Klinik für Neurologie
Universität Ulm
Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Quantitative Bestimmung der subkutanen und intraabdominellen Fettverteilung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

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

vorgelegt von

EVA LINDAUER

geb. in Schorndorf

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Kassubek

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Otto Böhm

Tag der Promotion: 25.04.2013

Widmung

Diese Arbeit ist allen ALS-Patienten und ihren Angehörigen gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Widmung

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1
1.1 Vorwort 1
1.2 Die Amyotrophe Lateralsklerose 2
1.2.1 Einordnung, Epidemiologie und Pathogenese der ALS 2
1.2.2 Diagnose und klinische Manifestation 3
1.2.3 Therapieoptionen und Prognose 5
1.3 Mangelernährung und Stoffwechsellage bei ALS Patienten 6
1.4 Fettgewebe, deren Verteilung und Adipozytokine 10
1.5 Fragestellung und Zielsetzung 16

2 Patienten und Methoden 18
2.1 Patientenkollektiv und Probanden 18
2.2 Körperfettmessungen 20
2.2.1 Datenakquisition 20
2.2.2 Datenanalyse 21
2.2.2.1 Ko-Registrierung 21
2.2.2.2 Auswahl der Region-of-Interest 21
2.2.2.3 Vorverarbeitung - Filterung 22
2.2.2.4 Vorverarbeitung - Korrekturen 23
2.2.2.5 Bestimmung des SFV 24
2.2.2.6 Bestimmung des VFV 27
2.2.3 Bioimpedanzanalyse 29
2.2.4 BMI 31
2.3 Blutentnahme: Labordaten 31
2.4 Klinische Daten 32
2.5 Statistische Analyse 32

3 Ergebnisse 33
3.1 Visueller Vergleich der Fettgewebsdistribution 33
3.2 Konsistenzanalyse 33
3.3 Quantitative Fettanalyse von ALS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen 37
3.4 Klinische Parameter und Fettvolumina 40
3.5 Geschlechterunterschiede 44
3.6 Multivariate Regressionsanalyse 47
3.7 Hormone und Fettvolumina 49
3.8 Dysphagie und Fettvolumina 53
3.9 Erkrankungsdauer und Fettvolumina 55

3.10 Bioimpedanzanalyse 55
3.11 Überlebensanalyse 57

4 Diskussion 59
4.1 Fettverteilung und Stoffwechsellage bei ALS 59
4.2 Neurodegeneration und deren potentieller Einfluss auf die Fettverteilung 61
4.3 Fettvolumina und deren Distribution in Abhängigkeit des funktionellen Status bei ALS 63
4.4 Analyse der Überlebenszeiten 64
4.5 Einfluss von Adiponektin, Leptin und Ghrelin auf die Fettverteilung 64
4.6 Ernährungswissenschaftliche Bewertung ("nutritional assessment") 66
4.7 Fettverteilungsunterschiede bei Frauen und Männern 69
4.8 Erkenntnisse der multivariaten Regressionsanalyse 70
4.9 Limitierungen der Interpretation 70
4.10 Ausblick 71

5 Zusammenfassung 73

6 Literaturverzeichnis 75

Anhang

Abbildungsverzeichnis 83

Tabellenverzeichnis 85

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	*Erläuterung*
AfRP	Agouti-Related Protein (orexigen)
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale- revised
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
ANG	Angiogenin
ARTIS	Adapted Rendering for Tissue Intensity Segmentation-Algorithmus
ATLAS	Automatic Tissue Labeling Software
BCM	Körperzellmasse (body cell mass)
BIA	Biompedanzanalyse
BMI	Body Mass Index (kg/m²)
CON	Kontrollen (= gesunde Probandengruppe)
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DXA	Dual-Röntgen Absorptiometrie
E	Spannungsabfall
ECM	Extrazellulärmasse
ECW	Eztrazelluläres Wasser (extracellular water)
EMG	Elektromyographie
fALS	Familiäre ALS
FFA	Freie Fettsäuren (free fatty acid)
FFM	Fettfreie Masse
FIG4	FIG4-produzierendes Gen, Lokalisation: Chromosom 6q21
FM	Fettmasse
FTD	Frontotemporale Demenz
FUS/TLS	Fused in sarcoma/translated in liposarcoma-Gene
FVC	Forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)
GH	Wachstumshormon (growth hormone)
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GluR2	AMPA-Glutamat-Rezeptor-Untereinheit 2
HD	Huntington-Krankheit (Huntington's disease)
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (high-density lipoprotein)
ICW	Intrazelulläres Wasser (intracellular water)

Abkürzung	*Erläuterung*
IL-6	Interleukin-6
IS	Intensitätsschwelle
LDL	Lipoprotein geringer Dichte (low-density lipoprotein)
MND	Motoneuronerkrankung (motor neuron disease)
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomographie
mSOD1	Mutante Superoxid-Dismutase
NIPPV	Nicht-invasive Beatmung (non invasive positive pressure ventilation)
NIV	Nicht-invasive Beatmung (noninvasive ventilation)
NOV	Voxelanzahl (number of voxels)
NPY	Neuropeptid Y
OPTN	Optineurin
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PBP	Progressive Bulbärparese
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PGE_2	Prostaglandin E_2
PLS	Primäre Lateralskleroseγ
PMA	Progressive Muskelatrophie
POMC	Proopiomelanocortin
PPARγ	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor γ
Pα	Phasenwinkel (phase angle)
R	Resistance, Ohmscher Widerstand des Gesamtkörperwassers
REE	Ruheenergiebedarf (resting energy expenditure)
sALS	Sporadische ALS
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SETX	Senataxin
SFT	Subkutanes Fettgewebe (subcutaneous fat tissue)
SFV	Subkutanes Fettvolumen
S_{norm}	Subkutanes Fettvolumen normalisiert, ermittelt durch MRT-Messungen
SOD1	Cu/Zn-Superoxid-Dismutase 1
SPG11	Spastische Paraplegie Typ 11
TBW	Gesamtkörperwasser (total body water)
TBW	Gesamtkörperwasser (total body water)
TDP-43	TAR DNA-binding protein 43
TFT	Gesamtfettgewebe (total fat tissue)
TFV	Gesamtfettvolumen (total fat volume)

Abkürzung	*Erläuterung*
TG	Triglyzeride
TNFα	Tumornekrosefaktor-alpha
T_{norm}	Gesamtfettvolumen normalisiert, ermittelt durch MRT-Messungen
TSE	Turbo Spin Echo
TV	Körpervolumen (total volume)
VAPB	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B
VFT	Viszerales Fettgewebe (visceral fat tissue)
VFV	Viszerales Fettvolumen
V_{norm}	Viszerales Fettvolumen normalisiert, ermittelt durch MRT-Messungen
WFN	World Federation of Neurology
Xc	Zellwiderstand (Reactance)
Z	Impedanz
α-MSH	Alpha-Melanozyten stimulierendes Hormon

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronerkrankung im Erwachsenenalter und zeichnet sich durch einen progredienten Erkrankungsverlauf mit Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons aus. Erste Berichte über die ALS wurden Anfang des 19. Jahrhunderts von Charles Bell veröffentlicht [21]. Die Bezeichnung Amyotrophe Lateralsklerose sowie die ersten ausführlichen neuropathologischen Beobachtungen stammen von dem Franzosen Jean-Martin Charcot (1825-1893, Neurologe an der Salpetriêre in Paris).

Trotz wachsenden Verständnisses der pathophysiologischen Vorgänge bei ALS ist die Ätiopathogenese im 21. Jahrhundert mit vielen offenen Punkten versehen und symptomatische Behandlungsformen bleiben optimierungsbedürftig. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt 2-4 Jahre, jedoch überleben 10-20% der ALS-Patienten länger als 10 Jahre [19]. Eine kausale Therapie der Erkrankung ist bisher nicht möglich.

Die Kombination von schlaffen Paresen mit Muskelatrophie (Degeneration der α-Motoneurone) und einer zentralen Parese (spastische Tonuserhöhung, Steigerung der Muskeleigenreflexe, pathologische Reflexe) ist charakteristisch für die Erkrankung. Neben den klassischen motorischen Symptomen sind respiratorische Insuffizienz, Gewichtsverlust sowie bulbäre und pseudobulbäre Symptome Teil des Krankheitsbildes.

Die Kriterien einer Mangelernährung sind mitunter schwer objektivierbar und viele Patienten neigen dazu, die Entscheidung über eine enterale (Zusatz-) Ernährung hinauszuzögern. Die Verteilung des Fettgewebes ist im Hinblick auf die Fragestellung der Mangelernährung von großer Relevanz. Neue Studienergebnisse zeigen bei ALS ein um 34% höheres Todesfallrisiko für ein Gewichtsverlust um jeweils 5% des Normalgewichtes, sowie ein um 24% höheres Risiko nach Abnahme des BMI um eine Einheit [73]. Apparative Untersuchungen, wie die Bioimpedanzanalye (BIA) oder die magnetresonanztomographische Quantifizierung von viszeralen und subkutanen

Fettgewebsanteilen, können potenziell objektivierbare und reproduzierbare Daten über den Ernährungszustand liefern und bieten im Hinblick auf das Therapiemonitoring und die Therapieentscheidung relevante Informationen.

1.2 Die Amyotrophe Lateralsklerose

1.2.1 Einordnung, Epidemiologie und Pathogenese der ALS

Krankheiten, die eine progressive Lähmung durch Motoneurondegeneration verursachen, nennt man Motoneuronerkrankungen (MND) [107]. Zu den klinischen Erscheinungsformen der ALS zählen die Primäre Lateralsklerose (PLS) mit ausschließlicher Affektion des 1. Motoneurons, die Progressive Muskelatrophie (PMA) mit ausschließlicher Affektion des 2. Motoneurons sowie die Progressive Bulbärparese (PBP) mit initialer Dysarthrie und Schluckstörungen durch kaudale Hirnnervenschädigung. Die Inzidenz der ALS liegt weltweit zwischen 0,8 und 2,6/100.000. Durch die Lebenserwartung von 2-4 Jahren ergibt sich eine Prävalenz von 3-8/100.000 [21]. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 58 und 61 Jahren, wobei die Ergebnisse von epidemiologischen Studien heterogen sind [107]. Im Verhältnis zu Frauen erkranken Männer in etwa 1,4-mal häufiger [69]. Die Krankheitsprogression ist individuell sehr unterschiedlich.

Grundsätzlich zu unterscheiden ist ein spinaler Krankheitsbeginn mit Paresen der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur in etwa 70% der Fälle vom bulbären Krankheitsbeginn mit Sprech- oder Schluckstörungen in etwa 30%. Zudem wird die ALS in die familiäre ALS (fALS) und die sporadische ALS (sALS) eingeteilt. Die fALS ist etwa für 10% der Fälle verantwortlich, und bei 20% der fALS-Patienten konnten Mutationen im Gen der Cu/Zn-Superoxid-Dismutase 1 (SOD1) ermittelt werden [103]. Im Jahr 1993 war die Entdeckung der Cu/Zn-SOD (SOD1) Genmutation auf dem Chromosom 21 und die spätere Erzeugung und Züchtung transgener Tiere grundlegend wichtig für den Progress der Forschung. Die klinische und neuropathologische Untersuchung dieser Tiere erbrachte neue Erkenntnisse der Ätiopathogenese im Bereich der fALS, aber ebenfalls der sporadischen Form [21]. 2006 wurden ubiquinierte, hyperphosphorylierte TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) Einschlüsse als ZNS-Kennzeichen von frontotemporaler Demenz (FTD) und ALS gefunden [85]. 2011 wurden sowohl bei fALS als auch sALS Mutationen im Fused in

sarcoma/translated in liposarcoma-Gen (FUS/TLS) und eine daraus resultierende zytoplasmatische Proteinaggregation in Neuronen sowie Neurodegeneration gefunden [65]. Genmutationen in TDP und FUS repräsentieren wahrscheinlich jeweils ca. 5% der fALS Fälle. Eine bei japanischen ALS Patienten beschriebene Mutation von Optineurin (OPTN), ein unter anderem im Vesikeltransport involviertes Protein, wurde in kaukasischen Patienten nur selten gefunden [48, 111]. Pathogenetische Mutationen in den Genen ALS2, SETX, SPG11, VAPB, ANG, FIG4 und OPTN machen zusammen weniger als 5% aus [114]. Neue Studien zeigen, dass ALS und FTD, zwei klinisch sehr unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen, gemeinsam vererbt werden können. Interessanterweise tauchen sowohl ALS als auch FTD in bestimmten Familien auf und TDP-43 Einschlüsse werden bei beiden Krankheiten gefunden [88]. Genetische Studien zeigten bereits 2006, dass ein wichtiger Genlocus für ALS/FTD auf Chromosom 9p21 lokalisiert ist [119]. Renton et al. zeigten, dass eine hexanukleodtide Wiederholung (GGGGCC) auf Chromosom 9p21 die Urache für ALS/FTD ist [97]. Sie fanden die hexanukleotiden Wiederholungen in C90RF72 bei 46% der fALS und 21,1% der sALS in der finnischen Population. In einer anderen europäischen Polulation zeigte ein Drittel der ALS-Patienten erhöhte hexanukleotide Wiederholungen [97]. Eine genomweite Assoziationsstudie beweist ebenfalls den Zusammenhang von 9p21 und familiärer ALS in Finnland [64]. Forschung über C90RF72 wird zukünftig eine zentrale Rolle in der Aufklärung des Pathomechanismus von ALS und der Verbindung zu FTD spielen [88].
Es existiert eine Vielzahl an Hypothesen zur Ätiopathogenese der sALS, diese Überlegungen bilden jedoch bisher kein kohärentes Bild. Klinische und experimentelle Daten zeigen unter anderem, dass Autoimmunmechanismen, Neurotoxine, glutamaterge Exzitotoxizität, oxidativer Stress, Apoptose oder mitochondriale Dysfunktion am Pathomechanismus beteiligt sind [21, 79, 108].

