierlicher Kurzachsengeometrie.

MRT-Protokoll:
Pulsrepetitionszeit (TR) 5,2 ms, Echozeit (TE) 2,5 ms, Voxelgröße 1,7 x 1,7 mm, Schichtdicke 8 mm, Flipwinkel 15°, Matrix 160 x 154, Atemanhaltemanöver endexspiratorisch.

Die Begutachtung von standardisierten langen und kurzen Achsen erfolgte visuell. Es wurde nach hyperintensen Arealen in den Schnitten gesucht. Zum Ausschluss von Artefakten, wurden verschiedene korrespondierende Schichten verglichen sowie Lokalisation und Ausdehnung dokumentiert. Dabei wurde das auffällige Myokardvolumen markiert und im Vergleich zur Myokardmasse berechnet. Mithilfe eines automatischen Algorithmus werden die Late Gadolinium Enhancement

Sequenzen berechnet. Ein Signalintensitätsanstieg um mindestens vier Standardabweichungen im Vergleich zum Referenzmyokard wird hierbei als Veränderung definiert.

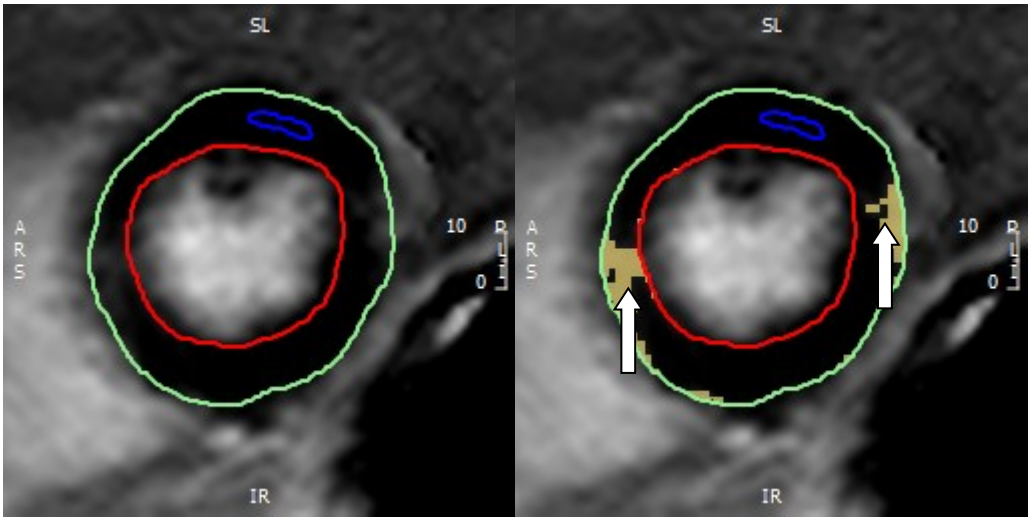

Abb. 2: Beispiel für diffuses pathologisches Late Gadolinium Enhancement in Kurzachsenorientierung der T1-Wichtung in der Kardio-Magnetresonanztomografie bei einem Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose des Universitätsklinikums Ulm 2011. Manuell eingezeichnete endo (rot) - und epikardiale (grün) Konturen sowie Referenzmyokard (blau).

2.2.3 Echokardiographie

Zur weiteren Darstellung von eventuellen Pathologien des Herzens wurde bei den ALS-Patienten, welche sich dazu bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen, in der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Dies geschah nach dem dort etablierten Standardverfahren, welches auch im klinischen Alltag zur Anwendung kommt.

Es wurden die Größe, Funktion und Wanddicke der Herzbinnenräume erfasst, sowie deren Auswurfleistung ermittelt. Auch Veränderungen der Herzklappen oder eventuelle Perikardergüsse wurden untersucht. Die echokardiographische Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage des Patienten bei leicht angehobenem Oberkörper, sofern dies möglich war. Es erfolgte die Darstellung der linksparasternalen Längs- und Querachsenebene sowie der apikalen 4- und 5-Kammerebene nach aktuellen Leitlinien. Die anatomischen Strukturen wurden im

B-Mode zweidimensional dargestellt um einen Eindruck über funktionellen Zustand und eine Beurteilung der Morphologie der Herzklappen zu erhalten. Mittels M-Mode konnten enddiastolische und endsystolische Ventrikel- und Wanddurchmesser bestimmt und so die Ventrikelfunktion errechnet werden. Durch Doppler- und Farbdopplertechnik wurde die transvalvuläre Hämodynamik untersucht um Klappeninsuffizienzen und Shuntvitien zu erkennen und den Grad einer Insuffizienz zu bestimmen.

Die transthorakale Untersuchung erfolgte mit einem Echokardiographiegerät Acuson Sequoia 512 der Firma Siemens Healthcare. Als Schallkopf wurde die Variante 4V1c mit 2,5 MHz verwendet. Sämtliche erfassten Daten wurden elektronisch gespeichert. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden durch Fachärzte für Kardiologie vorgenommen und anschließend ausgewertet.

2.2.4 Elektrokardiogramm

Langzeit-EKG

Um eventuelle Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzvariabilitäten zu erfassen, erhielten die in die Studie eingeschlossenen Patienten ein Holter-EKG, welches über mindestens 18 Stunden während des stationären Aufenthalts in der Neurologischen Klinik angeschlossen war. Vor Beginn der Registrierung wurden die Hautpartien gesäubert und gegebenenfalls von Behaarung befreit. Mithilfe eines zweikanaligen Registrierung durch bipolare rechts – und linkspräkordiale, modifizierte Ableitungen V_2 und V_5 erfolgte die kontinuierliche Aufzeichnung. Relevante Daten waren in erster Linie: Anzahl der QRS - Komplexe, Anzahl ventrikulärer und supraventrikulärer Ereignisse, Herzfrequenz während der Aufzeichnung (Minimal-, Maximal- und Mittelwert), Dauer von Phasen mit einer Herzfrequenz > 160/min oder < 50/min, Pausen, ST–Senkungen, ST–Hebungen. Für die Untersuchung wurden Geräte der Firma Philips Healthcare (Digi Trac XT Recorder) sowie der Firma AMEDTEC Medizintechnik Aue GmbH (AMEDTEC *ECGpro*®) eingesetzt. Die gewonnenen Daten wurde digitalisiert und mithilfe einer Holter Monitoring Software der Firma Philips Healthcare rechnergestützt ausgewertet. Danach erfolgte eine visuelle Kontrolle der Ergebnisse durch erfahrene Auswerter.

Auswertung externer EKG-Daten

Zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse aus den Langzeit-EKGs wurden vorhandene EKG-Daten von ALS-Patienten aus einer interventionellen japanischen Therapiestudie herangezogen. Hierbei handelt es sich um Beobachtungen aus Screening-Untersuchungen sowie Folgeuntersuchungen, die einen therapeutischen Effekt von hochdosiertem Vitamin E auf den Verlauf der ALS untersuchten. Insgesamt 65 Patienten erhielten vor Therapie mit Vitamin E sowie im Verlauf von 5 bis 10 Wochen eine EKG-Untersuchung. Die EKGs wurden hinsichtlich Herzfrequenz, Sinusrhythmus, AV-Überleitungsstörung, Lagetyp, Veränderungen der P- und T-Welle, Sokolow-Index, ST-Strecke, R-Wechsel, S-Persistenz und QTc-Zeit ausgewertet. Das Studienkollektiv setzte sich aus 42 Männern und 23 Frauen zusammen. 41 Patienten zeigten eine klinisch definitive, 24 Patienten eine klinisch wahrscheinliche Diagnose der ALS. Insgesamt litten 50 ALS-Erkrankte an einer spinalen Verlaufsform. Lediglich 13 Patienten zeigten eine bulbäre, beziehungsweise 2 Patienten eine gemischte Verlaufsform.

2.2.5 Laborchemische Untersuchungen

Um eine umfassende kardiale Diagnostik zu gewährleisten wurde den Patienten während des stationären Aufenthalts im RKU aus einer peripheren Vene Blut entnommen, um folgende Laborparameter zu bestimmen (Normalwerte in Klammern):

- Troponin I (<0,04 ng/ml)
- Creatinkinase (CK) (bis 171 U/l)
- Creatinkinase vom Myokardtyp (CK-MB) (bis 25 U/l)
- N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) (<287 pg/ml)

Während eine Erhöhung der Werte für Troponin I, CK und CK-MB Hinweise auf eine mögliche ischämische Myokardschädigung geben können, weist eine Erhöhung des Parameters NT-pro BNP auf eine Herzinsuffizienz hin (Herrmann et al. 2001); (Luchner et al. 2003).

Die abgenommenen Blutproben für Troponin I, CK und CK-MB wurden jeweils in der Abteilung für Klinische Chemie in der Neurologischen Klinik der Universität

Ulm ausgewertet. Die Proben für NT-pro BNP wurden nach Augsburg verschickt und vom Labordienstleister Synlab Services GmbH untersucht.

Die Patienten wurden über die unentgeltliche Übereignung des Körpermaterials zu wissenschaftlichen Zwecken in Kenntnis gesetzt und aufgeklärt. Ein dafür vorgesehener Übereignungsvertrag (siehe Anhang) musste von den Patienten beziehungsweise von einem Bevollmächtigten im Namen des Patienten unterzeichnet werden.

2.2.6 Lungenfunktionsuntersuchung

Zur Differenzierung eines Zusammenhangs einer kardialen Beeinträchtigung durch eine Veränderung der respiratorischen Funktion wurden die Daten von Lungenfunktionsuntersuchungen der Patienten herangezogen. Die Spirometrie wird bei ALS-Patienten im Rahmen des stationären Aufenthalts standardmäßig durchgeführt, um einen Eindruck der respiratorischen Gesamtsituation zu erhalten. Bei insgesamt 26 Patienten lag während des Untersuchungszeitraums eine solche Untersuchung vor. Bei Patienten, die respiratorisch schon zu stark eingeschränkt waren, war eine Durchführung beziehungsweise Auswertung der Spirometrie nicht möglich. Bei 2 Patienten konnte aufgrund mangelnder Kooperationsfähigkeit während der Lungenfunktionsuntersuchung keine Datenauswertung erfolgen.

Zur Lungenfunktionsmessung wurde der Vitalograph Alpha III® (Firma Vitalograph, Hamburg, Deutschland) verwendet. Dieses Gerät berücksichtigt Geschlecht, Rasse, Alter und Größe des Patienten sowie die Raumtemperatur, um die prädiktiven Werte zu berechnen.

Es wurde unter anderem die forcierte Vitalkapazität (FVC) bestimmt. Dies entspricht dem Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung (Inspiration) mit maximaler Geschwindigkeit (forciert) ausgeatmet werden kann.

Außerdem die Einsekundenkapazität, (FEV_1), das in einer Sekunde ausgeatmete Volumen aus maximaler Inspiration stellt das forcierte exspirierte Volumen der ersten Sekunde dar. Der Tiffeneau-Index (FEV_1 in % der Vitalkapazität) konnte aus den gewonnenen Werten errechnet werden. Der Normwert beträgt normalerweise > 75 % bei gesunden Probanden.