1.2.2 Diagnose und klinische Manifestation

Die Diagnose basiert hauptsächlich auf klinischen Kriterien, wobei die Elektromyographie (EMG) eine wesentliche apparative Zusatzdiagnostik darstellt. Die El Escorial Diagnose Kriterien wurden 1994 bei einem Kongress der WFN (World Federation of Neurology) in Spanien entwickelt und 1998 überarbeitet [10]. Die wissenschaftlichen Diagnosekriterien im Sinne der revidierten El Escorial Kriterien sind im Klinikalltag und in klinischen Studien die meist benutzte Methode der formalen

Diagnosestellung, wenngleich die Kriterien und ihre Reliabilität aktuell Gegenstand zahlreicher kritischer Diskussionen sind.

Erforderlich für die Diagnose von ALS sind nach den Kriterien [14]:
Die Anwesenheit (A) von: A1: Anzeichen der Degeneration des unteren Motoneurons nach klinischen elektrophysiologischen Untersuchung, **A2**: Anzeichen der Degeneration des oberen Motoneurons nach klinischer Untersuchung und **A3:** progressive Ausbreitung der Symptome innerhalb einer Körperregion oder auf andere Körperregionen.
Zusammen mit **der Abwesenheit (B) von: B1:** elektrophysiologischen oder pathophysiologischen Anzeichen anderer Erkrankungen, die die Degeneration des unteren und/oder oberen Motoneuron erklären und **B2**: bildgebenden Befunden für andere Erkrankungen, die klinische oder elektrophysiologische Zeichen erklären könnten.

Zudem unterteilen die El Escorial Kriterien die Diagnose in eine klinisch definitive, klinisch wahrscheinliche, klinisch wahrscheinlich laborunterstützte, klinisch mögliche und klinisch vermutete ALS. Die Einteilung basiert auf der Anwesenheit von Symptomen in verschiedenen Regionen (bulbär, 1. Motoneuron und 2. Motoneuron) und der Anzahl der betroffenen Regionen.

ALS zeigt klassischerweise einen progressiven Verlauf. Erste Anzeichen können unspezifische Muskelkrämpfe, Faszikulationen, Schwäche und Fatigue sein [92]. Häufig präsentieren Patienten zu Beginn des Krankheitsverlaufs Muskelschwäche und Atrophien, welche subjektiv als Ungeschicklichkeit der Hände und gehäuftes Stolpern oder Hängenbleiben der Beine wahrgenommen werden. Zeichen des ersten Motoneurons sind Steifigkeit und Hyperreflexie. Im Verlauf breitet sich die Symptomatik von den Extremitäten auf die Rumpf- und Nackenmuskulatur aus [21]. Bei einer primär bulbären Symptomatik kommt es anfangs zu Dysarthrie und Dysphonie, im Verlauf zu Zungenfibrillationen, Zungenatrophie, Zungenparese sowie Sialorrhoe und Dysphagie. Diese Schluckstörung ist häufig Grund für eine Verschlechterung des Ernährungszustandes und erhöht zugleich das Risiko einer Aspirationspneumonie. In der terminalen Phase der Erkrankung entwickeln viele Patienten eine beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz. 50% der Patienten

entwickeln pseudobulbäre Symptome mit z.B. Sprechstörungen, einer supranukleären Zungenparese und Affektlabilität wie das pathologische Lachen und Weinen [41]. Sensibilität, Sphinkterfunktion und Okulomotorik bleiben klassischerweise ausgespart. Psycho-intellektuelle Veränderungen manifestieren sich nicht selten durch eine frontotemporale exekutive Dysfunktion [43, 71].

1.2.3 Therapieoptionen und Prognose

Bei der ALS sind bis zu diesem Zeitpunkt die pharmakologischen Therapieoptionen stark limitiert. Das derzeit einzig zugelassene Medikament (Evidenz Level A) ist der Glutamatantagonist Riluzol (Riltuek®), welcher etwa 2 Monate Lebenszeitverlängerung bewirkt [80, 92]. Die meisten Studien über die Wirksamkeit anderer Glutamatantagonisten, Wachstumsfaktoren, Antioxidantien, Immunmodulatoren, Antiphlogistika und Apopotosehemmer verfügen nur über eingeschränkte beziehungsweise keine Signifikanz. Für Gentechnik und Stammzelltherapie existieren keine aussagekräftigen Studien [27]. Auch eine aktuelle Studie zu Pioglitazone zeigte keinen postitiven Effekt [32]. Eine Verbesserung der Lebensqualität wird durch die symptomatische Behandlung von Muskelkrämpfen, Spastik, Sialorrhoe und Dyspnoe ermöglicht. Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Physio-, Arbeits- und Ergotherapie haben in interdisziplinären Einrichtungen ebenso Relevanz wie Kommunikationshilfen, psychologische Betreuung und die Beratung der Angehörigen. Maßnahmen wie Sondenernährung und intermittierende Heimbeatmung sind bei zunehmender Beeinträchtigung indiziert und mit dem Patienten individuell zu besprechen [70, 92].

Die Prognose der einzelnen Patienten wird weniger durch den Schweregrad der Symptomatik als durch die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression bestimmt [53]. Am häufigsten versterben ALS-Patienten an der progredienten respiratorischen Insuffizienz [21]. Höheres Alter bei Diagnosezeitpunkt und ein bulbärer Krankheitsbeginn verringern die Lebenserwartung. Geschlecht und Familienanamnese sind prognostisch nicht relevant. Eine gute Lungenfunktion (forcierte Vitalkapazität, FVC), die Behandlung mit einer nicht-invasiven Beatmung (NIV), psychologisches Wohlergehen und die Betreuung in einem interdisziplinären Zentrum haben einen positiven Effekt auf die Prognose bei ALS [19].

1.3 Mangelernährung und Stoffwechsellage bei ALS Patienten

Unterernährung bestimmt und verändert den klinischen Verlauf von ALS. Desport ermittelte 1999, dass der Ernährungszustand einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt [25]. Es gibt Hinweise, dass der Gewichtsverlust signifikanter mit der Prognose assoziiert ist als das Gewicht per se [110]. Im Gegensatz zu der Studie von Desport et al. fanden Gil et al. [44] kein höheres Sterberisiko bei unterernährten Patienten. Möglicherweise kann dies durch die Gastrostomie von 77 der 222 ALS-Patienten in der letztgenannten Studie erklärt werden, denn durch die enterale Ernährung wurden Gewicht und BMI der Patienten korrigiert. Umso bedeutender scheint die Normalisierung des Gewichtes, wenn durch eine enterale Ernährung das erhöhte Sterberisiko aufgehoben werden kann.

ALS-Patienten neigen zu einem normal bis niedrigen BMI und verlieren im Verlauf typischerweise Gewicht und Körperfett [25, 52], deshalb sind die Energiespeicher reduziert [34]. Es wird von einer Häufigkeit der Mangelernährung zwischen 15 und 55% berichtet [25, 52]. Für ALS-Patienten sind die Erhebung des Ernährungszustandes und die Ermittlung möglicher Gründe für die Mangelernährung essentiell, um die Bereitstellung einer angemessenen Ernährungstherapie zu gewährleisten. Verschiedene Faktoren tragen zur Mangelernährung und Dysbalance der Stoffwechsellage bei. Eine Degeneration der schluckrelevanten Hirnnerven V, VII, IX, X, XI, XII in Pons und Medulla oblongata resultiert in einer neuronal bedingten Dysphagie und führt folglich zu verminderter Nahrungsaufnahme. Muskelschwund als Folge der Denervierung führt ohnehin zu Gewichtsverlust; Mangelernährung per se kann ebenso zu Muskelschwund und damit Gewichtsverlust führen [106]. Die Unfähigkeit zur Nahrungsaufnahme und Nahrungszubereitung aufgrund der Muskelschwäche der oberen Extremitäten können gleichermaßen zu Mangelernährung beitragen. Limitierte körperliche Aktivität, Dehydrierung und ballaststoffarme Ernährung können zu Obstipation und gastrointestinaler Dysfunktion führen. Ein Appetitverlust bei ALS-Patienten kann durch die soeben genannte Obstipation sowie durch die nachgewiesene verzögerte Magenentleerung und Kolonpassage erklärt werden [115]. Probleme mit einer Sialorrhoe, verursacht durch die Unfähigkeit zu Schlucken, beeinträchtigen Patienten ebenfalls bei der Nahrungsaufnahme [23].

Grundsätzlich wird der Ernährungszustand durch die Energiezufuhr, den Energieverbrauch und die Nährstoffaufnahme bestimmt. Studien haben sowohl auf eine verminderte Energiezufuhr [52] als auch auf einen erhöhten Energieverbrauch hingewiesen [23, 26, 33]. Von einer beeinträchtigten Nährstoffaufnahme wurde bei der ALS noch nicht berichtet [117].

Ein erhöhter Energieverbrauch kann durch die Messung des Ruheenergiebedarfs (REE) mittels indirekter Kalorimetrie ermittelt werden. 1996 zeigen Kasarskis et al. [52], dass ALS-Patienten eine hypermetabolische Stoffwechsellage aufweisen. Andere Studien bestätigten eine 10-14% höhere Stoffwechsellage im Vergleich zur gesunden Population [12, 23, 26]. Der erhöhte Ruheenergiebedarf bei ALS-Patienten stellte einen überraschenden Befund dar, denn Muskelschwund führt zu einer verminderten fettfreien Masse und folglich zu einem erniedrigten Nährstoffkonsum und lässt somit Hypometabolismus vermuten [34]. Unterschiedliche Studienergebnisse bezüglich der REE bei ALS können auf verschiedene Krankheitsstadien der Studienpopulationen zurückgeführt werden. Faktoren wie Kalorienzufuhr und Beatmung maskieren die erhöhten REE Werte, während eine Ernährungsunterstützung den hohen REE entlarvt [117]. Die Rolle und die Auswirkung einer veränderten Stoffwechsellage sind noch nicht ausführlich erforscht. Die Überlebenszeit hypermetabolischer Patienten war nach den Ergebnissen von Bouteloup et al. [12] jedoch nicht signifikant kürzer als die der Patienten mit normaler Stoffwechsellage. Eine experimentelle Studie an ALS Mäusen wies in der asymptomatischen Krankheitsphase eine verminderte Fettanreicherung, einen erhöhten Energieverbrauch und Hypermetabolismus des Skelettmuskels nach. Hochkalorische, energiereiche Nahrung verbesserte die Stoffwechsellage dieser Mäuse, verlängerte die durchschnittliche Überlebenszeit um 20% und verbesserte darüber hinaus die Motoneuronfunktion [33]. Ergebnisse einer weiteren Studie an mSOD1 Mäusen führen den protektiven Effekt einer lipidreichen Diät auf die Normalisierung der postprandialen Hypolipidämie zurück, welche durch einen erhöhten Triglyzerid (TG)-Verbrauch in peripheren Geweben (v.a. Skelettmuskel) erklärt wird [37].

Verschiedene Hypothesen zur Erklärung der hypermetabolischen Stoffwechsellage werden herangezogen. Kasarskis et al. [52] stellten 1996 die „respiratorische Hypothese“ auf, welche besagt, dass bei einer progressiven Muskelatrophie die erhaltenen Muskeln einen erhöhten Energiebedarf haben, um Mobilität und Ventilation

zu ermöglichen. Spätere Studien fanden jedoch keine Korrelation zwischen Lungenfunktion, quantifiziert durch die forcierte Vitalkapazität (FVC) und dem Ruheenergiebedarf (REE) und schlagen einen möglichen Zusammenhang zwischen mitochondrialer Dysfunktion bzw. Sympathikusaktivierung und Hypermetabolismus vor [12, 23, 26, 79]. Ursache und Entwicklung des Hypermetabolismus bleiben jedoch bislang ungeklärt.

ALS-Patienten passen bei zunehmenden progredienter Schluckstörung und Aspiration ihre Essgewohnheiten und die Zusammensetzung der Nahrung an ihre individuellen Bedürfnisse und Fähigkeiten an. Bei ungewolltem Gewichtsverlust und zunehmender Schwäche muss mit hochkalorischer Ernährung und Trinkkost die Kalorienzufuhr gesteigert werden [52]. Bei fortschreitender Schluckstörung ist derzeit die enterale Ernährungstherapie über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) die Methode der Wahl, alternativ eine nasogastrale Ernährungssonde bei zeitlich begrenzter Anwendung [113]. Ausschlaggebendes Kriterium der Indikationsstellung zur enteralen Ernährung ist eine progressive Schluckstörung. Klinisch manifestiert sich diese durch gehäuftes Verschlucken bei Nahrungsaufnahme, Änderung der Nahrungskonsistenz und erhöhter Dauer pro Mahlzeit. Weitere Kriterien für eine Indikationsstellung zur PEG sind ein Gewichtsverlust von 5-10% des Normalgewichts oder ein BMI <18,5 kg/m² bzw. <20 kg/m² bei über 65-Jährigen [25]. Anthropometrische Untersuchungen wie Messungen des Armumfanges und der Hautfaltendicke im Trizepsbereich sowie Bioimpedanzanalyse und ein Ernährungsprotokoll können zur Diagnose einer Unterernährung beitragen [52]. Es wurde beobachtet, dass durch eine PEG-Anlage nicht nur das Körpergewicht, sondern ebenfalls die Mortalität positiv beeinflusst werden kann [77]. Aufklärungsarbeit über Sondenernährung sollte bei ALS-Patienten frühzeitig initiiert werden, um Patienten bei der Entscheidung zu unterstützen und die Akzeptanz für eine PEG-Anlage zu erhöhen [21, 70, 98].