2.2.7 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden zunächst in ein Excel-Datenblatt übertragen und mit dem Programm verwaltet. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv. Für nominale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für metrische Merkmale wurden arithmetisches Mittel (mean), Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Median, Minimum und Maximum sowie 1. und 3. Quartil berechnet. Für die Darstellung der Verteilung bestimmter quantitativer Merkmale wurden Boxplots verwendet. Daraus können minimale und maximale Werte, der Median sowie das 1. und 3. Quartil und einzelne Extreme abgelesen werden. Entsprechende Abbildungen wie Boxplots, Säulen- und Punktdiagramme wurden ebenfalls mit Microsoft Excel 2007 erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Von den 35 ALS-Erkrankten waren 18 Patienten männlichen (51,4 %) und 17 Patientinnen weiblichen (48,6 %) Geschlechts. Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von annähernd 1/1. Die Verlaufsform der ALS-Erkrankung war bei 12 Patienten (34 %) vor allem von bulbärer Symptomatik geprägt. 23 Patienten (66 %) wiesen einen spinalen Krankheitsverlauf auf. Dies entspricht somit annähernd einer Verteilung von einem Drittel mit bulbärem Krankheitsverlauf und zwei Dritteln mit einer spinalen Verlaufsform der ALS-Erkrankung.

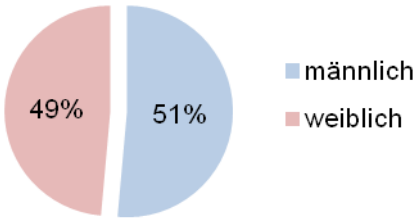

Abb. 3 : Geschlechterverhältnis der untersuchten 35 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose der Universitätsklinik Ulm 2011/2012.

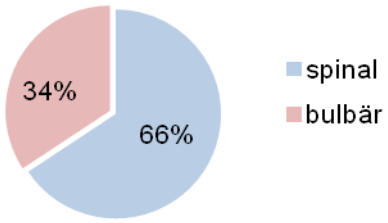

Abb. 4: Verlaufsform der Amyotrophen Lateralsklerose des untersuchten Patientenkollektivs (n=35) der Universitätsklinik Ulm 2011/2012.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 65,7 Jahren. Der älteste Patient war 85 Jahre alt. Der jüngste Patient hatte ein Alter von 40 Jahren.

Des Weiteren zeigten die Erkrankten bei einer durchschnittlichen Größe von 167,7 cm ein durchschnittliches Gewicht von 69,9 kg. Eine Patientin war bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und wog lediglich 35 kg zum Zeitpunkt der Untersuchung. Der Maximalwert lag bei 101 kg. Der Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektivs lag im Durchschnitt bei 24,95 kg/m^2. Der niedrigste errechnete Wert lag bei 11 kg/m^2. Der maximale BMI betrug 40,3 kg/m^2. Als Normwerte gelten bei Männern ein BMI von 20-25 kg/m^2, bei Frauen 19-24 kg/m^2 mit entsprechender Anpassung im Alter.

Der Nachweis von ersten Symptomen der Krankheit lag bei den Patienten maximal 8 Jahre zurück. Die minimale Krankheitsdauer betrug ein halbes Jahr. Im Durchschnitt lag der Zeitraum seit Beginn der Erkrankung 2,6 Jahre zurück.

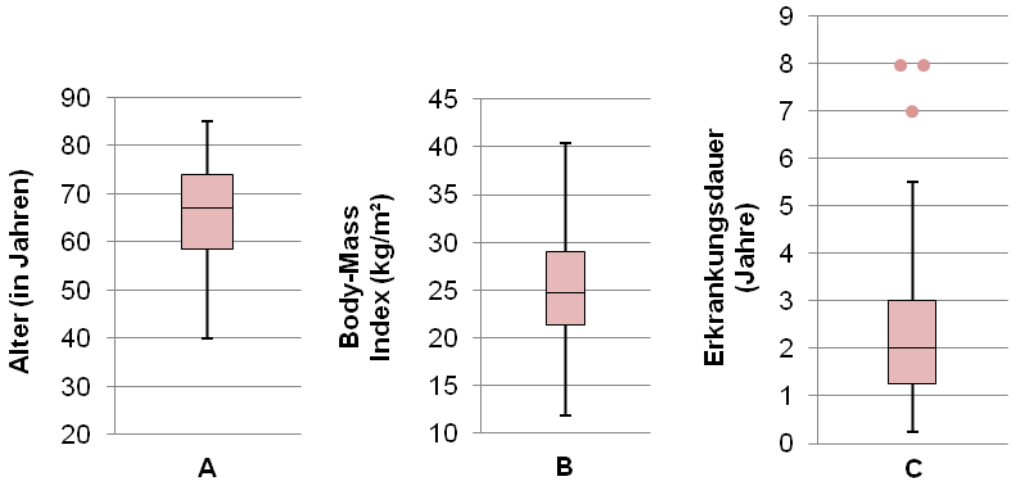

Abb. 5: A: Boxplotdarstellung des Patientenkollektivs (n=35) mit Amyotropher Lateralsklerose der Universitätsklinik Ulm 2011/2012 mit Median, oberem und unterem Quartil sowie Maximal- und Minimalwerten bzw. Extremwerten. A: Altersverteilung (in Jahren). B: Body-Mass-Index (kg/m²). C: Erkrankungsdauer.

Tabelle 1: Charakteristika der untersuchten Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose der Universitätsklinik Ulm 2011/2012 (Mittelwert ± Standardabweichung).

Fallzahl, n	35
männlich, n (%)	18 (51,4)
spinale Verlaufsform, n (%)	23 (65,7)
Alter, Jahre	67,5 ± 10,6
Größe, cm	167 ± 9
Gewicht, kg	70,1 ± 16,4
BMI, kg/m2	24,95 ± 5,27
Erkrankungsdauer, Jahre	2,6 ± 2,16

3.2 Kardiovaskuläre-Magnetresonanztomographie

Die Kardio-MRT Untersuchung konnte bei allen 35 Patienten durchgeführt werden. Die untersuchten Patienten wiesen dabei folgende Untersuchungsergebnisse auf (vgl. Tabelle 2):

Early Gadolinium Enhancement

Bei 34 Patienten konnten die frühen T1-gewichteten Turbospinecho-Sequenzen ausgewertet werden. Insgesamt 12 Patienten (35,3 %) blieben unterhalb des Grenzwerts und zeigten somit keine Kontrastmittelauffälligkeiten in der frühen T1-Sequenz. 28 Patienten (82,4 %) wiesen ein erhöhtes myokardiales Enhancement über den Normwert von 45 % auf. Der durchschnittliche Wert betrug 60,95 %. Der Maximalwert lag bei 128 %, der Minimalwert bei 16 %. Insgesamt 9 Patienten (26,4 %) zeigten ein erhöhtes Enhancement paravertebralen Rückenmuskulatur (Skelettmuskulatur) über den Normwert von < 20 %, welcher als Referenzwert für das Relative Enhancement herangezogen wurde.

Bei 22 Patienten (64,7 %) war eine erhöhte relative Kontrastmittelaufnahme (Early Gadolinium Enhancement) des Myokards im Vergleich zum Skelettmuskel (Relatives Enhancement) nach Kontrastmittelgabe in der T1-Wichtung zu beobachten. Diese Patienten wiesen eine Erhöhung des Relativen Enhancements Myokard/Skelettmuskel über dem Normwert von 4 auf. Im Mittel betrug der Wert der untersuchten Patienten 5,8. Der Maximalwert für das Relative Enhancement lag bei den untersuchten Patienten bei 14,7, der minimale Wert bei 1,5. Insgesamt 12 Patienten (35,3 %) blieben unterhalb des Grenzwerts und zeigten somit keine Kontrastmittelauffälligkeiten in der frühen T1-Sequenz.

T2-Ratio

Um eine Darstellung von ödematösem Gewebe im Sinne von Myokardödemen beziehungsweise von Perikardergüssen zu erhalten, wurde standardmäßig eine T2-gewichtete Bildgebung durchgeführt. Eine erhöhte relative Signalintensität in der T2-Wichtung war bei 3 Patienten (8,6 %) zu beobachten. Hierbei wird die Signalintensität des Herzmuskels mit der des Skelettmuskels verglichen und daraus die relative myokardiale Signalintensität berechnet. Hier liegt der Grenzwert in gesundem Myokard bei < 2,0. Der durchschnittliche Wert aller untersuchten Patienten in den T2-gewichteten Sequenzen lag mit 1,57 im Normbereich. Ein Patient wies einen Maximalwert von 3,2 auf. Der Minimalwert betrug 1.

Auffällig war, dass 11 von 35 Patienten (31,4 %) bei der Darstellung des Herzens in der Kardio-MRT die Ausbildung eines minimalen bis leichtgradigen Perikardergusses aufwiesen (siehe Abb. 6). Dieser war bei den untersuchten ALS-Erkrankten jedoch ohne hämodynamische Relevanz und hatte keinen Einfluss auf die Pumpfunktion des Herzens

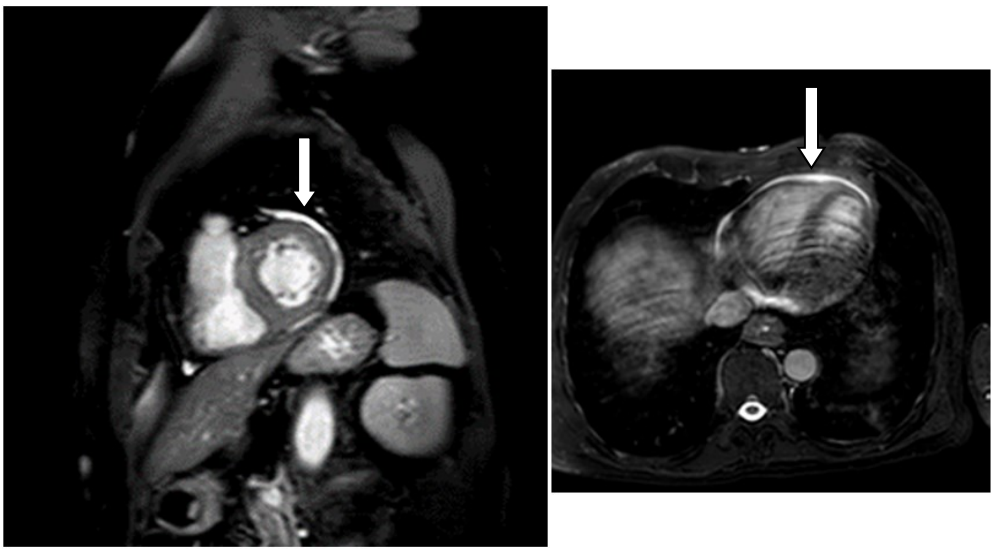

Abb. 6: Beispielhafte Darstellung von Perikardergüssen eines Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose des Universitätsklinikums Ulm 2012 in der T2-Wichtung der Kardio-Magnetresonanztomografie.

Herzfunktion

Eine Aussage über die Pumpfunktion des Herzens ließ sich unter anderem durch die Berechnung der prozentualen Ejektionsfraktionen für den linken und rechten Ventrikel treffen. Dabei war auffällig, dass jeweils lediglich ein Patient eine verringerte Auswurfleistung des linken beziehungsweise des rechten Ventrikels aufwies. Im Durchschnitt betrug die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels 64,5 %. Der Mittelwert der rechtsventrikulären Auswurfleistung lag bei 63,1 %. Unterhalb des Grenzwertes von 60 % ist von einer systolischen Herzinsuffizienz auszugehen.

Nebenbefundlich waren bei einzelnen Patienten weitere Auffälligkeiten zu sehen. Diese waren im Wesentlichen septumbetonte beziehungsweise konzentrische Hypertrophien des linken Ventrikels bei jeweils 2 Patienten, eine diskrete Hypokinesie inferoseptal und ein hypokinetisches Septum mit diastolischer Relaxationsstörung bei jeweils einem Patienten. Ein weiterer Patient zeigte eine hochgradige Aortenklappenstenose mit Ektasie der Aorta ascendens. Das Bild eines abgelaufenen Spitzeninfarkts mit transmuraler Narbe war bei einem ALS-Erkrankten zu sehen. Zudem wurden vereinzelt leichtgradige Insuffizienzen von Mitral-, Trikuspidal- und Aortenklappen beschrieben. Nebenbefundlich wies ein Patient eine kontrastmittelaufnehmende Raumforderung der Lunge auf. Bei einer Patientin wurde eine raumfordernde Veränderung der Niere, sowie bei einem anderen Patienten eine Veränderung in der Leber entdeckt. Hier wurde eine weitergehende Abklärung der Auffälligkeiten empfohlen.

Tabelle 2: Auswertung der Kardio-Magnetresonanztomografie-Daten der 35 untersuchten Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose der Universitätsklinik Ulm 2011/2012 (Mittelwert ± Standardabweichung, Maximal- und Minimalwert).

KM=Kontrastmittel; SM=Skelettmuskel, LGE=Late Gadolinium Enhancement, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV=linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEDVI=linksventrikuläre enddiastolischer Volumenindex, SV=Schlagvolumen; HMV= Herzminutenvolumen; CI=cardiac index; LVM=linksventrikuläre Masse; RVEF=rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV=rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVEDVI=rechtsventrikuläre enddiastolischer Volumenindex).

Fallzahl, n	35		
Kontrastmitteluntersuchung	Mean ± SD	Max.	Min.
Myokard prä KM	565,05 ± 107,03	713	195
Myokard post KM	897,35 ± 150,49	1111	307
Myokard Enhancement (Norm < 45)	60,94 ± 23,00	159,79	15,85
SM prä KM	535,67 ± 93,16	684	212
SM post KM	609,97 ± 105,95	788	261
SM Enhancement (Norm < 20)	14,2 ± 7,64	30,12	1,14
T1-Ratio (Norm < 4)	5,78 ± 3,71	14,66	1,48
T2-Ratio (Norm < 2)	1,57 ± 0,48	3,2	1
LGE , % (Norm 0)	1,29 ± 3,44	13	0
Herzfunktion			
LVEF, % (Norm > 55 %)	64,45 ± 6,08	80	52
LVEDV, ml	106,97 ± 31,15	208	55
LVEDVI, ml/m^2	59,18 ± 11,09	92	40
SV, ml	680,6 ± 17,28	1170	35
HMV, l	4,78 ± 1,21	7,9	2,7
CI	2,28 ± 0,91	3,5	0,6
LVM, g	81,22 ± 25,60	155	37
RVEF, % (Norm > 55 %)	63,15 ± 6,11	75	50
RVEDV, ml	107,67 ± 36,38	203	53

Late Gadolinium Enhancement

Zur Bestimmung von Gewebsschädigungen wie Nekrosen, Entzündungen und Fibrosen wurde das Late Gadolinium Enhancement des Myokards untersucht. 5 von 35 Patienten (14,3 %) wiesen in den Spätaufnahmen nach Kontrastmittelgabe in der T1-Wichtung (Late Gadolinium Enhancement) Pathologien auf. Eine pathologische Anreicherung zeigte sich zumeist diffus in epikardialen und intramuralen Schichten im Wesentlichen inferolateral basal sowie bei einem Patienten inferoseptal. Diese relativen Werte des geschädigten Volumens im Vergleich zur Myokardmasse lagen bei 2 Patienten bei 13 % sowie bei 3 Patienten bei jeweils 5 %, 6 % und 7 %. Die übrigen 30 Patienten (79 %) wiesen keine pathologische Kontrastmittelspeicherung in den Spätaufnahmen des Myokards auf und zeigten somit keine sichtbaren irreversiblen Schäden der Wandschichten.
Alle Patienten mit erhöhtem LGE wiesen gleichzeitig eine Erhöhung des myokardialen Enhancements über den Grenzwert von 45 % beziehungsweise eine erhöhte T_1-Ratio auf.

Tabelle 3: Vergleich der untersuchten Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (n=35) der Universitätsklinik Ulm 2011/2012 mit pathologischer versus unauffälliger Kontrastmittelanreicherung in den Spätaufnahmen der Kardio-Magnetresonanztomografie. (Mittelwert ± Standardabweichung). LGE=Late Gadolinium Enhancement.

	Mit LGE	Ohne LGE
Fallzahl, n (%)	5 (14,3)	30 (85,7)
Enhancement Myokard (Norm < 45)	67,60 ± 19,23	59,82 ± 23,71
Enhancement Skelettmuskel (Norm < 20)	14,5 ± 6,57	14,15 ± 7,92
T1-Ratio (Norm < 4)	5,24 ± 2,04	5,88 ± 3,94

3.3 Echokardiographie

Insgesamt 30 Patienten erklärten sich dazu bereit, sich während ihres stationären Aufenthalts einer Untersuchung des Herzens durch eine transthorakale Echokardiographie (TTE) zu unterziehen. 5 Patienten konnten aufgrund eines zeitlich zu kurzen stationären Aufenthalts in der Neurologischen Klinik nicht untersucht werden.

Weitere Befunde der Echokardiographie ergaben bei 6 Patienten den Verdacht einer leichten pulmonalen Hypertonie. Bei 3 Patienten war eine leichtgradige, bei einem weiteren Patienten eine mittelgradige konzentrische Hypertrophie des Herzens zu sehen. Ein einzelner Patient wies eine Ektasie in der Aorta ascendens auf, welche auch schon in der Kardio-MRT beschrieben wurde. 2 weitere Patienten zeigten im Untersuchungsbefund eine Raumforderung am Mitralsegel beziehungsweise einen kollaptischen rechten Ventrikel. Bei insgesamt 4 Patienten wurde der Verdacht einer diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Relaxationsstörung geäußert.

Insgesamt zeigten 8 ALS-Erkrankte einen unauffälligen beziehungsweise normalen Befund in der transthorakalen Echokardiographie.

3.4 Elektrokardiogramm

Langzeit-EKG

Bei 26 Patienten wurde eine Langzeit-EKG Messung im Verlauf des Klinikaufenthalts durchgeführt, welche über einen Zeitraum von mindestens 18 Stunden bestand. Alle untersuchten Patienten wiesen im untersuchten Zeitraum einen Sinusrhythmus auf. Ein Patient zeigte einen Sinusrhythmus mit dem Bild eines Rechtsschenkelblocks. Die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten lag bei 72,1 Schlägen pro Minute. Hierbei lag die minimale durchschnittliche Herzfrequenz bei 56 Schlägen pro Minute und die maximale Herzfrequenz bei 95 Schlägen pro Minute. Bis auf eine Ausnahme lagen die Patienten im Mittel somit im Normbereich von 60 bis 100 Schlägen pro Minute.

Der überwiegende Teil von 24 Patienten zeigte einige supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) während des untersuchten Zeitraums. Nur ein Patient wies wenige SVES und ein weiterer viele SVES auf. Diese Ereignisse zeigten jedoch keine klinische Relevanz.

Einzelne Ventrikuläre Extrasystolen (VES) waren bei 22 Patienten auffindbar. Lediglich ein Patient wies vermehrt VES auf. Zudem zeigten zwei Patienten Couplet-Bildung (6 beziehungsweise 11), sowie ein weiterer Patient wenige atriale Salven.

Zwei Patienten zeigten darüber hinaus kürzere nächtliche Bradykardie mit Werten bis zu einem Minimum von 37 Schlägen pro Minute. Bei 3 ALS-Erkrankten waren kurze supraventrikuläre Runs zu sehen. Desweiteren konnte bei einem Patienten ein kurzer atrialer Run während der 24-Stunden-Überwachung aufgezeichnet werden. Bei keinem der untersuchten 26 Patienten war ein Vorhofflimmern im Langzeit-EKG zu sehen. Insgesamt zeigten die Patienten somit keine relevanten Auffälligkeiten, welche sich mit der ALS-Erkrankung in Verbindung bringen lassen.

Auswertung externer EKG-Daten

Um zu bewerten, ob sich eine mögliche kardiale Beteiligung der ALS auf das Reizleitungssystem des Herzens auswirkt, wurden zudem EKG-Daten einer interventionellen Studie ausgewertet. Diese Studie wurde zum Nachweis eines therapeutischen Effekts von hochdosiertem Vitamin E multizentrisch durchgeführt. Dabei erhielten 65 ALS-Patienten während der Screening Untersuchung, sowie im Abstand von 5 bis 10 Wochen während einer Folgeuntersuchung ein EKG angelegt. Es wurden insgesamt 47 Patienten nachuntersucht. Die Studienpopulation war dabei vergleichbar zur aktuellen Studie. Die Auswertung dieser EKGs ergab folgende Ergebnisse:

Die Untersuchung der Ruheherzfrequenz ergab einen geringgradigen Anstieg der mittleren Herzfrequenz im Vergleich zur Folgeuntersuchung nach 5 bis 10 Wochen. Der größte Teil der untersuchten Patienten lag in einem Bereich von 60 bis 85 Schlägen pro Minute.

Die Auswertung der EKG-Daten zeigte durchgehend keine bemerkenswerten Auffälligkeiten. Sowohl die Screening Untersuchung mit 65 Patienten als auch die

Nachuntersuchung, an der noch 47 Patienten teilnahmen, zeigten lediglich Veränderungen, wie sie auch in der Normalbevölkerung vorzufinden sind.

Desweiteren wurden frequenzkorrigierte QT-Zeiten (QTc) für Screening und Nachuntersuchung errechnet. Dabei zeigte sich, dass jeweils lediglich ein Patient eine QTc-Dauer über 440 ms aufwies. Im Verlauf war eine Veränderung der QTc-Zeiten nicht eruierbar.