Neuere Studien belegen einen Zusammenhang des Fettstoffwechsels mit der Prognose und der Progression von ALS. Dupuis et al. [30] untersuchten Komponenten der Dyslipidämie und erforschten, dass ein erhöhter Low Density Lipoprotein/High Density Liporotein (LDL/HDL)-Quotient das Überleben um 12 Monate signifikant verlängert. Bei Patienten mit ALS waren die Cholesterol- und LDL-Werte signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Eine Ulmer Studie unterstützt die Ergebnisse von Dupuis et al.

[31], sie fanden bei 37,9 % der 488 ALS-Patienten eine Hypertriglyzeridämie [29]. Hohe Cholesterol- und Triglyzeridwerte hatten einen signifikant positiven Einfluss auf die Überlebenszeit. Patienten der Ulmer Studie (Dorst et al.) mit Serumtriglyzeridwerten über dem Mittelwert von 1,47 mmol/l weisen eine verlängerte Lebenserwartung von 14 Monaten auf. Es ist jedoch nicht eruierbar, ob die ALS Progression eine Ursache oder die Auswirkung des veränderten Cholesterolwertes und des BMI ist. Dupuis et al. und Dorst et al. warnen vor einer unüberlegter Gabe von Lipidsenkern bei ALS. Die Befunde gehen mit ALS Tiermodellen einher, bei denen ein erhöhter Fettgehalt in der Nahrung die Überlebenszeit der Tiere verlängert [33] und eine Drosselung der Kalorienzufuhr die Verschlechterung der motorischen Symptome beschleunigt [90].

Es existieren auch konträre Studienergebisse. Eine ALS Population aus Italien zeigte keine hyperlipidämische Tendenz, jedoch einen Zusammenhang zwischen einer schlechten Lungenfunktion und dem Abfall der Blutfette [18]. Die Ergebnisse einer Studie aus Japan verwendete Häufigkeitsfragebogen über die zu sich genommenen Lebensmittel vor Krankheitsbeginn. Die Ergebnisse suggerieren, dass eine hohe Zufuhr an Kohlenhydraten kombiniert mit einer geringen Fettzufuhr das Risiko für ALS erhöhen können [87]. Es wurde spekuliert, dass vermehrter oxidativer Stress durch eine hohe Kohlenhydratzufuhr und der verminderte Antioxidationsschutz durch die geringe Fettaufnahme Grund für eine schlechtere Prognose sein können.

In der Literatur gibt es vermehrt Hinweise für einen neuroprotektiven Effekt des Fettvolumens und der Fettsäuren [9, 122]. Ein veränderter Fettstoffwechsel ist besonders bei Gehirnverletzungen und neurologischen Erkrankungen von Interesse, da das zentrale Nervensystem nach dem Fettgewebe die höchste Lipidkonzentration aufweist [2]. Die meistbenutzte Energiequelle des Gehirns ist jedoch Glukose, Fettsäuren werden im Gehirn als Modulator von Signalkaskaden vermutet [122]. Niedrige Level an Neurosteroiden stehen bei vielen neurologischen Krankheiten und traumatischen Gehirnverletzungen mit einem schlechten Ausgang in Beziehung [2]. Transgene ALS Mäusen weisen im Liquor erhöhte Prostaglandin E_2 (PGE_2) und eine erhöhte Cyclooxygenase-2 (COX-2) Expression auf. Durch eine COX-2 Inhibition wurde im Tiermodell eine verminderte spinale Neurodegeneration und eine längere Überlebenszeit nachgewiesen [81]. Verschiedene Mechanismen könnten durch die

COX-2 Überexpression getriggert werden. Zur Diskussion stehen die fördernde Wirkung von PEG_2 auf die Glutamatfreisetzung, eine Verstärkung des oxidativen Stress durch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und die Förderung des inflammatorischen Prozesses.

1.4 Fettgewebe, deren Verteilung und Adipozytokine

Im menschlichen Organismus finden sich drei Hauptarten von Fettgewebe: Subkutanes Fettgewebe (SFT), viszerales Fettgewebe (VFT) und braunes Fettgewebe. Leberfettgewebe, intra- und intermuskuläres Fett existieren ebenfalls, hierauf wird in diesem Rahmen jedoch nicht weiter eingegangen. Fettgewebe besteht aus Adipozyten, Bindegewebe, Gefäß- und Nervengewebe sowie nicht-adipozytären Zellen wie Entzündungszellen (Makrophagen), Immunzellen, Präadipozyten und Fibroblasten [49]. SFT und braunes Fettgewebe können potentiell günstige Auswirkungen auf Energiekonsum und Glukosehomöostase haben. Im Gegensatz hierzu fördert VFT eine erhöhte Insulinresistenz, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck [76, 86]. VFT ist durch diverse Mechanismen kausal an der Entstehung verschiedener Krankheiten beteiligt [39]. Eine Akkumulierung von VFT ist assoziiert mit Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Hypertriglyceridämie, einer gestörten Glukosetoleranz und ist ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität [38]. VFT stellt bei Männern circa 10-20% und bei Frauen 5-8% des Gesamtfettvolumens dar. VFT ist hauptsächlich im Mesenterium und Omentum lokalisiert, woraus eine hohe Zufuhr von freien Fettsäuren (FFA) und Glyzerin direkt über die Pfortader in die Leber resultiert [76]. Das erhöhte Risiko für eine Hyperglykämie bei viszeraler Fettakkumulation kann durch folgende Mechanismen erklärt werden: Ein fettgewebsspezifischer Kanal namens Aquaporin 7 vermeidet normalerweise Hypoglykämien durch den Transport von Glyzerin, einem Produkt der Lipolyse im VFT, zur Leber. Die mRNA Expression von Aquaporin 7 ist bei Adipösen erhöht und die physiologische Unterdrückung durch die Nahrungsaufnahme und Insulin findet nicht statt [55]. Ein überschüssiger Glyzerineinstrom in die Leber geht in die Glukoneogenese ein und kann besonders post-prandial zu Hyperglykämien führen [76].

VFT ist verglichen mit SFT stärker innerviert, besser durchblutet und enthält mehr Entzündungs- und Immunzellen. Die Studienlage über peripheres Fettgewebe ist

heterogen. Einerseits zeigt SFT (vor allem gluteofemorales Fettgewebe) eine antiatherogene und hinsichtlich Diabetes mellitus protektive Wirkung, andererseits gibt es Hinweise dafür, dass SFT - durch Steuerung der VFT Akkumulation - eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz hat. Obwohl subkutanes Fettgewebe selten als pathogenes Fettdepot betitelt wird, sollte dessen Korrelation zu kardiovaskulären Risikofaktoren nicht vergessen werden [38]. VFT ist hauptsächlich verantwortlich für die Sekretion bioaktiver Substanzen, sogenannter Adipozytokine, wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), Resistin, Angiotensinogen, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), etc. Eine Hypersekretion von PAI-1 ist mit thrombotischen Gefäßerkrankungen und Hyperkoagulabilität assoziiert [76]. Zentrale Adipositas kann durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des Sympathikus Hypertension induzieren. Von VFT sezernierte Adipokine haben über die Pfortader direkten Zugang zur Leber und aktivieren dort Immunmechanismen mit Produktion von C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α). Bei Personen mit viszeraler Fettakkumulierung werden niedrige Plasmawerte eines benignen Adipozytokin namens Adiponektin gefunden, welches gegen Diabetes mellitus, Hypertension, Entzündung und Artherosklerose schützt [76]. VFT ist sensitiver auf Lipolyse (β3-adrenerge Stimulation) und hat deshalb eine größere Kapazität freie Fettsäuren freizusetzen als SFT. Die erhöhte Insulinresistenz des VFT wird sowohl durch die hohe lipolytische Aktivität von VFT als auch durch die im VFT enthaltenen Makrophagen und deren Produktion von proinflammatorischen Zytokinen erklärt. Diese Zytokine sind mit der Pathogenese von Artherosklerose, Hypertension und Insulinresistenz assoziiert. Kleine Adipozyten (SFT) sollen zudem insulinsensitiver als große Adipozyten (VFT) sein. Die VFT Akkumulation geht nicht nur mit einem metabolischen Syndrom einher, der Beginn des Syndroms wird ebenfalls vorverlagert [49]. Das Alter, Sexualhormone und Diäten haben Einfluss auf die Fettverteilung. Mit höherem Alter und höherem Saccharoseanteil in der Nahrung nimmt das VFT zu [49, 60]. Die Zunahme von VFT und Abnahme von SFT im Alter kann unabhängig von einer Änderung des Körpergewichts auftreten [60]. Die Unterschiede von SFT und VFT werden in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: *Vergleich der Eigenschaften von viszeralem und subkutanem Fettgewebe*

Viszerales Fettgewebe	**Subkutanes Fettgewebe**
stärker lipolytisch	möglicherweise protektiv
insulinresistenter	insulinsensitiver
sezerniert PAI-1→Hyperkoagulabilität	höhere FFA und TG Aufnahme
mehr große Adipozyten	mehr kleine Adipozyten
stärker innerviert	möglicherweise beeinflusst durch VFT
negative Korrelation zu Adiponektin	Hauptquelle von Leptin
mehr Androgenrezeptoren	größeres Bindungsvermögen der Östrogenrezeptoren
Abfluss über Portalvene	Abfluss in systemische Venen
Männer besitzen mehr VFT	Frauen besitzen mehr SFT
mehr Glukokortikoid Rezeptoren	
empfindlicher bei Gewichtsreduktion	
assoziiert mit Hyperglykämie und Bluthochdruck	
Prädiktor für Metabolisches Syndrom	

VFT (viszerales Fettgewebe), SFT (subkutanes Fettgewebe), PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1), FFA (freie Fettsäure), TG (Triglyzeride)

Geschlechtsunterschiede:

Männer akkumulieren häufiger VFT als Frauen. Außerdem haben Männer eine größere fettfreie Masse, wobei Frauen mehr Fettmasse besitzen. Während Männer mehr VFT und Leberfettgewebe aufweisen, so haben Frauen mehr subkutanes Fettgewebe [42]. Diese Fettverteilungsunterschiede sowie die hormonelle Verschiedenheit von Männern und Frauen tragen zu einer höheren Insulinsensitivität von Frauen bei. Mit größeren SFT-Volumina und einem protektiven Effekt von Östrogen haben vor allem prämenopausale Frauen eine günstige metabolische Verfassung [42].

Adipozytokine und Regulation des Energie- und Glukosehaushalt

Adipozytokine sind Zytokine, die von Adipozyten ausgeschüttet werden. Unter diese Klassifikation fallen Leptin, Ghrelin, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor-α. Es wird im Folgenden auf Leptin, Adiponektin und auf das Peptidhormon Ghrelin eingegangen, da

diese Hormone das Hungerverhalten steuern und in dieser Arbeit näher untersucht werden.

Leptin und Insulin:

Leptin und Insulin werden proportional zur Fettgewebsmasse ins Blut abgegeben. Leptin stimuliert im Nucleus arcuatus des Hypothalamus Sattheit-vermittelnde Prooptiomelanocortin-produzierende (POMC) Neurone, wodurch der Metabolit alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon (α-MSH) freigesetzt wird und zur Verminderung von Nahrungsaufnahme und einer gesteigerten Energieabgabe führt [100]. Diese Hormone informieren Nervenzellen im Hypothalamus über die im Fettgewebe gespeicherte Energie, vermitteln Hunger- und Sättigungsgefühl und sind für die langfristige Regulation des Körpergewichts unerlässlich [100]. Adipositas ist mit erhöhten Leptin-Plasmaspiegeln assoziiert. Leptin ist ein sensitiver Marker, um das kardiovaskuläres Risiko oder metabolische Syndrom zu prognostizieren [49], jedoch ist nicht VFT, sondern SFT die Hauptquelle von Leptin [120].

Adiponektin

Adiponektin hat höhere Plasmawerte von 10-15 µg/ml als die typischen Zytokine. Diesem Adipozytokin wird ein stark protektiver und präventiver Effekt für metabolische Krankheiten zugeschrieben [76]. Der Adiponektin Plasmaspiegel zeigt eine inverse Korrelation zu Risikofaktoren wie Blutdruck, LDL-Spiegel, Cholesterinspiegel, Triglyzeridspiegel und eine positive Korrelation zum HDL-Spiegel [75]. Die antiiflammatorischen und anti-atherogenen Wirkungen zusammen mit der Fähigkeit Insulinresistenz zu reduzieren, geben Adiponektin eine Schlüsselrolle in der Reduzierung metabolischer Risikofaktoren [75, 76]. Hypoadiponektinämie trägt maßgeblich zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei [54]. Adiponektin Plasmaspiegel zeigen eine stark negative Korrelation zu viszeralem Fettvolumen, jedoch nicht zu subkutanem Fettvolumen [75]. Man vermutet, dass viszerales Fettgewebe hemmende Fakoren für die Adiponektin Synthese ausschüttet [76]. Möglicherweise kann die negative Korrelation zwischen abdomineller Adipositas und dem Adiponektin-Plasmaspiegel durch die hohe TNF-α Sekretion von akkumuliertem viszeralem Fettgewebe erklärt werden [72].