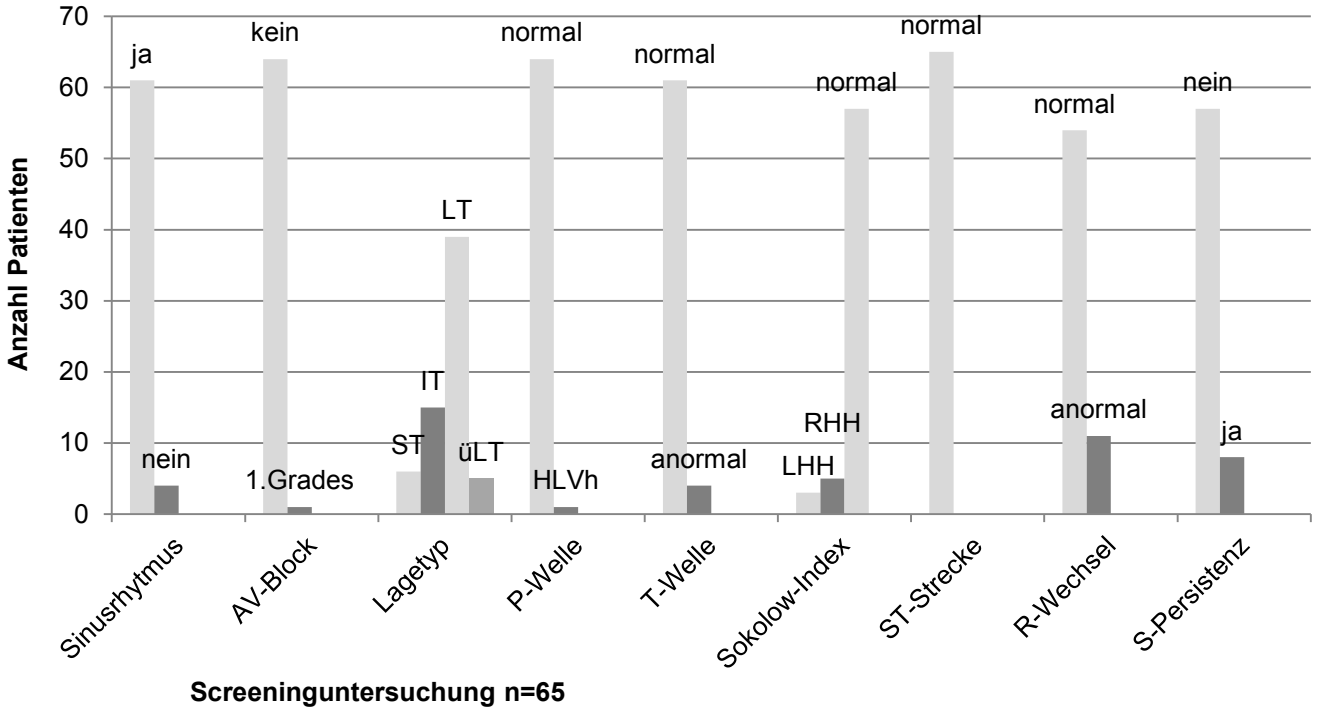

Abb. 7: Auswertung der Screeninguntersuchung von 65 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose einer japanischen Multicenterstudie zum therapeutischen Effekt von hochdosiertem Vitamin E 2011. AV-Block=artrioventrikulärer Block, ST=Steiltyp, IT=Indifferenztyp, LT=Linkstyp, üLT=überdrehter Linkstyp, HLVh=Hypertrophie linker Vorhof, LHH= Linksherzhypertrophie, RHH=Rechtsherzhypertrophie.

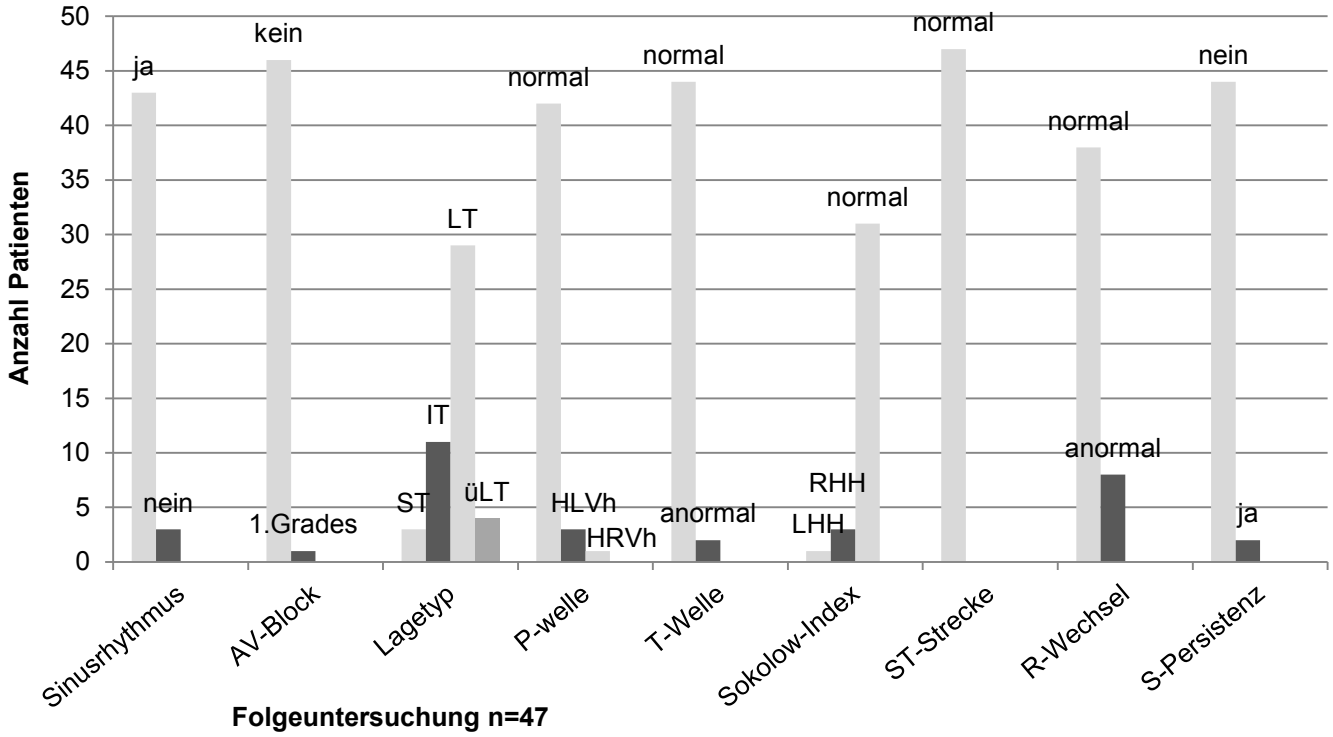

Abb. 8: Auswertung der Folgeuntersuchung von 47 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose einer japanischen Multicenterstudie zum therapeutischen Effekt von hochdosiertem Vitamin E 2011.
ST=Steiltyp, IT=Indifferenztyp, LT=Linkstyp, üLT=überdrehter Linkstyp, HLVh= Hypertrophie linker Vorhof, HRVh= Hypertrophie rechter Vorhof, LHH= Linksherzhypertrophie, RHH=Rechtsherzhypertrophie.

3.5 Laborchemische Untersuchungen

Die Bestimmung der herzspezifischen Enzyme von Troponin I, Creatinkinase, Creatinkinase MB sowie N-terminales pro brain natriuretic peptide (Nt-pro BNP) ergab folgende Ergebnisse.

Bei 28 Patienten wurde ein Wert für Troponin I bestimmt, um einen Hinweis auf eine mögliche Myokardschädigung zu erhalten. Jedoch zeigte sich bei keinem der Erkrankten eine Erhöhung über den Grenzwert von < 0,04 ng/ml. Der minimale Wert lag bei 0 ng/ml, der maximale Wert bei 0,01 ng/ml.

Die Bestimmung der Creatinkinase ergab bei 14 von 35 Patienten (48,6 %) eine Erhöhung über den Grenzwert von 171 U/l. Der durchschnittliche Wert betrug 244,3 U/l. Ein einzelner Patient wies einen maximalen Wert von 1290 U/l auf. Der Minimalwert betrug 30 U/l. 22 Patienten erhielten zusätzlich eine Bestimmung der herzspezifischeren Creatinkinase Muscle-Brain (CK-MB). Hier wiesen 6 Patienten (27,3 %) eine Erhöhung des Wertes auf, wobei der Grenzwert bei < 25 U/l lag. Ein Patient zeigte dabei einen Maximalwert von 60,1 U/l. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 8,6 U/l.

Um einen Hinweis für eine mögliche Herzinsuffizienz der ALS-Erkrankten zu erhalten, wurde bei 24 Patienten der Wert für das N-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) bestimmt. Die Referenzbereiche für NT-pro BNP sind dabei geschlechts- und altersspezifisch. Niedrigere Werte schließen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz aus. Lediglich 3 Patienten wiesen eine Erhöhung über ihren alters- beziehungsweise geschlechtsspezifischen Grenzwert auf.
Bei einem Patienten mit deutlich erhöhtem Nt-pro BNP über 880 pg/ml konnte in der Kardio-MRT das Bild eines abgelaufenen Spitzeninfarkts mit transmuraler Narbe dargestellt werden. Die 2 weiteren Patienten mit erhöhten Werten für Nt-pro BNP wiesen in der Echokardiographie beziehungsweise in der Kardio-MRT leicht- bis mittelgradige Perikardergüsse auf. Die übrigen 21 Patienten befanden sich in ihrem jeweiligen Referenzbereich. Bei diesen Patienten kann somit mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden.

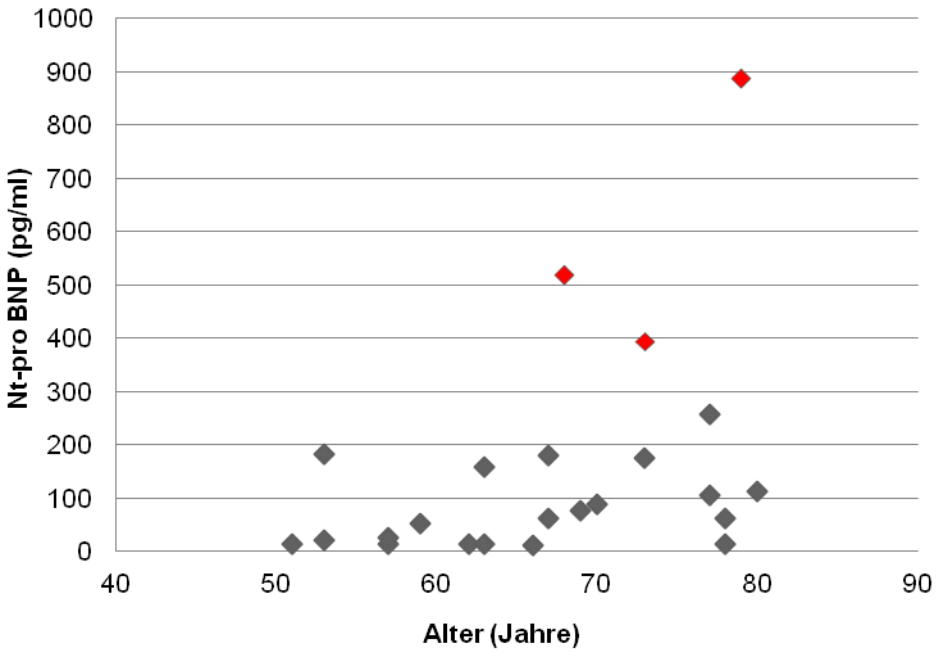

Abb. 9: Darstellung der Werte für Nt-pro BNP (N-terminales pro brain natriuretic peptide) in pg/ml im Verhältnis zum Patientenalter von 24 an Amyotropher Lateralsklerose erkrankten Patienten des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum 2011/2012. Rot markierte Punkte stehen für Überschreitung des altersentsprechenden Grenzwertes.

3.6 Lungenfunktionsuntersuchung

Zum Untersuchungszeitpunkt erreichte lediglich ein Patient eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von über 100 % des vorhergesagten Wertes. Der Durchschnitt der Patienten lag bei einem Wert von 65,7 %. Auffallend war die weite Streuung von 11 % bis 107 %. Das durchschnittliche forcierte exspiratorische Volumen (FEV_1) lag bei 54,88 % des vorausgesagten Wertes. Hierbei zeigte sich wieder eine große Streuung der Untersuchungsergebnisse. Dabei lagen der Maximalwert bei 118 % und der Minimalwert bei 13 %.

Der Tiffeneau-Index der Probanden lag im Mittel bei 75,34 % und somit knapp über dem Grenzwert von >75 %. Insgesamt 7 Patienten lagen unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts. Sowohl obstruktive als auch restriktive Ventilationsstörungen waren in der Studienpopulation zu sehen.

Tabelle 4: Lungenfunktionsuntersuchung von 26 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose des Universitätsklinikums Ulm 2011/2012 (Mean = Mittelwert ± Standardabweichung, Max. = Maximalwert, Min. = Minimalwert)

Fallzahl, n	26		
Lungenfunktion	Mean ± SD	Max.	Min.
FVC, l	2,11 ± 0,97	4,55	0,31
FVC, %	65,7 ± 23,20	107	11
FEV_1, l	1,58 ± 0,81	3,98	0,31
FEV_1, %	54,88 ± 27,56	118	13
FEV1/FVC in % (Norm >75%)	75,34 ± 15,03	101	49,4

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Studienpopulation

Das Alter der Probanden lag im Durchschnitt bei 65,7 Jahren und war somit sehr gut vergleichbar mit Angaben aus der Literatur. Hier wird der durchschnittliche Krankheitsbeginn um das sechzigste Lebensjahr datiert (Wijesekera et al. 2009). Das Geschlechterverhältnis zeigte in der Studienpopulation ein beinahe ausgeglichenes Verhältnis von annähernd 1 zu 1. Andere Autoren beschrieben ein häufigeres Auftreten der Erkrankung beim männlichen Geschlecht mit einem Verhältnis von 1,5 - 2 zu 1 (Sperfeld et al. 2004). Die Erkrankungsdauer seit Beginn der ersten Symptome zeigte im Mittel einen Wert von 2,6 Jahren und lag damit in einem zu erwartenden Bereich, bis auf 3 Ausnahmen, die bereits eine Erkrankungsdauer von 7 Jahren beziehungsweise von 8 Jahren aufwiesen. Die Einteilung in bulbäre und spinale Verlaufsform ergab in etwa das Verhältnis von 1 zu 3 wie in der Literatur beschrieben (Wijesekera et al. 2009); (Sperfeld et al. 2004). Der Body-Mass-Index lag bei der Studienpopulation im Mittel bei 24,95 kg/m^2 und somit annähernd im normalgewichtigen Bereich von 18,5 bis 24,9 kg/m^2 gemäß der World Health Organisation (1985). Lediglich drei Patienten lagen zum Untersuchungszeitpunkt bereits in einem untergewichtigen Bereich von kleiner als 18,5 kg/m^2.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Early Gadolinium Enhancement

Ein frühes fokales Enhancement in T1-gewichteten Turbospinechosequenzen wurde erstmals 1998 als Anzeichen einer Hyperämie beschrieben. Friedrich et al. (2009) führten die so genannte Early Gadolinium Enhancement Ratio ein, welchen den frühen Signalintensitätsanstieg nach einer Gadoliniumgabe im Myokard zum Signalintensitätsanstieg in der Skelettmuskulatur ins Verhältnis setzt. Diese Ratio kommt vornehmlich bei einer isolierten Myokarditis zur Anwendung kann jedoch in der Praxis auch bei der Untersuchung einer kardialen Beteiligung von

Systemerkrankungen angewendet werden (Gutberlet et al. 2013); (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. 2013).
Durch sogenannte „capillary leaks“ kommt es vermutlich zu einer lokalen Hyperämie des Myokards. Dies kann sowohl intravasal als auch muskulär detektiert werden. Über den Anstieg des Blutvolumens kommt es zu einer vermehrten Aufnahme von Kontrastmittelbestandteilen während der frühen vaskulären Phase. Dies ist womöglich vergleichbar mit einer regionalen Vasodilatation, die einen Bestandteil einer beginnenden inflammatorischen Reaktion darstellen kann (Friedrich et al. 2009); (Schumm et al. 2013). Da eine primäre Inflammation bei der ALS nicht zu erwarten ist und auch ein denervierter Muskel ein analoges MRT-Verhalten aufweist, ist am ehesten eine Innervationsstörung des Myokards anzunehmen. Wie in den Funktionsuntersuchungen gezeigt, wies das Patientenkollektiv eine weitgehend normale rechtsventrikuläre Funktion auf, sodass eine sekundäre Sympathikushyperaktivität im Sinne einer Stressreaktion bei Hypoventilation keine ausreichenden Erklärungsansätze bietet.

Eine mögliche Erklärung für die Auffälligkeiten könnte eine primäre sympathische Hyperaktivität durch die Schädigung noradrenerger Nervenendigungen im Myokard sein. Wie in einer japanischen Studie mit 63 ALS-Erkrankten gezeigt wurde, kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Schädigung von sympathischen Nervenendigungen im Herzen. Dadurch kommt es zum Anstieg von Noradrenalin im synaptischen Spalt und somit zu einer gesteigerten sympathischen Aktivität. Darauf konnte aufgrund einer erhöhten kardialen Washout-rate in einer ^{123}I-Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie geschlossen werden (Tanaka et al. 2013). Möglicherweise führt diese gesteigerte sympathische Aktivität zu den oben beschriebenen Auffälligkeiten wie einer lokalen Hyperämie durch capillary leaks, welche in den frühen T1-gewichteten Aufnahmen in der Kardio-MRT sehr auffällig waren. Auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel bei Morbus Parkinson konnte bereits eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems nachgewiesen werden (Fujishiro et al. 2008). Die gesteigerte Aktivität des Sympathikus bietet eine mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten von kardialen Veränderungen als Todesursache bei der ALS. Patienten mit erhöhter Washout-rate in oben

genannter Studie hatten zudem eine signifikant erhöhte Progressionsrate der ALS-Erkrankung (Tanaka et al. 2013).

T2-Ratio

Lediglich 3 Patienten wiesen Veränderungen in der T2-gewichteten Sequenz auf. Der Großteil der Studienpopulation zeigte keine Auffälligkeiten. Eine Erhöhung der Signalintensität über den Grenzwert von 2 kann Hinweise auf ödematöses Gewebe und somit auf eine mögliche Dysfunktion der Zellmembranen im Rahmen eines denervierenden Prozesses geben. Es zeigten sich hyperintense Signalintensitäten in T2/STIR- Sequenzen ähnlich wie bei ischämischen oder inflammatorischen Prozessen (Costa et al. 2012). Folglich könnte das Gadolinium Enhancement als Zeichen eines intramuskulären Ödems aufgrund von Denervationsaktivität, wie bereits in Skelettmuskeln beschrieben, auftreten (Bendzsus et al. 2001); (Bendzsus et al. 2002); (Goyault et al. 2012).
Sehr auffällig war zudem die Ausbildung von kleinen Perikardergüssen bei 11 Patienten (31,4 %), welche jedoch hämodynamisch nicht relevant waren. Der Verdacht einer kardialen Beteiligung bei ALS-Erkrankten wird dadurch erhärtet.

Late Gadolinium Enhancement

14,3 % der Studienteilnehmer zeigten in der Kernspintomographie ein diffuses pathologisches Late Gadolinium Enhancement (LGE). Vor allem in der Infarktdiagnostik stellt das LGE einen Goldstandard für die Erkennung einer irreversiblen myokardialen Schädigung in vivo dar (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. 2013). Die Late-Enhancement-Sequenzen weisen bei Veränderungen wie Entzündungen, Ödemen, Fibrosen und Infarkten eine verstärkte Kontrastmittelspeicherung auf. Somit kann zuletzt nicht abschließend geklärt werden, welche Art von Gewebsschädigung vorliegt (Strohm 2006).
Eine mögliche Erklärung für die vorliegenden Befunde könnte eine Veränderung der Zellstrukturen durch eine Neuroinflammation sein, wie sie auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben wird. Durch die gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems und folgende lokale Hyperämie im Myokard kommt es möglicherweise zur vermehrten Freisetzung von Mediatoren

wie Cytokinen und Chemokinen. Durch diese erhöhte Energiebelastung und erhöhtes Auftreten von freien Sauerstoffradikalen kommt es mit der Zeit zu einer vermehrten Apoptose der beteiligten Zellen. Diese Zelluntergänge könnten die strukturellen Veränderungen am Herzen, welche in den Spätaufnahmen der Kardio-MRT auffällig waren, möglicherweise erklären (Di Filippo et al. 2010); (Ferger et al. 2010); (Infante-Duarte et al. 2008); (Strohm 2006); (Witte et al. 2010). Da nur relativ wenige Patienten diese Veränderungen aufwiesen, könnte ein pathologisches LGE auf ein Endstadium einer kardialen Schädigung durch die ALS hindeuten.

Herzfunktion

Auswirkungen auf die Pumpfunktion des rechten oder linken Ventrikels waren in den Untersuchungen nicht erkennbar. Die Pumpleistungen des untersuchten Patientenkollektivs zeigten in der Kardio-MRT bis auf eine Ausnahme keine Auffälligkeiten in der jeweiligen prozentualen Ejektionsfraktion des linken und rechten Herzens. Eine hämodynamische Beeinträchtigung war also bei diesem Patientenkollektiv nicht ursächlich, so dass auch bei fehlendem Hinweis auf eine Rechtsherzbelastung ein sekundärer Sympathikotonus für die beobachteten kardialen Veränderungen ausscheidet.

4.2.2 Echokardiographie

Die auffälligen Werte aus der Echokardiographie-Untersuchung entsprechen Angaben aus der Literatur, die den Anteil von Klappeninsuffizienzen in der Normalbevölkerung untersuchten. Dabei zeigt sich, dass in vergleichbaren Altersgruppen die Häufigkeit von Klappeninsuffizienzen durchaus vergleichbare Ergebnisse aufwiesen. Die Forschungsergebnisse legten nahe, dass valvuläre Insuffizienzen von leichter oder mittelgradiger Ausprägung einen häufigen Befund bei normalen Probanden darstellen, welcher mit dem Alter zunimmt (Klein et al. 1990); (Yoshida et al. 1988). Eine Beteiligung der ALS an Veränderungen der Herzklappen scheint daher eher unwahrscheinlich.

Eine pulmonale Hypertonie war bei 6 untersuchten Patienten auffindbar. Aufgrund der meist eingeschränkten respiratorischen Situation bei ALS-Patienten wäre eine höhere Anzahl zu erwarten gewesen. Jedoch wird vor allem bei der häufiger vorkommenden spinalen Verlaufsform der Respirationstrakt erst relativ spät im Verlauf der Erkrankung involviert. Möglicherweise war die Erkrankung bei den untersuchten Patienten noch nicht weit genug fortgeschritten, um eine pulmonale Hypertonie zu verursachen. In verschiedenen Artikeln wurde bereits der Zusammenhang einer pulmonalen Hypertonie bei Erkrankungen mit sekundärer Hypoventilation beschrieben. Durch eine chronische Überbelastung der Atemmuskulatur kommt es dabei zu einer Langzeithypoxämie in den Lungenkapillaren, was auf Dauer eine Zunahme des Lungengefäßwiderstandes bewirkt. Dies führt wiederum zu einer Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks und mit der Zeit zu Veränderungen des Herzmuskels in Form eines Cor pulmonale (Köhler et al. 1999); (Maisch et al. 2004).

Eine konzentrische Hypertrophie sowie eine diastolische Dysfunktion waren jeweils bei 4 Patienten zu sehen. Dabei wird eine konzentrische Herzhypertrophie meist durch eine arterielle Hypertonie mit erhöhter Volumen- beziehungsweise Druckbelastung verursacht. Eine diastolische Dysfunktion ist generell gekennzeichnet durch ein Füllungshindernis eines oder beider Ventrikel, was zu erhöhten intraventrikulären Füllungsdrücken und somit zur diastolischen Herzinsuffizienz bei normaler systolischer Pumpfunktion führt (Dickhuth et al. 2001); (Pichler et al. 1999). Ein Zusammenhang mit der Amyotrophen Lateralsklerose kann hier wohl nicht hergestellt werden. Gleich verhält es sich mit den vereinzelt auftretenden Untersuchungsergebnissen, welche eher als Zufallsbefunde gewertet werden können, die in keiner Relation zur ALS Erkrankung gesehen werden können.