Als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme werden verschiedene Feedbackmechanismen zur Regulation der Nahrungsaufnahme in Gang gesetzt. Das Pankreas sezerniert Insulin,

was die Glukoseaufnahme in peripherem Gewebe und die Förderung von anabolen und Hemmung von katabolen Stoffwechselprozessen bewirkt. Im Darm werden parakrine Hormone z.B. Cholezystokinin, Amylin, Peptid YY oder Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) produziert, was zu Sattheit und einer Hemmung der Nahrungsaufnahme führt. Diese Hormone wirken vorwiegend über den Nervus vagus und werden auch zum Teil direkt im Gehirn synthetisiert [100]. Nährstoffe (Glukose, Fette, Aminosäuren) haben ebenfalls eine zentrale Wirkung auf den Energiehaushalt. Blutglukose aktiviert anorexigene POMC Neurone und hemmt Hunger-vermittelnde (orexigene) Agouti-Related Protein/Neuropeptid Y (AfRP/NPY) produzierende Neurone [100]. Intrathekal applizierte langkettige Fettsäuren hemmen die Nahrungsaufnahme bei Nagern und lassen somit vermuten, dass Fettsäuren die Regulation des Energiehaushaltes direkt beeinflussen [100]. In einer Studie resultierte eine systemische und intrazerebrovaskuläre Behandlung von Mäusen mit Fettsäure-Synthase Inhibitoren in einer Hemmung der Nahrungsaufnahme und einem dramatischen Gewichtsverlust [68].

Ghrelin

Das Peptidhormon Ghrelin wird im Magen sezerniert und bewirkt neben den parakrinen Effekten, im Gegensatz zu anderen im Magen produzierten Substanzen, eine gesteigerte Nahrungsaufnahme. Tschöp et al. [116] zeigten, dass eine periphere Ghrelin Administration bei Mäusen zu Gewichtszunahme durch eine reduzierte Fettverwertung führt. Die intrazerebroventrikuläre Applikation resultierte in einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme. Serum-Ghrelinwerte waren beim Fasten erhöht und sanken bei erneuter Fütterung bzw. Glukose-Administration der Mäuse.

Das Muster der Fettverteilung hat letztendlich Einfluss auf die Adipozytokinproduktion, die zirkulierenden inflammatorischen Zytokine und den FFA Fluss. Diese Effekte bestimmen jeweils die Insulinsensitivität und endotheliale Dysfunktion, welches wiederum pathologische Grundlagen für die Entwicklung von kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 darstellt [124]

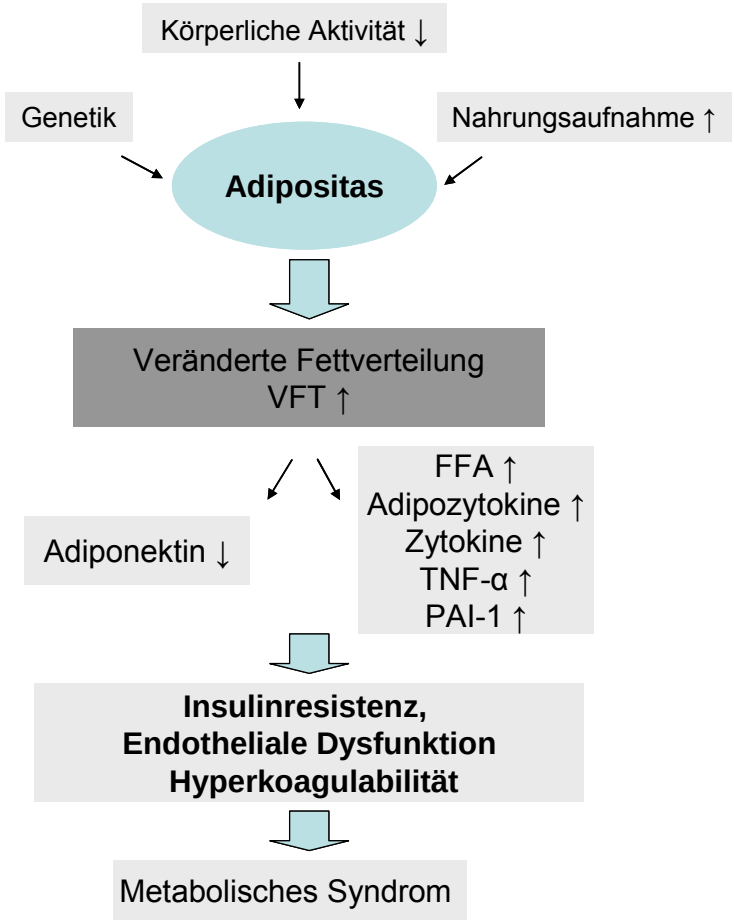


Abbildung 1: Die Verbindung zwischen Adipositas einer viszeraler Fettanreicherung und dem Metabolischen Syndrom.

Die Abbildung ist abgeleitet von Weiss et al. [124]. Abkürzungen in der Abbildung: VFT (Viszerales Fettgewebe), FFA (freie Fettsäuren), TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha), PAI-1(Plasminogen acivator inhibitor-1).

Änderung der Fettverteilung

Ein Energieüberschuss resultiert in einer Akkumulation von Triglyceriden in Adipozyten des SFT. SFT dient hier ebenfalls zur Wärmedämmung bei kalten Temperaturen. Ist diese Funktion gestört oder die SFT Kapazität ausgeschöpft, so führt dies zu einer „ektopen" Fettanreicherung im Skelettmuskel, in der Leber oder zur viszeralen Fettakkumulation [40, 49, 124].

Eine Änderung der Fettverteilung ist durch kalorienarme Kost, körperliche Aktivität oder medikamentös z.B. durch Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren-γ *(*PPARγ) Agonisten zu erreichen. Der Verlust von VFT ist bei Gewichtsverlust prozentual stärker betroffen als SFT [3]. Gewichtsverlust hat somit eine stark positive Auswirkung auf das Morbiditätsrisiko, da durch den Verlust von VFT das Risiko von Insulinresistenz,

Hyperkoagulabilität und endothelialer Dysfunktion reduziert werden. PPARγ Agonisten wie Pioglitazon führen zu einer verbesserten Insulinsensitivität durch eine selektive Erhöhung von subkutanem Fettvolumen ohne Änderung des viszeralen Fettanteils. Pioglitazon fördert die Fettakkumulierung hauptsächlich in peripheren Fettdepots der unteren Körperhälfte und resultiert somit in einer Fettumverteilung [82]. Experimentelle chirurgische Entfernung von viszeralem Fett bei Tieren zeigte einen Rückgang der Insulinresistenz [8]. Eine Entfernung des subkutanten Fettgewebes zeigte jedoch keinen wahrnehmbaren Effekt [56].

Die Verteilung von Fettgewebe ist folglich stärker ausschlaggebend für das Risiko und die Entwicklung metabolischer Krankheiten als das Gesamtfettvolumen per se [76, 124]. Anthropometrische Messungen (Hüftumfang), BMI Berechnungen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie können nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe unterscheiden. Die direkte Messung und Quantifizierung von VFT kann durch akkurate Methoden wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen [1, 99]. Die Magnetresonanztomograpie ist aufgrund ihrer strahlungsunschädlichen Eigenschaften der strahlungsbelastenden Computertomographie für diese Untersuchungen vorzuziehen [6, 20].

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, vergleichende volumetrische Messungen des Körperfetts und dessen Verteilungsmuster bei Patienten mit ALS und gesunden Probanden vorzunehmen. Die Verteilung des Fettgewebes ist insbesondere im Hinblick auf die Frage der Mangelernährung von großem Interesse. Die MRT hat im Vorfeld bereits nachgewiesen, dass mit ihrer Anwendung Fettgewebe und dessen Distribution im Körper hochsensitiv zu detektieren und mittels Analyseverfahren zu quantifizieren ist [83]. Mit den aus den MRT Bilddaten gewonnenen Fettvolumina soll ein Vergleich zwischen ALS-Patienten und Kontrollen erfolgen. Das Körperfettvolumen wird differenziert in:

1. subkutanes Fettvolumen
2. intraabdominelles (viszerales) Fettvolumen
3. Gesamt-Körperfettvolumen

Die Studie hat das Ziel das pathophysiologische Verständnis des Gewichtverlustes bei ALS zu verbessern. Ferner soll festgestellt werden ob Fettgwebe ein Biomarker-Potenzial bezogen auf das Überleben bei ALS-Patienten hat. Charakteristische Veränderungen im MRT können potentiell ein zusätzliches diagnostisches Kriterium für Mangelernährung zur Verfügung stellen.

Es sollen des Weiteren Korrelationen der jeweiligen Fettvolumina mit klinischen Daten, wie dem ALSFRS-R, dargestellt werden. An den Probanden soll außerdem eine Bioimpedanzanalyse zur Analyse der Körperzusammensetzung und zum Vergleich des methodischen Potentials durchgeführt werden. In Anbetracht der zentralen Dysregulation und des Gewichtsverlustes bei ALS sollen ebenfalls Unterschiede in der Adipozytokin-Sekretion (zum Beispiel Adiponektin, Leptin und Ghrelin) und deren Korrelation mit den separaten Fettvolumina aufgezeigt werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Probanden

Die MRT-Untersuchungen zu dieser Studie wurden an 72 Patienten durchgeführt, welche in der Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen beziehungsweise aus dem stationären Bereich der Neurologischen Universitätsklinik Ulm zwischen Mai 2008 und August 2010 rekrutiert wurden. Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen (z.B. motorische Defizite, die es dem Patienten nicht ermöglichen den Notfall-Ruf im MRT Scanner zu bedienen), Gastrostoma (PEG), reduzierter respiratorischer Funktion (FVC ≤ 60%) oder der Unfähigkeit ein schriftliches Einverständnis zu geben wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT (z.B. Klaustrophobie, Metall im Körper, wie z.B. Herzschrittmacher) waren ebenfalls Ausschlusskriterien. Patienten mit der Diagnose einer PLS nach aktuellen Kriterien wurden nicht eingeschlossen. Einer der 72 Patienten musste die MRT Untersuchung aufgrund von Dyspnoe abbrechen und wurde deshalb nicht in die Studie eingechlossen. Weitere 9 Patienten wurden aufgrund qualitativ schlechter Bilddaten oder atypischen Diagnosekriterien nicht eingeschlossen. Deshalb wird im Folgenden von einem Kollektiv von 62 Patienten berichtet. Alle Patienten erfüllten die El Escorial Kriterien für klinisch wahrscheinliche (39) oder definitive (23) Amyotrophe Lateralsklerose. 20 Patienten sind weiblichen und 42 Patienten männlichen Geschlechts. Zum MRT Zeitpunkt hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 59,9 Jahren (SD: 12,1) und einen mittleren BMI von 23,1 kg/m^2 (SD: 3,6). Die Patienten hatten eine Krankheitsdauer zwischen 1 und 74 Monaten (Mittelwert: 23,6 Monate, SD: 15,3). Der ALSFRS-R der Patienten lag zwischen 15 und 46 (Mittelwert: 36,3 SD: 7,5). Bei keinem der Patienen war eine ALS-assoziierte Genmutation nachgewiesen, bei drei Patienten gab es einen weiteren Krankheitsfall in der nahen Verwandtschaft in der Familienamnamnese. 44 der Patienten hatten einen spinalen, 10 Patienten einen bulbären und 1 Patient einen zeitgleich spinalen und bulbären Krankheitsbeginn. Bei 7 Patienten war der Krankheitsbeginn unbekannt (**Tabelle 2**).

Als Kontrollgruppe wurden alters- und geschlechtsgematchte gesunde Probanden durch Werbung bei einer Veranstaltung für gemeinnützige Arbeit, der Ulmer Universität für Erwachsene (ZAWIW Ulm) sowie bei Angehörigen rekrutiert. Nicht in die Studie

aufgenommen wurden Probanden mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder Kontraindikationen für eine MRT. Probandendaten wurden zwischen Juli 2009 und Februar 2011 erhoben. Für den Gesamtgruppenvergleich wurden 62 Probanden, davon 26 Frauen und 36 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 59,9 Jahren (SD: 12,2) und einem mittleren BMI von 25 kg/m^2 (SD: 6,0) gemessen. Zur separaten Gruppenanalyse von Frauen und Männern wurden im Rahmen eines neuen Matchings (Gruppenanpassung nach Alter) drei weitere Frauen untersucht. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 65 gesunden Kontrollpersonen.