Insgesamt lässt sich aus den Untersuchungsergebnissen der transthorakalen Echokardiographie wohl kein Zusammenhang einer möglichen Affektion des Herzens mit der ALS konstruieren. Die Ergebnisse entsprechen eher einer Verteilung, wie sie auch in der gleichaltrigen Normalbevölkerung vorzufinden wäre.

4.2.3 Langzeit-EKG

Den Goldstandard zur Beobachtung und Beurteilung von Herzrhythmusstörungen stellt bis heute das Langzeit-EKG dar. In der Untersuchung der Studienpopulation befand sich die mittlere Herzfrequenz aller untersuchten Patienten bis auf eine Ausnahme im Bereich von 60 bis 100 Schlägen pro Minute. Alle Probanden wiesen einen Sinusrhythmus als Grundrhythmus auf. Eine autonome Dysfunktion mit Erhöhung der Ruheherzfrequenz durch die möglicherweise gesteigerte Noradrenalinausschüttung, wie teilweise in der Literatur beschrieben, konnte nicht nachgewiesen werden (Baltazhieva et al. 2005). Lediglich vereinzelt waren Auffälligkeiten zu erkennen. Die Anzahl der vorhandenen supraventrikulären Extrasystolen lag im zu erwartenden Bereich. Lediglich ein Patient wies vermehrt supraventrikuläre Extrasystolen auf. Da sich die Ergebnisse in einem überschaubaren Rahmen bewegten, lässt sich daraus kein Krankheitswert ableiten.

Die Einteilung der ventrikulären Extrasystolen anhand der Lown-Klassifikation zeigte, dass 21 ALS-Erkrankte nur wenige (<30/Stunde) VES aufwiesen und somit in Klasse 1 lagen. 4 Patienten zeigten höhergradige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und konnten in höhere Klassen eingeteilt werden. Dabei gilt, je höher die Klassifikation, desto größer das Risiko, an einem plötzlichen Herztod (sudden cardiac death) zu versterben (Lown et al. 1971). Es war auffällig, dass alle vier untersuchten Patienten in der Kardio-MRT zumindest ein erhöhtes relatives T1-Enhancement aufwiesen. Bei einem Patienten trat zusätzlich ein pathologisches Late-Enhancement sowie bei einem weiteren ein leichtgradiger Perikarderguss auf. Ob dies einen relevanten Zusammenhang darstellt, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Anhand des Langzeit-EKGs lässt sich insgesamt eine Beeinflussung des Herzens durch die ALS nicht sicher bestimmen. Die nachgewiesenen höhergradigen ventrikulären Arrhythmien könnten auch anderweitige Ursachen haben. Möglicherweise sind die Affektionen des Herzens durch die ALS nicht ausgeprägt genug, um eine Beeinträchtigung der Erregungsbildung und Erregungsleitung zu bewirken.

4.2.4 12-Kanal EKG

Die Auswertung der EKG-Daten von 65 Patienten während einer Screening-Untersuchung sowie von 48 Patienten während einer Folgeuntersuchung ergab keine signifikanten Auffälligkeiten. Auf eine mögliche Affektion des Reizleitungssystems des Herzens bei ALS-Erkrankten konnte im Hinblick auf EKG-Veränderungen nicht geschlossen werden. Eine mögliche autonome Beteiligung des sympathischen Nervensystems, wie in anderen Studien berichtet, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Dabei wurde vermehrt eine autonome Regulationsstörung beschrieben wie beispielsweise eine verminderte Herzfrequenzvariabilität unter Anstrengung oder eine fehlende Anpassung des Blutdrucks (Asai et al. 2007); (Pisano et al. 1995); (Baltazhieva et al. 2005).

Hinsichtlich Sinusrhythmus, AV-Überleitungsstörung, Lagetyp, Veränderungen der P- und T-Welle, Sokolow-Index, ST-Strecke, R-Wechsel und S-Persistenz waren in der Studienpopulation bis auf einzelne Auffälligkeiten keine relevanten Veränderungen erkennbar. Bei der Vielzahl von Einflüssen, welche auf das kardiovaskuläre System einwirken, wird eine Aussage über eine mögliche Beeinflussung durch die ALS-Erkrankung schwierig.

Bei der Auswertung der QTc Zeiten wurde in Screening und Folgeuntersuchung lediglich jeweils 1 Patient mit einer Verlängerung der QT-Zeit (>440 ms) beobachtet. In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass es in fortgeschrittenem Krankheitsstadium der ALS zu verlängerten QT-Zeiten aufgrund einer verminderten sympathischen Aktivität und somit zu einem erhöhten Herztodrisiko kommen kann (Asai et al. 2007). Desweiteren lässt sich sagen, dass hochdosiertes Vitamin E wohl keinen Einfluss auf die Erregungsbildung des Herzens hat.

4.2.5 Laborchemische Untersuchungen

Keiner der untersuchten Patienten zeigte erhöhte Werte für Troponin I über den Grenzwert von 0,04 ng/ml. Troponin I stellt einen sehr spezifischen Marker für eine akute kardiale Verletzung dar. Dabei spielen Troponine vor allem in der Ischämiediagnostik eine tragende Rolle. Aber auch bei Schock, Sepsis, Malignomen, rheumatoider Arthritis sind Erhöhungen denkbar (Herrmann et al.

2001); (Adams et al. 1993). Eine fehlende Erhöhung von Troponin I kann somit eine akute schwerwiegendere Schädigung in Form einer Ischämie relativ sicher ausschließen.

Für die Creatinkinase (CK) ergab sich im Patientenkollektiv bei 14 von 35 Patienten eine Erhöhung über den Normalwert. Es ist jedoch bekannt, dass ALS-Patienten insbesondere zu Beginn der Erkrankung und vor allem bei spinalem Verlauf eine erhöhte CK im Serum im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen aufweisen können (Iłżecka et al. 2003). Eine alleinige Erhöhung der Creatinkinase kann deshalb keine Hinweise auf ein mögliches kardiales Geschehen geben.

Erhöhte Werte für Creatinkinase-Muscle-Brain (CK-MB) waren bei lediglich 6 von 24 untersuchten Patienten zu finden. Wie die Troponine spielt die CK-MB vor allem in der Ischämiediagnostik und Verlaufskontrolle eines Herzinfarkts eine wesentliche Rolle. In ihrer Spezifität ist sie jedoch den Troponinen unterlegen. Eine Erhöhung von CK-MB kann auch bei anderen Krankheitsbildern wie zum Beispiel renaler Insuffizienz und Hyperthyreose aber auch bei skelettmuskulären Schädigungsprozessen auftreten (Herrmann et al. 2001).

Die Werte für NT-pro BNP lagen größtenteils in den alters- und geschlechtsspezifischen Normbereichen (Thygesen et al. 2012). Bei 3 Patienten konnte ein erhöhter Wert von Nt-pro BNP im jeweiligen Referenzbereich nachgewiesen werden. Diese Patienten zeigten auch in der Echokardiographie beziehungsweise in der Kardio-MRT Auffälligkeiten in Form eines abgelaufenen Infarkts und leicht- bis mittelgradigen Perikardergüssen. In vorhergehenden Studien wurde ein direkter Bezug von erhöhten Werten für NT-pro BNP mit dem Ausmaß einer Herzinsuffizienz nachgewiesen. Somit kann mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit bei Patienten unterhalb des jeweiligen Grenzwertes eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden (Luchner et al. 2003).

Insgesamt zeigen die untersuchten Laborparameter keine deutlich auffälligen Veränderungen, um eine kardiale Beteiligung bei der ALS zu bestätigen. Die erhöhten Werte der Creatinkinase stehen in Einklang mit Angaben aus der Literatur. Eine subklinische Schädigung scheint aber dennoch möglich.

4.2.6 Lungenfunktionsuntersuchungen

Wie zu erwarten, zeigten die untersuchten Patienten in der Spirometrie eine eingeschränkte forcierte Vitalkapazität (FVC) sowie ein reduziertes forciertes exspiratorisches Volumen (FEV_1). Der durchschnittliche Wert der FVC lag bei 65,7 % des errechneten prädiktiven Wertes, der Mittelwert für FEV_1 bei 54,8 %. Der Tiffeneau-Index lag mit 75,4 % knapp über dem Grenzwert von 75 %. Dies ist vergleichbar mit Literaturangaben, in denen ALS-Patienten in der Spirometrie ausgewertet wurden (Lyall et al. 2001); (Schiffmann et al. 1993). Die Referenzwerte orientierten sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (Quanjer et al. 1993). Insgesamt spiegeln die Ergebnisse somit Einschränkungen der Lungenfunktion im Verlauf der ALS-Erkrankung wider. Ob die Reduktion der Lungenfunktion schon eine schwerwiegendere Einwirkung auf die Herzfunktion hat, scheint fragwürdig. Lediglich 6 Patienten waren in der transthorakalen Echokardiographie/Kardio MRT im Sinne einer pulmonalen Hypertonie auffällig. Wie zuvor beschrieben, ist dies auf die respiratorische Insuffizienz im Rahmen der ALS-Erkrankung zurückzuführen. Die auffälligen pathologischen Veränderungen aus der Kardio-MRT scheinen durch die respiratorischen Einschränkungen im Verlauf der ALS nicht erklärbar zu sein. Möglicherweise stellen sie jedoch einen begünstigenden Faktor dar.

4.3 Limitierungen und Probleme der Studie

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich in recht unterschiedlichen Krankheitsstadien befanden und somit je nach Verlauf an unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen litten. Eine Folgeuntersuchung zur Verlaufskontrolle nach 6 Monaten, wie im Studienprotokoll vorgesehen, war nicht möglich, da viele Patienten aufgrund der oft sehr raschen Progression der Erkrankung nicht mehr in der Lage waren, alle Untersuchungen durchzuführen.

Es existieren kleinere Datenlücken bei verschiedenen Messungen der Patienten, da die Untersuchungen im klinischen Alltag durchgeführt wurden und die Dauer des stationären Aufenthalts begrenzt war. Einige Patienten konnten aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes und teilweise eingeschränkter respiratorischer

Funktion nicht an allen kardialen Untersuchungen teilnehmen. Die MRT-Auffälligkeiten sind nicht histologisch zuzuordnen und können rein bildgebend nicht zwischen Entzündung und Denervierung unterscheiden. Die Interpretation der Daten musste deshalb in Zusammenschau mit pathoanatomischen Überlegungen erfolgen.

4.4 Schlussfolgerungen

Insgesamt lassen die auffälligen Befunde im Kardio-MRT auf eine sekundäre Beteiligung des Myokards im Rahmen der ALS schließen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine primäre Sympathikushyperaktivität. Die genaue Form der Zellschädigung kann auch in der MRT nur vermutet werden (Strohm 2006). Am ehesten deuten die auffälligen Befunde im Early Gadolinium Enhancement auf eine lokale Hyperämie hin (Gutberlet et al. 2013), die im Verlauf zu einer Veränderung der Zellstrukturen führt. Durch die Hyperämie, welche möglicherweise durch eine gesteigerte sympathische Aktivität erklärt werden kann, werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, die im Verlauf zu apoptotischen Vorgängen führen und schlussendlich die auffälligen Befunde im Late Gadolinium Enhancement erklären könnten (Infante-Duarte et al. 2008); (Tanaka et al. 2013). Zusammenfassend könnten diese Veränderungen des Myokards durch eine ALS-Erkrankung die erhöhte Rate des Auftretens eines plötzlichen Herztodes (sudden cardiac death) bei ALS-Patienten erklären (Shimizu et al. 1994); (Asai et al. 2007); (Gil et al. 2008).

Ein Problem der MRT-Untersuchung ist jedoch, dass die Sequenzen des Early Gadolinium Enhancements sowie die T2-Ratio für die Diagnose von Patienten mit isolierter Myokarditis entwickelt wurden und nur für die Untersuchung von Patienten mit kardialer Beteiligung bei Systemerkrankungen herangezogen werden. Die relative Beurteilung in Relation zum Skelettmuskel ist aber bei ALS nicht sinnvoll verwertbar, da auch die Skelettmuskeln erhöhte T2/STIR-Werte im MRT durch eine Denervierung aufweisen können.

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose, wie auch bei anderen Systemerkrankungen, sind nicht isoliert das Myokard sondern auch andere Körperfunktion betroffen. Dies könnte somit eine mögliche Fehlerquelle darstellen. Zudem wurden größere

Schwankungen von Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethode beschrieben. In neusten Studien lag die Sensitivität nur zwischen 49–74 %, die Spezifität zwischen 33-74 % für das Early Gadolinium Enhancement (Gutberlet et al. 2013). Möglicherweise kann in Zukunft mithilfe von neueren Methoden und Sequenzen wie zum Beispiel dem T1-Mapping eine Verbesserung in der Auswertung bei spezifischen Fragestellungen erzielt werden (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. 2013).

In Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse, vor allem der Befunde in der Kardio-MRT, ist eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose anzunehmen. In Bezug auf die gesteigerte Kontrastmittelaufnahme im Early Gadolinium Enhancement, die Ausbildung von Perikardergüssen und die pathologischen Befunde im Late Gadolinium Enhancement scheint eine Veränderung des Myokards durch die Amyotrophe Lateralsklerose vorzuliegen. In welcher Form genau eine Schädigung der Zellen des Myokards abläuft, bleibt noch zu untersuchen. Möglicherweise können hier neuere MRT-Sequenzen, Myokardbiopsien oder postmortale Myokardautopsien in Zukunft aussagekräftigere Untersuchungsergebnisse liefern.

Insgesamt scheint keine Korrelation zwischen Ausprägung der Erkrankung, Krankheitsdauer und Veränderungen im Late Gadolinium Enhancement zu bestehen. Dennoch sind die Veränderungen nicht auf ischämische Ereignisse in der Vorgeschichte oder auf das klinische Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Auch sekundärer sympathischer Stress durch die zunehmende respiratorische Insuffizienz scheint nicht die Ursache darzustellen, da die Rechtsherzfunktion der Patienten sowohl in der Echokardiographie als auch in der Kardio-MRT keine nennenswerten Auffälligkeiten zeigte. Wenn, wie vorher beschrieben, eine sympathische Hyperaktivität der Grund für die Veränderungen darstellt und somit vermehrt zu einem plötzlichen Herztod führt, sollten alpha- und beta-Blocker Therapie als mögliche Strategien zur Risikoreduktion im Hinterkopf behalten werden.

5. Zusammenfassung

Definitionsgemäß ist die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, welche das erste und zweite Motoneuron und somit das somatische Nervensystem betrifft. In der Vergangenheit sind jedoch auch heterogene Affektionen des autonomen Nervensystems einschließlich des Herzens beschrieben worden. Bei Untersuchungen der Todesursachen von ALS-Patienten zeigte sich, dass nach der respiratorischen Insuffizienz, welche als Haupttodesursache gilt, kardiale Komplikationen eine wesentliche Rolle spielen. Es stellt sich somit die Frage, ob die Amyotrophe Lateralsklerose als Systemerkrankung die Funktion des Herzens nachhaltig beeinflusst.

In die klinische Studie wurden konsekutiv 35 Patienten eingeschlossen, bei welchen eine Amyotrophe Lateralsklerose nach den El-Escorial Kriterien mit der Einteilung klinisch-definitiv oder klinisch-wahrscheinlich vorlag. Während eines stationären Krankenhausaufenthalts wurde eine umfassende kardiale Diagnostik durchgeführt.
Diese bestand aus:

- Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)
- Transthorakale Echokardiographie (TTE)
- Langzeit-Echokardiogramm (LZ-EKG)
- Blutuntersuchung von kardialen Markern (Troponin I, Creatinkinase (CK), Creatinkinase vom Myokardtyp (CK-MB) und N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP)

Die Kardio- MRT Untersuchung erlaubt im Gegensatz zu den Standardverfahren eine Aufdeckung der chemischen Zusammensetzung des Gewebes und kann somit zusätzlich Hinweise auf entzündliche Erkrankungen oder eine Beteiligung des Herzens bei Systemerkrankungen geben.

Während die echokardiographischen Untersuchungen, Langzeit-EKGs und Blutuntersuchungen wenige Auffälligkeiten aufwiesen, zeigten sich in den Kardio-MRT-Untersuchungen deutlich pathologische Veränderungen des Herzmuskels.
Bei 28 Patienten (82,4 %) zeigte sich eine erhöhte frühe Kontrastmittelanreicherung des Myokards .Dies kann auf eine Hyperämie beziehungsweise Kapillarlecks im Myokard hinweisen. Weitere 5 Patienten (14,3 %) wiesen zusätzlich Pathologien im Late Gadolinium Enhancement (späte

Kontrastmittelanreicherung) des Myokards vor allem inferolateral und inferoseptal auf, was für irreversible Zellschäden spricht. 11 Patienten (31,4 %) zeigten die Ausbildung eines leichten Perikardergusses. Diese Veränderungen gingen teilweise mit Ödembildung (erhöhte T2-Signalintensität) einher und korrelieren weder mit dem Krankheitsstadium noch mit anderen klinischen Markern der ALS wie zum Beispiel dem Ausmaß einer respiratorischen Insuffizienz.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse der Untersuchungen in der Kardio-MRT scheint eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose äußerst wahrscheinlich. Die MRT-Auffälligkeiten sprechen für eine primäre sympathische Hyperaktivität bei der ALS mit Kapillarlecks im Myokard und seltener Perikardergüssen bzw. Myokardfibrose. Diese Ergebnisse könnten für einen kardioprotektiven Therapieansatz bei der ALS hilfreich sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation. 1993;88:101-106.
2. Asai H, Hirano H, Udaka F, Shimada K, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Tsujimura T, Izumi Y, Konischi N, Matsumoto S, Kameyama M, Ueno S. Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS. J Neurol Sci. 2007;254:78-83.
3. Baltazhieva R, Gurevich T, Korczyn A. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol. 2005;5:487-493.
4. Bendszus M, Koltzenburg M. Visualization of denervated muscle by gadolinium-enhanced MRI. Neurology. 2001;57:1709-1711.
5. Bendszus M, Koltzenburg M, Wessig C, Solymosi L. Sequential MR imaging of denervated muscle: experimental study. Am J Neuroradiol. 2002;23:1427-1431.
6. Brooks B, Miller R, Swash M, Munsat TL. El Ecorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lat eral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2000;1:293-299.
7. Buckert D, Mariyadas M, Walcher T, Rasche V, Wöhrle J, Rottbauer W, Bernhardt P. Angiographic validation of magnetic resonance assessment of myocardium at risk in non-ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiovasc Imaging. 2013;29:1295–1301.
8. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épiniére. Arch Physiol Neurol Path. 1869;2:744-750.
9. Corcia P, Pradat P, Salachas F, Bruneteau G, le Forestier N, Seilhean D, Hauw JJ, Meininger V. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. Amyotroph Lateral Scler. 2008;9:59-62.

10. Costa AF, Di Primio G, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of muscle disease: A pattern-based approach. Muscle Nerve. 2012;46:465-481.

11. Di Filippo M, Chiasserini D, Tozzi A, Picconi B, Calabresi P. Mitochondria and the Link Between Neuroinflammation and Neurodegeneration. J Alzheimers Dis. 2010;20:369-379.

12. Dickhuth HH, Hipp A, Niess A, Röcker K, Mayer F, Horstmann T. Differenzialdiagnostik der physiologischen Herzhypertrophie. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2001;52:205-210.

13. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, Seilhean D, Hauw JJ, Lacomblez L, Loeffler JP, Meininger V. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2008;70:1004-1009.

14. Ferger AI, Campanelli L, Reimer V, Muth KN, Merdian I, Ludolph AC, Witting A. Effects of mitochondrial dysfunction on the immunological properties of microglia. J Neuroinflammation. 2010;7:45.

15. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P, International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1475-1487.

16. Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, Klos KJ, Josephs KA, DelleDonne A, Parisi JE, Ahlskog JE, Dickson DW. Cardiac Sympathetic Denervation Correlates with Clinical and Pathologic Stages of Parkinson's Disease. Mov Disord. 2008;23:1085-1092.

17. Goyault G, Bierry G, Holl N, Lhermitte B, Dietemann JL, Beregi JP, Kremer S. Diffusion-weighted MRI, dynamic susceptibility contrast MRI and ultrasound perfusion quantification of denervated muscle in rabbits. Skeletal radiology. 2012;41:33-40.

18. Gdynia HJ, Kurt A, Endruhn S, Ludolph AC, Sperfeld AD. Cardiomyopathy in motor neuron diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:671-673.

19. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, Desnuelle C, Guy N, Camdessanche JP, Cintas P, Carluer L, Pittion S, Nicolas G, Corcia P, Fleury MC, Maugras C, Besson G, Le Masson G, Couratier P. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. Eur J Neurol. 2008;15:1245-1251.

20. Greulich S, Schumm J, Sechtem U, Mahrholdt H. Moderne Bildgebung in der Kardiologie. Aktuel Kardiol. 2012;1:260-267.

21. Gutberlet M, Lücke C, Krieghoff C, Hildebrand L, Lurz P, Steiner J, Adam J, Eitel I, Thiele H, Grotthoff M, Lehmkuhl L. MRT bei Myokarditis. Der Radiologe. 2013;53:30-37.

22. Herrmann J, Volbracht L, Haude M, Eggebrecht H, Malyar N, Mann K, Erbel R. Biochemische Marker bei ischämischen und nicht ischämischen Myokardschädigungen. Medizinische Klinik. 2001;96:144-156.

23. Horstick G, Petersen SE, Voigtländer T, Moehrs OK, Schreiber WG, Kreitner KF. Kardio MRT - Die multimodale Funktionsanalyse der Zukunft. Z Kardiol. 2004;93:36-47.

24. Iłżecka J, Stelmasiak Z: Creatine kinase activity in amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Sci. 2003;24:286-287.

25. Infante-Duarte C, Waiczies S, Wuerfel J, Zipp F. New developments in understanding and treating neuroinflammation. J Mol Med. 2008;86:975-985.

26. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. J Am Soc Echocardiogr. 1990;3:54-63.

27. Köhler D, Schönhofer B: Sauerstofflangzeittherapie und Heimbeatmung bei chronischem Cor pulmonale. Internist (Berl). 1999;40:756-763.

28. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalab A, Ampong M-A, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustfa N, Rio A, Shaw C, Willey E and the King's

MND Care and Research Team. The management of motor neurone disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:32-47.