Beim getrennten Vergleich von Männern und Frauen wurden 42 männliche ALS-Patienten (Altersdurchschnitt: 59 Jahre, BMI Mittelwert: 23,2 kg/m^2) 36 gesunden Männern (Altersdurchschnitt: 60,5 Jahre, BMI Mittelwert: 25,9 kg/m^2) gegenübergestellt. (**Tabelle 3**)
Die 20 ALS-Patientinnen (Altersdurchschnitt: 61,9 Jahre, BMI Mittelwert: 22,8 kg/m^2) wurden mit 29 gesunden Frauen (Altersdurchschnitt: 60,6 Jahre, BMI Mittelwert: 24,7 kg/m^2) verglichen. (**Tabelle 4**)

Tabelle 2: *Eigenschaften der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose und der Kontrollgruppe*

Gruppenvergleich	Patienten	Kontrollen
Anzahl	62	62
(weiblich/männlich)	(20/42)	(26/36)
Altersdurchschnitt (Jahre)	59,9 (SD: 12,1)	59,9 (SD: 12,2)
BMI Mittelwert (kg/ m^2)	23,1 (SD:3,6)	25,0 (SD: 6,0)
Krankheitsbeginn spinal/bulbär	44 spinal 10 bulbär 1 spinal + bulbär 7 unbekannt	
Krankheitsdauer	22,6 (SD: 15,3)	
ALSFRS-R	36,3 (SD:7,5)	

ALSFRS-R (Skala zur Erfassung des funkionellen Status der Patienten mit Amyotropher Laterlasklerose), BMI (Body Mass Index), SD (Standardabweichung); Erhebung der Daten von Patienten und Probanden von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

Tabelle 3: *Vergleich der Eigenschaften männlicher Patienten mit Amyotropher Lateralskelrose und Kontrollen*

Vergleich Männer	Patienten	Kontrollen
Anzahl	42	36
Altersdurchschnitt (Jahre)	59,0 (SD: 12,5)	60,5 (SD: 13,8)
BMI Mittelwert (kg/m^2)	23,2 (SD: 3,4)	25,9 (SD:5,3)

BMI (Body Mass Index), SD (Standardabweichung). Erhebung der Daten von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

Tabelle 4: *Vergleich der Eigenschaften weiblicher Patienten mit Amyotropher Lateralskelrose und Kontrollen*

Vergleich Frauen	Patienten	Kontrollen
Anzahl	20	29
Altersdurchschnitt (Jahre)	61,9 (SD: 11,3)	60,6 (SD: 9,1)
BMI Mittelwert (kg/ m^2)	22,8 (SD: 4,0)	24,7 (SD: 6,7)

BMI (Body Mass Index), SD (Standardabweichung); Erhebung der Daten von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

Die Studie wurde von der Ulmer Ethikkommission bewilligt. (Ethikantrag Nummer 179/2008). Alle Patienten und Probanden gaben nach einer ausführlichen Aufklärung über die geplanten Untersuchungen ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme.

2.2 Körperfettmessungen

2.2.1 Datenakquisition

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen der Firma Siemens Modell *Magnetom Symphony* erhoben. Nach einem MRT-Upgrade im April 2010 wurde das Modell *Magnetom Symphony, a TIM System* benutzt und es änderte sich die Software Version von *syngo MR A30* zu *syngo MR B17*. Die Öffnungsgröße betrug 60 cm (horizontal). Das Gradientensystem hat eine Feldstärke bis 30 mT/m (52mT/m effektiv) mit einer Anstiegsgeschwindigkeit bis zu 125 T/m/s (216 T/m/s effektiv). Die Dimension der Schichtebene betrug 1,8 mm × 1,3 mm (206 × 384 Voxel); 206 Phasenkodierungsschritte wurden in Richtung anterior nach posterior eingesetzt. Die Untersuchungen umfassen transaxial orientierte dünnschichtige Datensätze zur volumetrischen Auswertung. Es wurden jeweils T1 gewichtete Turbo Spin Echo (TSE) aufgenommen. Die Sequenzen hatten folgende Parameter: Flipwinkel

20°, Repetitionszeit (Repetition time, TR) 476 ms, Echozeit (echo time, TE) 12 ms, 5 mm Schichtdicke. Zur Erfassung der Fettverteilung wurde ein Untersuchungsbereich von Knie bis Kinn gewählt, für welchen in der Regel 5-7 T1 Aufnahmen bestehend aus je 36 zweidimensionalen Schichten benötigte. Die Gesamtdauer der Datenakquisition eines Patienten dauerte ca. 35 Minuten.

In den vergangenen Jahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen bereits MRT Verfahrensweisen zur Körperfettmessung und -quantifizierung angewandt [11, 61, 86, 96]. Vorteil der MRT ist die nichtinvasive strahlungsunschädliche Untersuchung. Die MRT ermöglicht eine Fettbestimmung gewünschter Kompartimente mit hoher Präzision [83]. Häufig werden T1-gewichtete Scans verwendet, denn darauf erscheint Fett aufgrund der kürzeren T1-Relaxationszeit hyperintens [11, 61, 62]. Fettgewebe hat eine Relaxationszeit von 300 ms, während der Großteil der wasserhaltigen Gewebe 1000 ms aufweist [102].

2.2.2 Datenanalyse

Die kompletten 3D-Datensätze wurden mit dem hausintern entwickelten Software Paket ATLAS (Automatic Tissue Labelling Software) analysiert [83]. Mit verschiedenen konsekutiven Bildbearbeitungsschritten wurden die Volumina des SFT und VFT reproduzierbar und mit möglichst geringen bedienerabhängigen Interventionen berechnet.

2.2.2.1 Ko-Registrierung

ATLAS fügt im ersten Datenvorverarbeitungsschritt oben erwähnte einzelne MRT Volumina verschiedener Körperabschnitte zu einem zusammenhängenden Körpervolumen zusammen.

2.2.2.2 Auswahl der Region-of-Interest

Zur Bestimmung des Fettvolumens wurde der Bereich Knie bis Diaphragma gewählt, um Geschlechterunterschiede im Hüftbereich mit einzuschließen. Männer speichern tendentiell mehr Fett im viszeralen abdominellen Bereich, während Frauen eher eine gynoide Fettverteilung mit Fettablagerung in der subkutanen Gesäß- und Femoralregion aufweisen. Das Fettvolumen im Bereich der Femores wird bei einer Messung von Diaphragma bis Oberkante des Caput femoris / Symphysis pubis bzw. bei einer

einmaligen Messung auf Höhe L4/L5 vernachlässigt [13, 15, 61]. Als Grenzen wurden der linke Kniegelenkspalt bzw. der Sehnenübergang des Musculus Quadriceps sowie die linke Oberkante des Diaphragmas definiert. Die Arme wurden als Vorbereitungsschritte vom Bediener durch interaktive Korrektur- und Reparaturintervention hinsichtlich weiterer Auswertung deselektiert.

2.2.2.3 Vorverarbeitung - Filterung

Anschließend durchliefen alle Datensätze den Prozess der Diffusionsfilterung. Dieser Prozess verstärkt die Homogenisierung /Angleichung von Regionen ähnlicher Intensität, wobei scharfe Grenzen der Intensitäten bestehen bleiben [123]. Vorteil der Filterung ist eine reduzierte Intensitätsvariabilität. Untersuchungen von Müller et al. [83] zeigten stabile Ergebnisse bei einer Filterung ab zehn Iterationensschritten. Nach einer Neuimplementation des Diffusionsfilters ergab sich, bedingt durch die Abhängigkeit des Filters von der vorherigen Datenintensitätsnormierung, ein Äquivalent der Filterungsergebnisse bei 3 Iterationsschritten. Daher wurden 3 Iterationsschritte für alle Daten angewendet. (**Abbildung 2**)

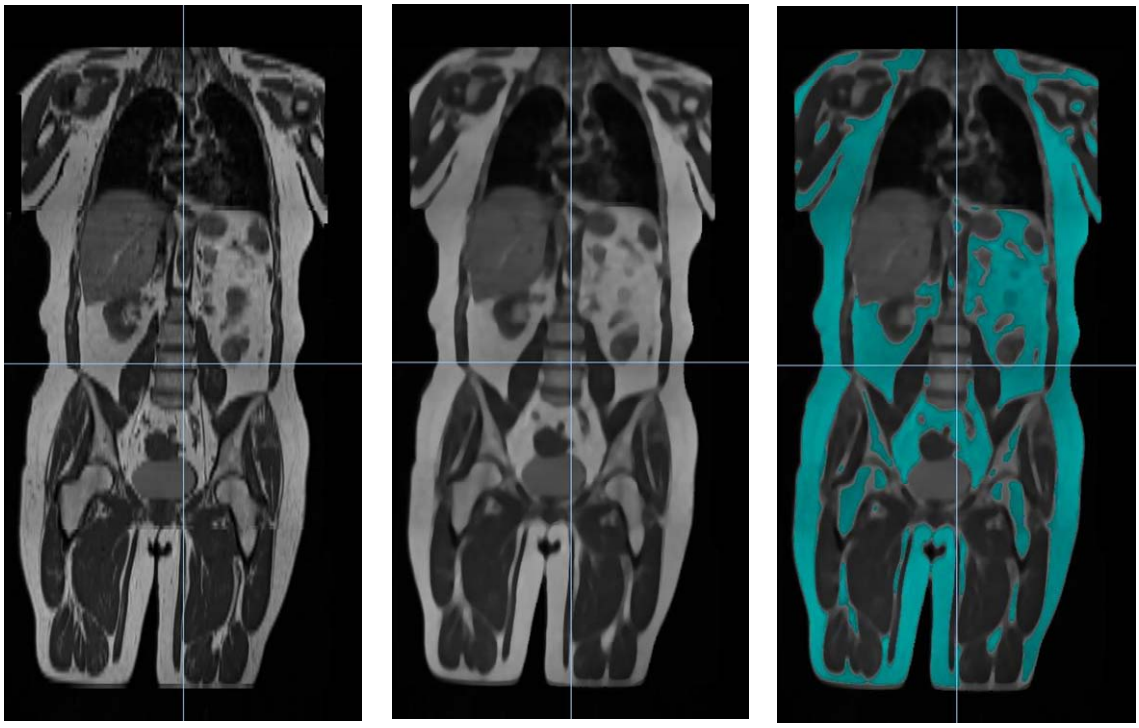


Abbildung 2**: **Diffusionsfilterung der Magnetresonanz (MR)-Datensätze

Eine koronare Schicht des MR-Datensatzes von Kontrollproband 70. Von links nach rechts: vor Diffusionsfilterung, nach Diffusionsfilterung und Einstellung des Intensitätsschwellenwertes in blau. Erhebung dieses MR-Datensatzes im November 2010 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

2.2.2.4 Vorverarbeitung - Korrekturen

Mit einer interaktiven Korrekturfunktion wurden anschließend Verzerrungen und Inhomogenitäten der Datensätze dreidimensional korrigiert, da bei Ganzkörper-MRTs lokale Intensitätsdefizite nicht auszuschließen sind. Dies wird ebenfalls von Müller et al. [83] beschrieben.

Eine Homogenisierung der Intensität erfolgte zuerst durch den „equalize slices“ Algorithmus, welcher die Intensität des kompletten Datensatzes schichtweise anglich.

Anschließend konnten Intensitätsinhomogenitäten, z.B. verursacht durch Atmungsartefakte im Thoraxbereich, korrigiert werden, indem die Intensität mittels einer mausbasierten Korrektur- und Reparaturintervention in einer expliziten Region mit einer Mausbewegung 1,2- fach verstärkt wurde (‚repair’ Funktion). (**Abbildung *3***)

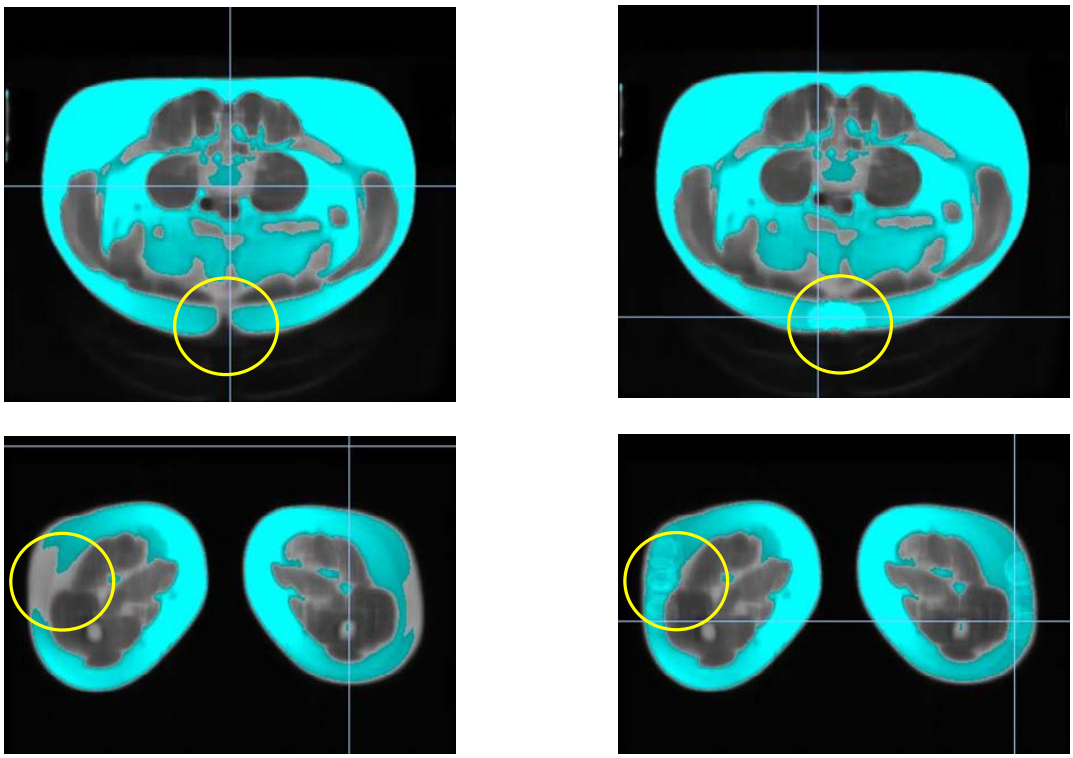


Abbildung 3: Korrektur von Inhomogenitäten der Magnetresonanz-Datensätze

Vor Korrektur (links) und nach Korrektur (rechts). Oben: ALS-Patient 68 axiale Schicht Abdomen. Unten: Kontrollproband 03 axiale Schicht des Oberschenkels. (ALS =Amyotrophe Lateralsklerose). Die Datensätze wurden 05/2010 (oben) und 08/2009 (unten) in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm erhoben.

2.2.2.5 Bestimmung des SFV

Zur Bestimmung des SFV wurde der ARTIS (Adapted Rendering for Tissue Intensity Segmentation)-Algorithmus eingesetzt. Hiermit konnte die Abgrenzung des SFT-Volumen auch in Regionen, bei denen Standard-„Region-Grow"-Algorithmen versagen, ermöglicht werden.

Die Bestimmung des SFT erfolgte mit einem intensitätsabhängigen Algorithmus, welcher Voxel in einem benutzerdefinierten Intensitätsbereich detektiert und darauffolgend automatisch identifiziert. Zuerst wurden einzelne Voxel, die an der Körperoberfläche lagen, als SFT definiert. Wenn nun angrenzend Voxel im Intensitätsbereich (Schwellenwerte) lagen, wurden diese ebenfalls als SFT definiert. Mit dem ARTIS Algorithmus wurde anschließend die Grenze und Schichtdicke des SFT bestimmt. Man kann sich den ARTIS-Algorithmus wie Netze vorstellen, welche mit einer Laufrichtung senkrecht zur Frontalebene (antertior nach posterior und posterior nach anterior) an die Körperoberfläche gelegt werden (Hyperintense Störvoxel außerhalb der Körperoberfläche und hypointense Störvoxel innerhalb der subkutanen Schichtdicke werden hierbei ausgeschlossen). Für jede Voxelreihe in der Frontalebene wurde der Rand des SFT einzeln detektiert: Lagen 3 aufeinanderfolgende Voxel im Intensitätsbereich zwischen den Schwellenwerten, so wurden sie als Randvoxel definiert.
Die Homogenität hierbei wird durch Medianbildung in der 3D Nachbarschaft dieser Voxelreihe erreicht, das heißt Ausreißer werden hierbei ausgeschlossen. Mit derselben Technik (Medianbildung in 3D) wird die Dicke der subkutanen Fettschicht in einer Voxelreihe ermittelt, wobei auch hier Ausreißer ausgeschlossen werden und eine Homogenität in der Oberflächengrenze (2D) erreicht wird. (**Abbildung 4**)

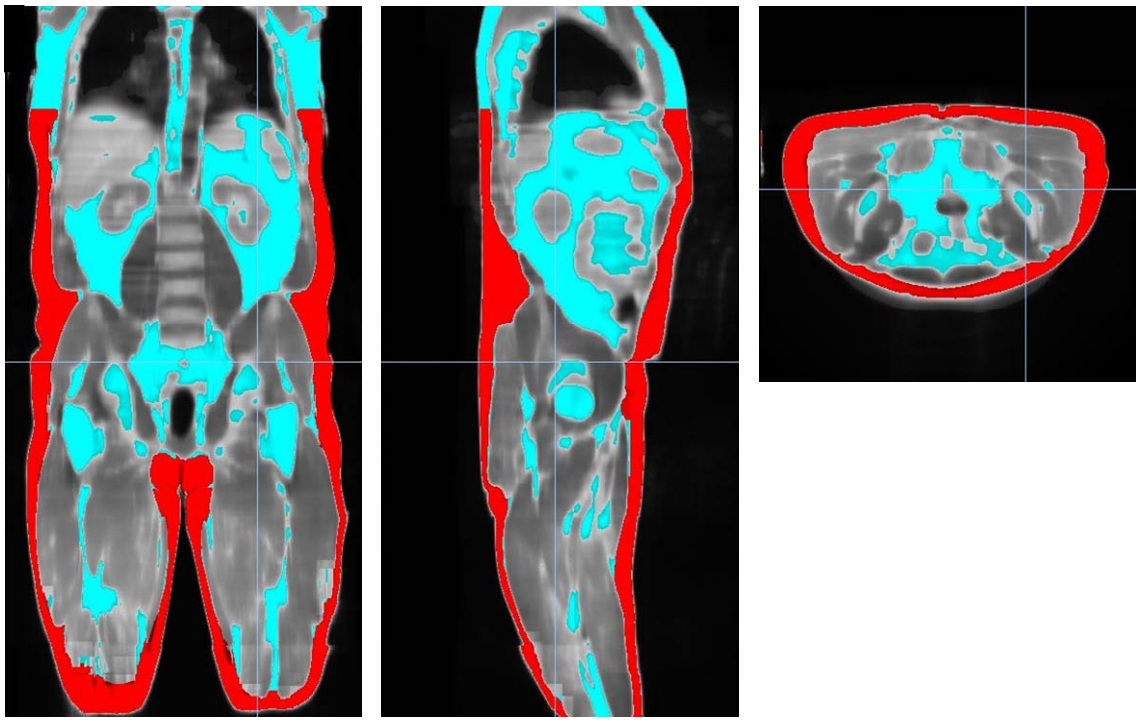


Abbildung 4: Bestimmung des subkutanen Fettgewebes bei einem Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

Subkutanes Fettgewebe in rot. Von links nach rechts koronar, sagital und axiale Schicht von ALS-Patient 68. In blau die Einstellung des Intensitätsschwellenwertes. Dieser Magnetresonanz-Datensatz wurde 05/2010 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm erhoben.

Die Bestimmung der optimalen Schwellenwerte des Intensitätsbereiches zur subkutanen Fettbestimmung wurde durch eine Variation der Schwellenwerte und die daraus resultierende Fettvolumenbestimmung ermittelt, d.h. mit dem ARTIS-Algorithmus wurde das subkutane Fettvolumen in Abhängkeit des Schwellenwertes ermittelt (**Abbildung 5**). Der Kurvenverlauf zeigt charakteristische Plateaus, welche geringe Variationen im Fettvolumen für einen relativ breiten Bereich der Schwellenwerte der Intensität aufweisen. Hiermit wurde gezeigt, dass die Bestimmung des Fettvolumens in einem gewissen Bereich weitgehend unabhängig vom angelegten Schwellenwert erfolgen kann. Diese 2-Plateau Struktur wird durch die Anwendung eines Diffusionsfilters besonders hervorgehoben [83].

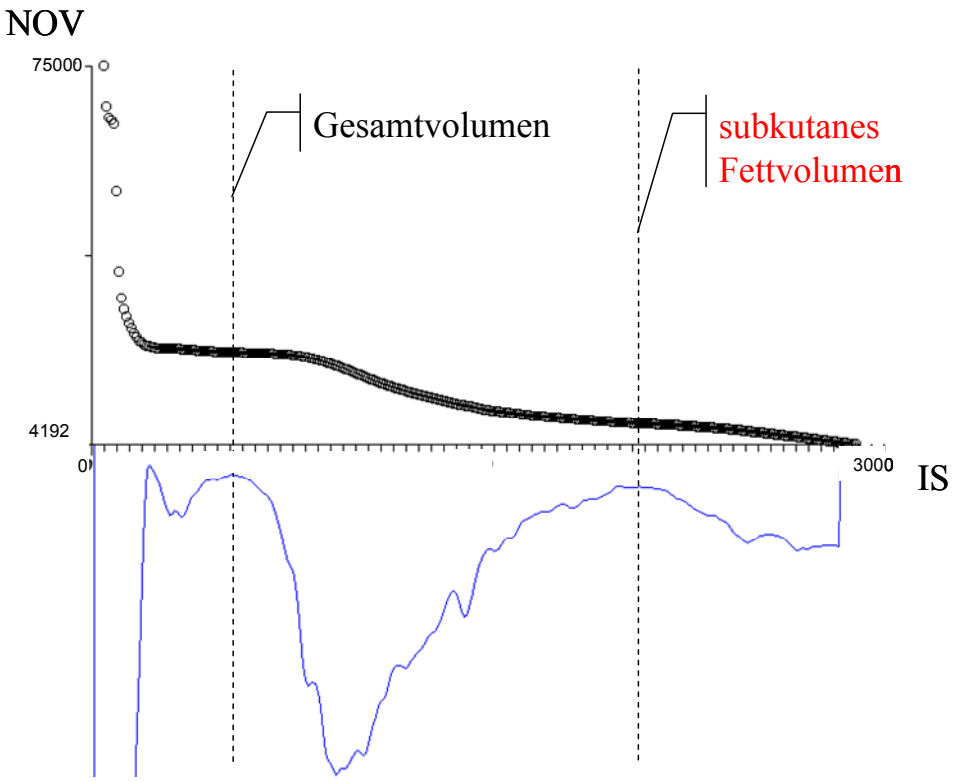


Abbildung 5: Bestimmung des Intensitätsschwellenwert zur subkutanenFettbestimmung

Assoziation zwischen Fettvolumen (NOV = Voxelanzahl=Number of Voxels) und dem Intensitätsschwellenwert (IS). Mit dem 2. Plateau (Höhepunkt der 1. Ableitung in blau) wird der Intesitätsschwellenwert für die subkutanes Volumenmessung ermittelt.

Das erste Plateau repräsentiert den Intensitätsschwellenwert des Ganzkörpervolumens. Mit dem zweiten Plateau wird der Intensitätsschwellenwert für die subkutane Volumenmessung ermittelt.

Nach der automatischen Detektion des SFT (rot in **Abbildung 4**) folgte eine Nachbearbeitung und Fehlerkorrektur. Das ‚closing' Verfahren definiert ein Voxel als SFT, wenn 60% der benachbarten Voxel bereits als SFT definiert sind (**Abbildung 6**).

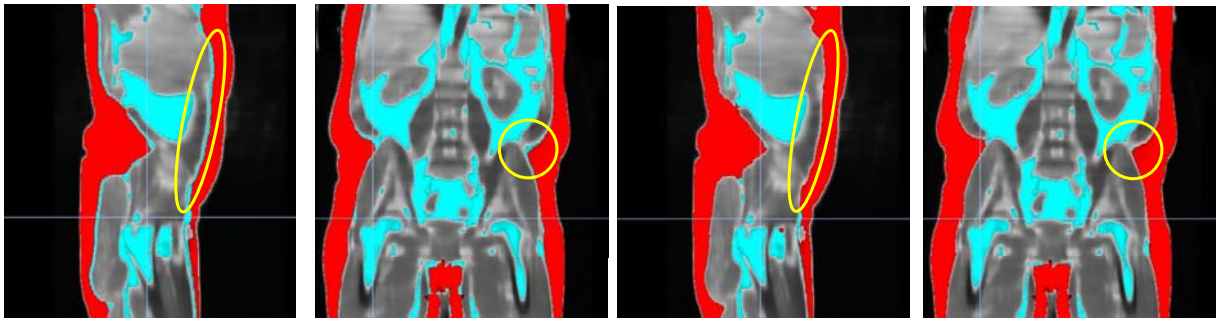


Abbildung 6: Nachbearbeitung der Magnetresonanz (MR)-Datensätze

MR-Daten des Patient mit Amyotropher Lateralsklerose Nr. 69 vor ‚closing' Algorithmus (links: sagital und koronare Schicht) und danach (rechts: sagital und koronare Schicht). Das ‚closing' Verfahren definiert ein Voxel als subkutanes Fettvolumen, wenn 60% der benachbarten Voxel bereits als solches definiert sind. Die Erhebung dieses MR-Datensatzes erfolgte 06/2010 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

2.2.2.6 Bestimmung des VFV

Mit der Hypothese, dass SFT und VFT durch ähnliche Schwellenwerteinstellungen ermittelt werden, wurde VFT ebenfalls durch die Intensität eines vorgegebenen Schwellenbereichs bestimmt. Das Ende des 2. Plateaus des Kurvenverlaufs entspricht dem Intensitätsbereich des VFT. Diese Einstellung des Schwellenbereichs wurde anhand der Darstellung des Fettgewebes um die Nieren nach visueller Überprüfung korrigiert. Als SFT erkanntes Fettgewebe wurde per definitionem nicht als VFT detektiert. Die übrigen Voxel im Bereich der Intensitätsschwelle wurden mit dem konventionellen ‚Region Grow'-Algorithmus als VFT definiert (**Abbildung 7**). Knochen wurde teilweise fälschlicherweise identifiziert und mussten nachträglich korrigiert werden.

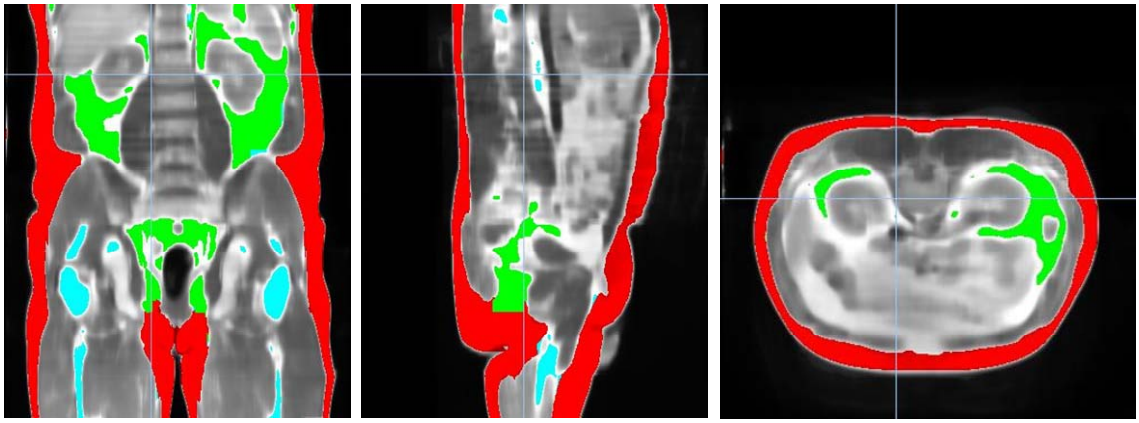


Abbildung 7: Bestimmung des viszeralen Fettgewebes bei einem Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

Viszerales Fettvolumen (grün) und subkutanes Fettvolumen (rot) bei ALS Patient Nr. 68.
In blau: Voxel oberhalb der Intensitätsschwelle, die nicht als Fett detektiert werden.
Von links nach rechts: koronare, sagitale und axiale Schicht des Magnetresonaz (MR)- Datensatzes.
Dieser MR-Datensatz wurde 05/2010 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm erhoben.