29. Lima J, Desai M. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications. J Am Coll Cardiol. 2004;44(6):1164-1171.
30. Linden D, Rolf R, Berlit P. Reduced baroreflex sensitivity and cardiorespiratory transfer in amyotrophic lateral sclerosis. Electoencephalogr Clin Neurophysiol. 1998;109:387-390.
31. Lown B, Marshall W. Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease. Circ. 1971;44:130-142.
32. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. Dtsch Arztebl. 2003;100:2577-2583.
33. Ludolph AC. Motoneuronenerkrankungen. In: Berlit P (Hrsg) Klinische Neurologie. Springer, Berlin. 2011;3:597-618.
34. Ludolph AC, Brettschneider J, Weishaupt J. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Curr Opin Neurol. 2012;25:530-535.
35. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, Böttger IG, Feinendegen L. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. Acta Neurol Scand. 1992;85(2):81-89.
36. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2001;124:2000-2013.
37. Maisch B, Christ M. Extrakardiale Ursachen der Rechtsherzinsuffizienz. Internist (Berl). 2004;45:1136-1146.
38. Murata Y, Harada T, Ishizaki F, Izumi Y, Nakamura S. An abnormal relationship between blood pressure and pulse rate in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand. 1996;96:118-122.
39. Ohno T, Shimizu T, Kato S, Hayashi H, Hirai S. Effect of tamsulosin hydrochlorid on sympathetic hyperactivity in amyotrophic lateral sclerosis. Auton Neurosci. 2001;88:94-98.

40. Pavlovic S, Stevic Z, Milovanovic B, Milicic B, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnic D, Apostolski S. Impairment of cardiac autonomic control in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2010;11:272-276.

41. Pichler M. Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz. J Cardiol. 1999;6:604-606.

42. Pisano F, Miscio G, Mazzuero G, Lanfrachi P, Colombo R, Pinelli P. Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 1995;18:1225-1231.

43. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen JE, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J. 1993;6:5-40.

44. Sancho J, Servera E, Diaz JL, Bañuls P, Marín J. Home tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Thorax. 2011;66:948-952.

45. Schiffmann PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. Chest Journal. 1993;103(2):508-513.

46. Schumm J, Greulich S, Bruder O, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myokarditis in der kardialen MRT. Akt Kardiol. 2013;2:94-101.

47. Schwab, J., Mahrholdt H, Bilger J, Bär I, Pauschinger M. Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanz-tomografie im Rahmen der Myokarditisdiagnostik. DMW . 2009;34:1-13.

48. Shimizu T, Hayashi H, Kato S, Hayashi M, Tanabe H, Oda M. Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1994;124:45-55.

49. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, De Deyn PP, Santens P, Van Broeckhoven C, Cruts M. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. Acta Neuropathol. 2012;124:353-372.

50. Sloan SA, Barres BA. Glia as primary drivers of neuropathology in TDP-43 proteinopathies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:4439-4440.

51. Sperfeld AD, Kassubek J, Ludolph AC. Aktuelle Aspekte in der Diagnostik und Therapie der amyotrophen Lateralsklerose. Akt Neurol. 2004;31:209-215.

52. Strohm O, Bernhardt P, Thoralf Niensdorf. Kardiovaskuläre MRT in der Praxis: Anleitungen und Fallbeispiele. Urban & Fischer Verlag. 2006;5:97-101.

53. Tanaka Y, Yamada M, Koumura A, Sakurai T, Hayashi Y, Kimura A, Hozumi I, Inuzuka T. Cardiac sympathetic function in the patients with amyotrophic lateral sclerosis: Analysis using Cardiac MIBG scintigraphy. J Neurol. 2013;260:2380-2386.

54. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. Eur Heart J. 2010;31:2197-2204.

55. Toepfer M, Folwaczny C, Klauser A, Riepl RL, Mueller-Felber W, Pongratz D. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1:15-19.

56. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Kardiomyopathien und Myokarditis. Der Radiologe. 2013;53(1): 8-14.

57. Wijesekera LC, Leigh PN: Amyotrophic Lateral Sclerosis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009;4:3-25.

58. Witte ME, Geurts JJG, de Vries HE, van der Valk P, van Horssen J. Mitochondrial dysfunction: A potential link between neuroinflammation and neurodegeneration?. Mitochondrion. 2010;10:411-418.

59. Wolf J, Wöhrle JC , Palm F, Nix WA, Maschke M, Safer A, Becher H, Grau AJ. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Rhineland-Palatinate, Germany. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15:269-275

60. Worms P. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. J Neurol Sci. 2001;191:3-9.

61. Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph AJ, Rothenbacher D, Nagel et al. Incidence and Geographical Variation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Southern Germany –Completeness of the ALS Registry Swabia. PLoS One; 2014:9:1-8.

62. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, Shiratori K, Koizumi K, Okumachi F, Kato H. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. Circulation. 1988;78:840-847.

7. Anhang

Universitätsklinikum Ulm, Abt. Neurologie
am RKU Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

Abteilung und Hochschulambulanz für Neurologie

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. A. C. Ludolph

RKU-Universitäts-und
Rehabilitationskliniken Ulm GmbH
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Telefon: 0731 / 177-12 01
Telefax: 0731 / 177-12 02
albert.ludolph@rku.de
Ulm, den 02.02.2017

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Kardiale Magnetresonanztomographie bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose zur Detektion einer kardialen Beteiligung.

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr. ..... ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Eine Kopie der Patienteninformation, der Einwilligungserklärung und der Aufklärung für die Kernspintomographie habe ich erhalten. Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....

(Name des Patienten

....

Ort, Datum (Unterschrift des Patienten)

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....

(Name des Patienten)

....

Ort, Datum (Unterschrift des Patienten)

Mit freundlicher Genehmigung des Universitätsklinikums Ulm, Abteilung Neurologie.

Universitätsklinikum Ulm, Abt. Neurologie
am RKU Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

Abteilung und Hochschulambulanz für Neurologie

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. A. C. Ludolph

RKU-Universitäts-und
Rehabilitationskliniken Ulm GmbH
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Telefon: 0731 / 177-12 01
Telefax: 0731 / 177-12 02
albert.ludolph@rku.de
Ulm, den 02.02.2017

ÜBEREIGNUNGSVERTRAG

Zwischen der **Universität Ulm**, handelnd für die

Abteilung..... vertreten durch

Frau/Herrn.....

(Klinik/Institut)

und

.....

wird folgendes vereinbart:

1. Frau/Herr
   wird der Universität Ulm das Eigentum an folgendem Körpermaterial unentgeltlich übertragen:

   Blutprobe (ca. 10ml)

2. Die Universität wird das Körpermaterial zu wissenschaftlichen Zwecken, insbesondere

   Analyse der Herzenzyme (CK, CK-MB, Troponin I, (nt)proBNP) verwenden.

Eine kommerzielle Verwendung ist ausgeschlossen. Die Anonymität des Spenders bleibt gewahrt. Die Proben werden für maximal 10 Jahre aufgehoben und anschließend vernichtet.

Ulm, den

Unterschrift des Arztes Unterschrift Patient

Mit der edv-mäßigen Speicherung und Verarbeitung der bei mir im Rahmen des oben-genannten Vertrages erhobenen Daten bin ich einverstanden.

Ulm, den Unterschrift Patient

Mit freundlicher Genehmigung des Universitätsklinikums Ulm, Abteilung Neurologie.

Universitätsklinikum Ulm, Abt. Neurologie
am RKU Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm

Abteilung und Hochschulambulanz für Neurologie

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. A. C. Ludolph

RKU-Universitäts-und
Rehabilitationskliniken Ulm GmbH
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Telefon: 0731 / 177-12 01
Telefax: 0731 / 177-12 02
albert.ludolph@rku.de
Ulm, den 02.02.2017

INFORMATIONSBLATT FÜR PATIENTEN

Titel der Studie: Kardiale Magnetresonanztomographie bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose zur Detektion einer kardialen Beteiligung.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine amyotrophe Lateralsklerose diagnostiziert und sie werden diesbezüglich in der Neurologischen Klinik der Universität Ulm ambulant und/oder stationär betreut.

Sie wurden nun gefragt, ob Sie an einer Studie zur Kardialen Magnetresonanztomographie zur Detektion einer Herzbeteiligung im Rahmen Ihrer Erkrankung teilnehmen würden.

Es ist seit langem bekannt, dass bei manchen Patienten mit amyothropher Lateralsklerose das Herz in den Krankheitsprozess mit einbezogen ist, was zu zunehmender Herzschwäche führen kann. Eine vorliegende Herzbeteiligung muss regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls auch kardiologisch therapiert werden.

Bei der amyotrophen Lateralsklerose gibt es bislang keine systematischen Daten zur Häufigkeit einer Herzbeteiligung.

Falls Sie sich für die Teilnahme an diesem Projekt entscheiden wird an der Klinik für Innere Medizin II der Universität Ulm zweimalig im Abstand von jeweils ca. 6 Monaten eine Kernspintomographie des Herzens durchgeführt werden. Über die Kernspintomographie und die dabei bestehenden Risiken werden Sie gesondert anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens aufgeklärt werden. Darüber hinausgehend werden vor der Kernspintomographie eine Ultraschalluntersuchung des Herzens sowie eine Blutabnahme für Laboranalysen durchgeführt werden, um die Stoffwechsellage des Herzens zu analysieren. Hierfür werden lediglich 10ml venöses Blut benötigt. Die Analysen des Blutes werden in der Klinik für Innere Medizin, Universität Ulm

durchgeführt und dort gespeichert. Lediglich die Studienärzte der Inneren Medizin und Neurologie haben Zugriff auf diese Daten. Wenn durch diese Untersuchungen eine behandlungsbedürftige Herzerkrankung diagnostiziert werden sollte wird Ihnen bzw. Ihrem behandelnden Arzt eine Therapie empfohlen werden, welche sich nach den aktuell gültigen kardiologischen Leitlinien richtet.

Freiwilligkeit:

Die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt ist freiwillig. Das Einverständnis kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf die weitere Behandlung.

Erreichbarkeit des Studienarzte:

Sollten zusätzliche Fragen auftauchen, so können Sie tagsüber den diensthabenden Arzt der Klinik für Neurologie erreichen. Tel: 0731 – 177 - 5241

Versicherung:

Entfällt

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden. Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität Ulm) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Wenn Sie weitere Fragen haben oder Informationen benötigen, zögern Sie nicht Ihren behandelnden Arzt,

Dr. ....., Tel.: ..... anzusprechen.

_____ _____

Datum Name und Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Mit freundlicher Genehmigung des Universitätsklinikums Ulm, Abteilung Neurologie.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A.C. Ludolph, Direktor der Abteilung für Neurologie der Universität Ulm, danke ich für die Überlassung des Themas sowie für Anregungen zur wissenschaftlichen Arbeit.
Bei Frau Dr. med. A. Rosenbohm möchte ich mich für eine engagierte wissenschaftliche Betreuung, stete Diskussionsbereitschaft und jederzeit freundliche Unterstützung bedanken. Sie war maßgeblich an der Planung, Durchführung und Ausarbeitung der Studie beteiligt und übernahm freundlicherweise die Korrekturarbeiten.
Herrn Prof. Dr. med Bernhardt danke ich für die kardiologische Betreuung des Themas.
Den Mitarbeiterinnen Frau Schaf und Frau Duda aus dem Kardio-MRT-Labor der Klinik für Innere Medizin II bin ich für vielmalige Unterstützung bei der Untersuchung von Patienten zu großem Dank verpflichtet.
Den Stationsärztinnen und Ärzten sowie dem Pflegepersonal der Stationen K, L und M der Neurologischen Universitätsklinik im RKU danke ich für ihre Hilfsbereitschaft bei der Rekrutierung der stationären Studienpatienten.
Für ihre Korrekturarbeiten möchte ich mich bei meiner Mutter Maria Schmid sowie Jörg Fritzsche und Sara Wanner bedanken.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.