Das Fettvolumen einzelner Kompartimente wurde anhand der Multiplikation von Voxelanzahl und Voxelgröße (Voxelgröße: 1,2mm×1,2mm×1,2mm) berechnet. Die Einheit dieser Berechnungen ist Volumen (l) und kann aufgrund der unterschiedlichen Dichte von Körpergewebe nicht direkt mit gewichtsbezogenen Daten (zum Beispiel Körperfettmessungen mittels BIA in Kilogramm oder CT-Fettmessungen [78] in Kilogramm) verglichen werden. Die in den Gleichung (2-1), (2-2) sowie (2-3) beschriebene Normalisierung der Fettvolumina wurde durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisdaten unabhängig von der individuellen Körpergröße zu erhalten. Das Gesamtfettvolumen (TFV) setzt sich aus viszeralem (VFV) und subkutanem Fettvolumen (SFV) zusammen. SFV, VFV und TFV wurden im Bezug auf die MR-Schichthöhe (Knie bis Diaphragma) wie folgt normalisiert:

$$S_{norm} = \frac{SFV}{N} \frac{1}{1{,}2 \cdot 10^{-3}\, m} \qquad \textbf{(2-1)}$$

$$V_{norm} = \frac{VFV}{N} \cdot \frac{1}{1{,}2 \cdot 10^{-3}\, m} \qquad \textbf{(2-2)}$$

$$T_{norm} = \frac{TFV}{N} \cdot \frac{1}{1{,}2 \cdot 10^{-3}\, m} \qquad \textbf{(2-3)}$$

N bezeichnet die Anzahl der auswertebezogenen MRT-Schichten und eine MRT-Schicht weist eine Dicke von 1,2 mm. Hierbei wird SFV als Volumen in Litern (l) eingesetzt. Somit ergibt sich für S_{norm}, V_{norm} und T_{norm} die Einheit (l/m). Die Reproduzierbarkeit der Fettgewebsmessungen konnte bereits von Müller et al. nachgewiesen werden [83].

2.2.3 Bioimpedanzanalyse

Bei 29 Patienten und 55 Kontrollprobanden wurde eine Bioimpedanzanalyse (BIA) durchgeführt. Die BIA ist eine häufig verwendete, nicht-invasive Methode zur Messung von Körperzusammensetzungen. Diese Untersuchungstechnik basiert auf der Messung des elektrischen Widerstands (Impedanz), den der Körper einem applizierten Wechselstrom entgegensetzt. Die Impedanz Z setzt sich aus der Resistance R (Ohmscher Widerstand des Gesamtkörperwassers) und der Reactance Xc (kapazitativer Widerstand der Körperzellen) zusammen. Die wasserhaltigen Anteile des Körpers sind wegen der gelösten Elektrolyte die Hauptleiter des elektrischen Stroms, während Körperfett und Knochen kaum leitende Eigenschaften aufweisen. Mit dem gemessenen elektrischen Widerstand des Körpers kann anhand empirisch gewonnener Regressionsanalysen die Zusammensetzung der einzelnen Körperkompartimente errechnet werden, welche folglich Rückschlüsse auf den Ernährungszustand ermöglichen.

Die Formel

$$TBW = \frac{\text{Height}}{R} \tag{2-4}$$

gilt als physikalische Berechnungsgrundlage der Impedanzanalyse [28].

Die Messung des Phasenwinkels (Pα) bei der phasensensitiven Messtechnik ermöglicht die Differenzierung der Impedanz Z in die Bestandteile Resistance R (Wasserwiderstand) und Reactance Xc (Zellwiderstand) und folglich die Unterscheidung von extrazellulärer Masse und Körperzellmasse als davon abgeleitete Parameter. Diese Messung basiert auf dem Drei-Kompartiment-Modell, welches Körperkompartimente modellhaft in Fettmasse (FM), Extrazellulärmasse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) unterteilt. Bei der sogenannten phasensensitiven

Multifrequenzanalyse kann eine zusätzliche Unterteilung des Gesamtkörperwassers (TBW) in extrazelluläres Wasser (ECW) und intrazelluläres Wasser (ICW) erreicht werten. Dies ermöglicht zusätzliche Aussagen über den Hydrierungszustand des Patienten. Bei gesunden Probanden liegt der Anteil von extrazellulärem Wasser am Gesamtkörperwasser zwischen 33 und 44%. Der ECW/ICW Index liegt zwischen 0,6 und 0,8. Ein niedriger ECW/ICW weist auf eine Dehydrierung hin. Eine katabole Stoffwechsellage mit Reduktion der Körperzellmasse kann zu einem erhöhten ECW/ICW Index durch extrazelluläre Wassereinlagerungen führen.
Als direkter Messparameter ist der Phasenwinkel (Pα) wenig anfällig für Mess- oder Rechenfehler. Er gilt als Maß für Zelldichte, Membranintegrität und soll Aussagen über den Gesundheitszustand des Organismus zulassen. Bei gesunden Männern liegt der Phasenwinkel bei 6,0°-7,0°, bei Frauen zwischen 5,5°und 6,5°. Werte unter 4,0° weisen auf einen schlechten Ernährungszustand und Mangelernährung hin [28]. Pα ist ein prognostischer Marker bei vielen chronischen Erkrankungen mit konsekutiver Malnutrition [63, 125].

Die fettfreie Masse des Körpers (FFM) wird ebenfalls Magermasse genannt. Sie hat einen Wassergehalt von 73% und wird aus wie folgt abgeleitet:

$$FFM = \frac{TBW}{0{,}73} \tag{2-5}$$

Körperfett hat eine Dichte von 0.9 g/cm^3 und wirkt als Isolator von Wechselstrom. Die Fettmasse wird aus der Differenz von Körpergewicht und Magermasse berechnet.
Vor der Durchführung der BIA wurde das Gewicht der Patienten mit der Detecto® Körperwaage, Modell CN20 (Firma Cardinal Scale Manufacturing Co., Webb City, USA) ermittelt. Hier war es möglich Patienten mitsamt Rollstuhl zu wiegen. Die Patienten trugen während des Wiegens keine Schuhe und waren nur leicht bekleidet. Die BIA erfolgte im Sitzen, wobei die distalen Extremitäten keinen Kontakt zueinander hatten. Kontakt zu metallischen Gegenständen wurde während der Messung ausgeschlossen. Die Messelektroden wurden jeweils proximal und distal beider Hand- und Sprunggelenke angebracht. Bei mangelhafter Haftung der Elektroden wurde Desinfektionsspray appliziert, um die Haut zu entfetten und anschließend zu trocknen. Anschließend wurde ein nicht wahrnehmbarer Wechselstrom mit einer Frequenz von 50kHz und einer Stromstärke von 0,7 mA über distale Elektroden auf Hand- und Fußrücken angelegt. An den proximalen Elektroden der ipsilateralen Extremitäten wird

ein Spannungsabfall und die Phasenverschiebung der Signalsspannung detektiert. Zwischen Impedanz (Z) und Spannungsabfall (E) besteht folgende Beziehung:

$$Z = \frac{E}{I} \text{ (I = Stromstärke)} \tag{2-6}$$

Es wurde eine tetrapolare Messung wie folgt angewandt: Rechte Hand gegen rechten Fuß, linke Hand gegen linken Fuß, rechte Hand gegen linken Fuß und linke Hand gegen rechten Fuß. Der Mittelwert dieser 4 Messungen wurde errechnet, er gleicht Differenzen der Körperzusammensetzung in den jeweiligen Extremitäten aus. Die Durchführung der BIA wurde bereits zuvor bei ALS-Patienten validiert [22].

Zur Messung und Auswertung wurde der BioScan® 916 VS3 Body-Copmposition-Analyzer der Firma MALTRON Internationl Ltd (Mode No MSR-916, Serial No 0601253) benutzt und die Übertragung erfolgte mit der MALTRON Data Import SOFTWARE 2002.

2.2.4 BMI

Der Body Mass Index (BMI) wurde mit folgender Formel berechnet.

$$BMI = \frac{Körpergewicht}{Körpergröße^2}\left[\frac{kg}{m^2}\right] \tag{2-7}$$

2.3 Blutentnahme: Labordaten

Im Rahmen der klinischen Untersuchung in der Hochschulambulanz wurden Blutentnahmen durchgeführt. Es wurden sowohl Lithium-Heparin-Röhrchen als auch Serum-Röhrchen abgenommen. Diese wurden direkt nach der Abnahme zu Blutplasma und Blutserum abzentrifugiert und eingefroren. Die Blutproben wurden auf Leptin, Ghrelin und Adiponektin untersucht.

Die jeweiligen Hormon-Konzentrationen wurden im Labor auf Sandwich-Immunassay-Platten der Firma MSD® Meso Scale Discovery bestimmt. Die Platten sind mit dem jeweiligen Fängerantikörper (anti-Adiponektin, anti-Leptin, anti-Ghrelin) vorbeschichtet. Die Blutproben werden mit Hormon-Antikörpern, die mit einer elektrochemolumineszierenden Substanz (MSD SULFO-TAG™) markiert sind, auf die

Platte gegeben. Das Hormon in der Blutprobe bindet folglich an den Fängerantikörper auf der Arbeitselektrodenoberfläche und der markierte Antikörper aus der Lösung bindet das Hormon.

Eine hinzugefügte Pufferlösung erzielt die adäquate chemische Umgebung für die Elektroluminiszenz-Messungen. Die quantitative Messung der Hormonkonzentration erfolgt mit dem MSD SECTOR Instrument. Durch das Anlegen einer Spannung an die Elektroden der Platte wird eine Lichtemission erzeugt, deren Intensität die Hormonkonzentration widerspiegelt. Die exakte Konzentration kann nach der Bestimmung einer Standardkurve abgelesen werden.

2.4 Klinische Daten

59 der 62 Patienten nahmen im Rahmen der Spezialambulanz der Universität Ulm, zeitnah zum Zeitpunkt der Magnetresonanztomographie, an einem 15-minütigem klinisch neurologischen Interview teil. Es wurden das Alter, die Zeit seit Krankheitsbeginn, ein bulbärer bzw. spinaler Krankheitsbeginn, die Präsenz einer bulbären Symptomatik und das Vorhandensein einer nichtinvasiven Heimbeatmung ermittelt. Eine klinisch neurologische Untersuchung durchgeführt. Ein klinischer Score (ALSFRS-R) wurde erhoben, bei dem maximal 48 Punkte zu erreichen sind [17, 53]. Der ALSFRS-R ist ein validiertes Bewertungsinstrument zur Überwachung der Krankheitsprogression von ALS, dabei werden Aufgaben des täglichen Lebens, die Funktion der Extremitäten, Bulbärsymptome und die respiratorische Beeinträchtigung abgefragt [17].

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit Graphpad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Die multivariate Regressionsanalyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics 19 (IBM New York, USA). Im T-Test lag das Konfidenzintervall bei 95%. Das Signifikanzniveau beträgt 5 %. Der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich zweier Stichproben benutzt. Zur Analyse der Korrelation von klinischen Daten und quantitativen Fettwerten wurde der Spearman’s Korrelationskoeffizient berechnet. Die Log-Rank Analyse (Mantel-Cox) wurde benutzt um verschiedene Variablen des Überlebens berechnen.

3 Ergebnisse

3.1 Visueller Vergleich der Fettgewebsdistribution

Abbildung 8 zeigt eine visuelle Darstellung der Fettverteilung von ALS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollperson. Bei diesem ALS-Patient (rechts im Bild) zeigt sich bei gleichem BMI ein deutlich vermehrtes viszerales Fettgewebe in grün bei leicht vermindertem subkutanen Fettgewebe in rot.

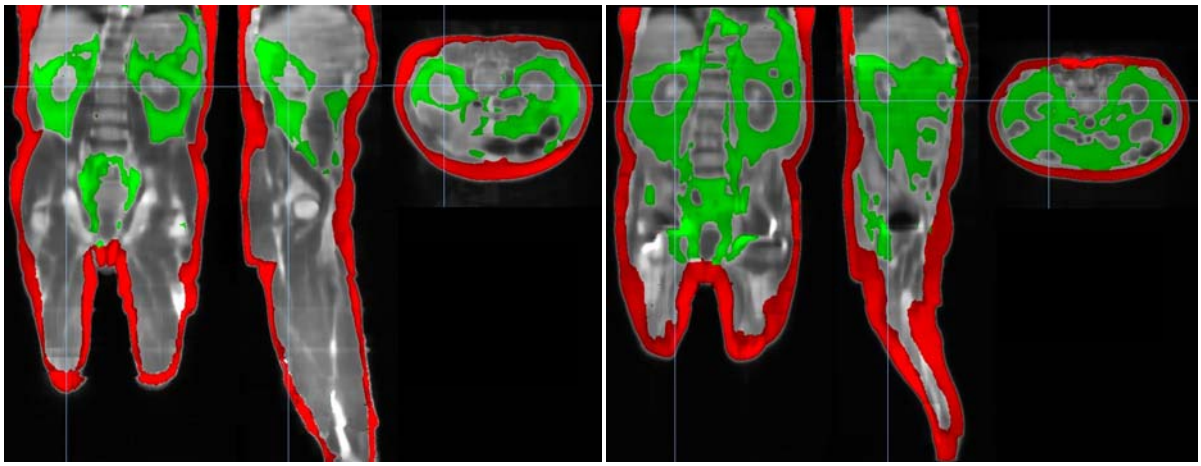


Abbildung 8: Visueller Vergleich der Fettverteilung einer Kontrollperson und eines Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

Magnetresonanz (MR)-Datensätze sind eingefärbt. Subkutanes Fettgewebe in rot und viszerales Fettgewebe jeweils in grün.

Links: Kontrollperson Nr. 27, männlich, 65 Jahre, BMI 25,3 kg/m^2, S_{norm}:16,2 l/m, V_{norm}: 2,8 l/m

Rechts: ALS-Patient Nr. 46, männlich, 71 Jahre, BMI 25 kg/m^2, S_{norm}: 14,1 l/m, V_{norm}: 6,2 l/m

MR-Datenerhebnung erfolgte links 11/2009 und rechts 08/2009 in der Neurologischen Universitätsklinik.Ulm.

3.2 Konsistenzanalyse

Da bei der Messung von T_{norm} von Knie bis Diaphragma keine vergleichbaren Ergebnisse existieren, ist eine Paralleltest-Reliabilitätsanalyse nicht durchführbar. Beim Methodenvergleich der Fettquantifizierung von Bioimpedanzanalyse und MR-basierter ATLAS-Analyse zeigt sich eine hoch signifikante Korrelation der Fettergebnisse (ALS-Patienten(n=30): Spearman r=0,6, p=0,0005; Kontrollen(n=55): r=0,67, p<0,0001) (**Abbildung 9**). Ebenfalls zeigt sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen BMI und T_{norm} sowohl bei ALS-Patienten (n=62, Spearman r=0,65, p< 0,0001) als auch bei gesunden Kontrollpersonen (n=62, Spearman r=0,7, p<0,0001) (**Abbildung 10**).

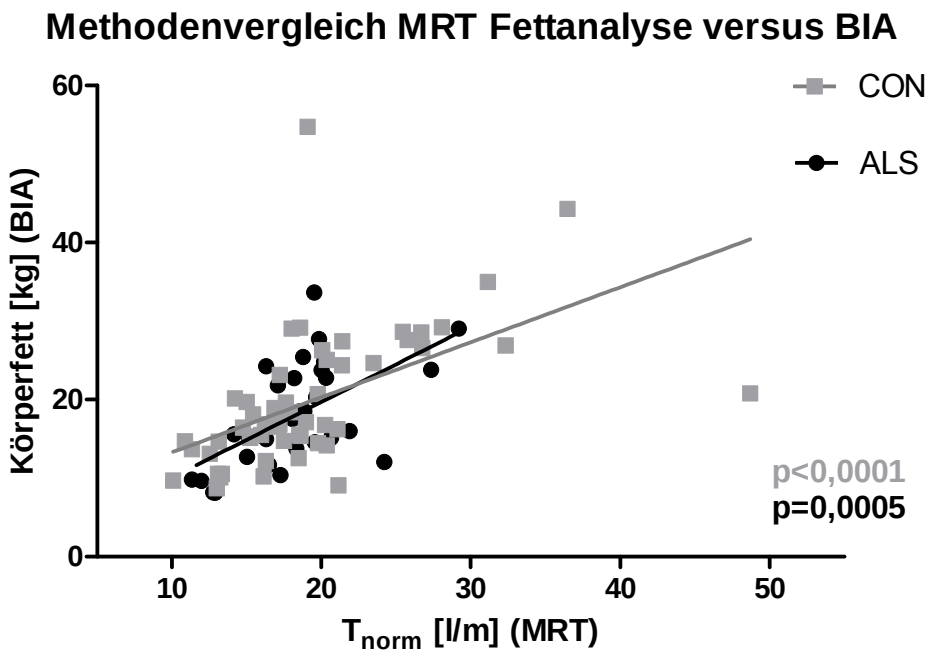


Abbildung 9: Methodenvergleich der Fettquantifizierung

Vergleich der Fettquantifizierung mittels Analyse von Magnetresonanztomographie-Datensätzen (MRT) und der Körperfettbestimmung mittels Bioimpedanzanalyse (BIA) von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) in schwarz und der Kontrollgruppe (CON) in grau. Erhebung der Daten von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

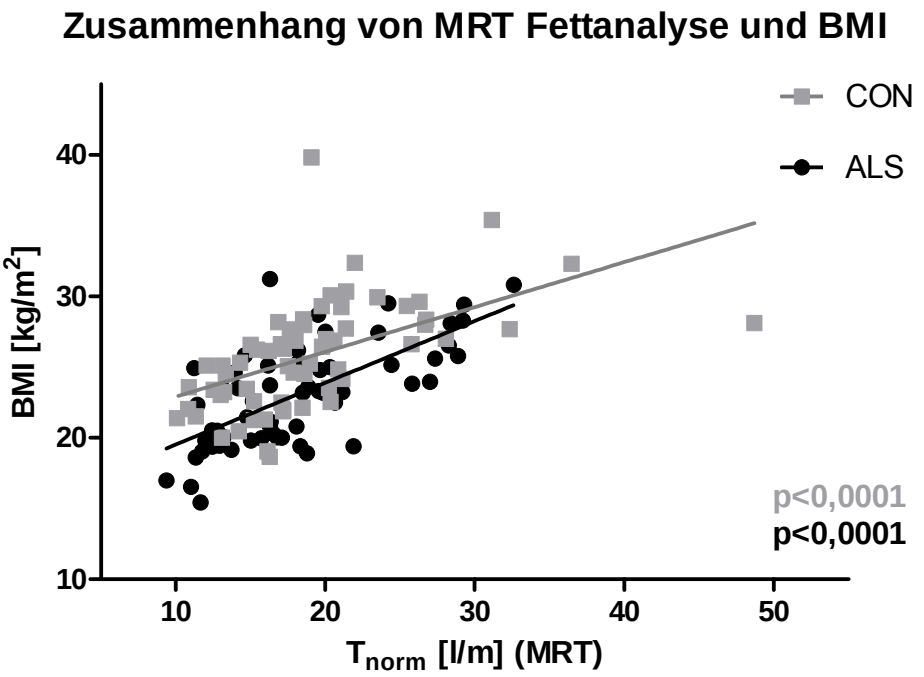


Abbildung 10: Zusammenhang der Körperfettanalysen

Vergleich des Body Mass Index mit der Fettquantifizierung mittels Analyse von Magnetresonanztomographie-Datensätzen (MRT) von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) in schwarz *und Kontrollpersonen (CON) in grau. Erhebung der Daten von 05/2008 bis 05/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.*

Bei geschlechtergetrennter Betrachtung des Zusammenhangs zeigt sich bei gesunden und bei an ALS erkrankten Männern eine hoch signifikante Korrelation von Körperfett mittels BIA und T_{norm} als auch BMI und T_{norm} ($p<0,001$). Bei ALS-Patientinnen zeigt sich ebenfalls eine signifikante Korrelation von Körperfett mittels BIA und T_{norm} sowie BMI und T_{norm} ($p<0,01$). Bei den gesunden weiblichen Kontrollpersonen zeigen sich zwar positive, jedoch keine signifikanten Korrelationen von Körperfett mittels BIA und T_{norm} ($r=0,15$, $p=0,48$) sowie BMI und T_{norm} ($r=0,23$, $p=0,24$) (**Abbildung 11**). Durch das Matching ergeben sich unterschiedliche Kontrollkollektive bei Gesamtvergleich und geschlechtergetrenntem Vergleich. Beim separaten Frauenvergleich werden 3 Kontrollen hinzugefügt und 2 Kontrollen weggelassen. An zwei der hinzugefügten Patientinnen wurde jedoch keine BIA durchgeführt und somit ergibt sich beim geschlechtergetrennten Vergleich eine Gesamtzahl von 54 BIA Daten versus 55 BIA Daten im Gesamtgruppenvergleich.

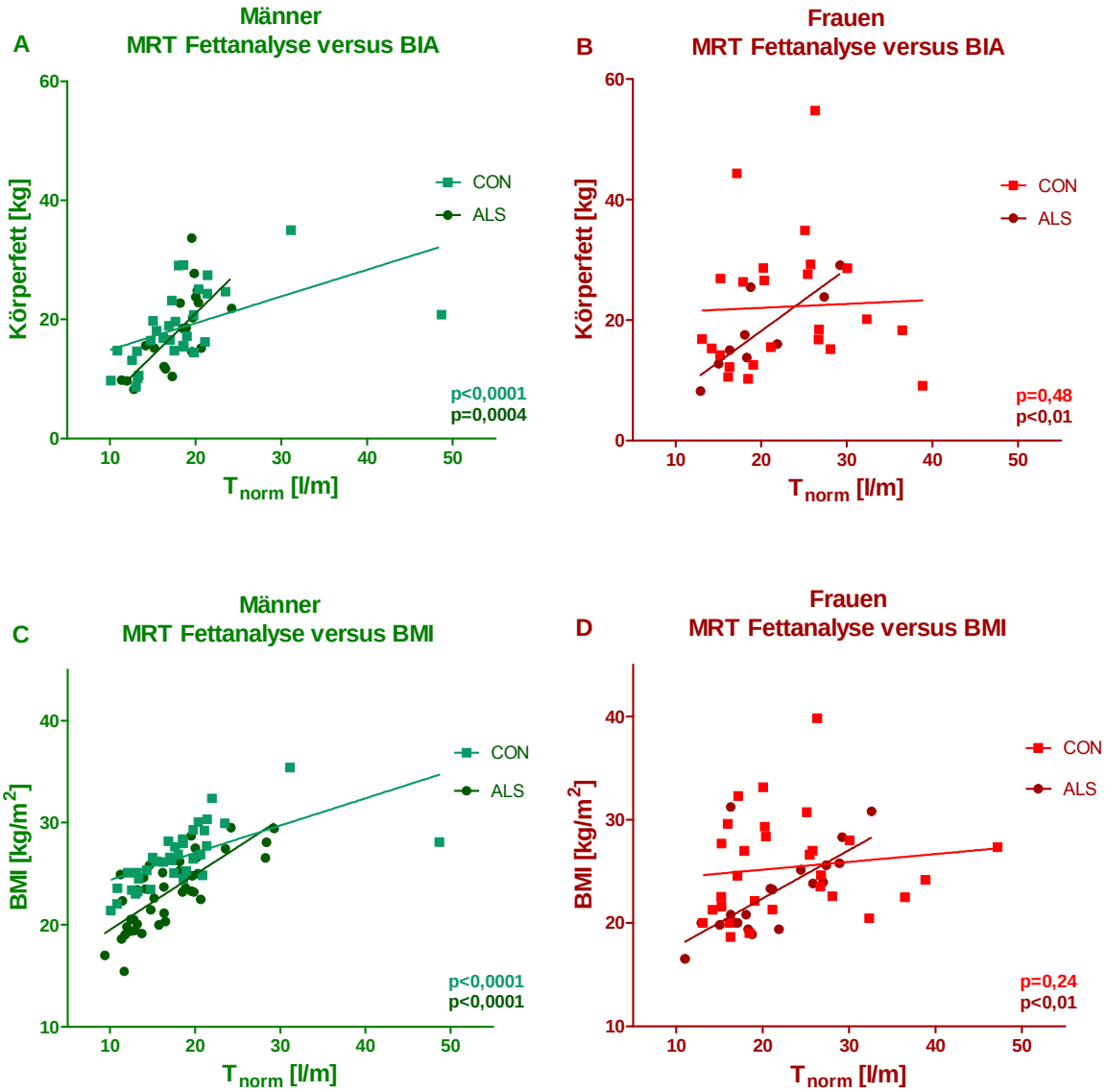


Abbildung 11: Geschlechtsgetrennter Methodenvergleich der Fettanalyse

Korrelationen von Männern in grün (links) und von Frauen in rot (rechts).

Abb. A und B: Korrelation von Körperfett ermittelt aus der Bioimpedanzanalyse (BIA) mit dem Gesamtfettvolumen (T_{norm}) ermittelt aus Magnetresonantomographie (MRT)-Datensätzen.

Abb. C und D: Korrelation von Body Mass Index (BMI) und Gesamtfettvolumen ermittelt aus MRT-Datensätzen.

ALS (Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose), CON (Kontrollprobanden). Erhebung der Daten von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

3.3 Quantitative Fettanalyse von ALS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Im Gruppenvergleich haben ALS-Patienten einen signifikant niedrigeren BMI als alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen ($p<0,001$). Der BMI Mittelwert (kg/m^2) der ALS-Patienten beträgt 23,1 und der Kontrollgruppe 25, (**Abbildung 12**). Das Körperfett (kg), ermittelt mit der Bioimpedanzanalyse, zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen ALS-Patienten (Mittelwert=18,1, SD=6,7) und Kontrollgruppe (Mittelwert=19,8, SD=8,6 (**Abbildung 13**).

An MRT Datensätzen wurde mit der ATLAS Software T_{norm}, S_{norm} und V_{norm} jeweils in (l/m) bestimmt (**Abbildung 14**). ALS Patienten weisen einen tendenziell niedrigeres T_{norm} (Mittelwert=18,2, SD=5,6) als die Kontrollgruppe (Mittelwert=19,2, SD=6,6) auf ($p=0,41$). Ebenfalls haben ALS-Patienten tendenziell weniger S_{norm} (Mittelwert=15,1, SD=4,9) als gesunde Kontrollpersonen (Mittelwert=16,7; SD=6,2, $p=0,1$). Statistisch signifikant sind die Unterschiede zwischen ALS Patienten und der Kontrollgruppe beim viszeralen Fettvolumen ($p<0,01$) sowie beim Quotienten V_{norm}/S_{norm} ($p<0,01$). ALS Patienten haben mehr viszerales Fettvolumen (Mittelwert=3,1, SD=1,7) als Kontrollpersonen (Mittelwert=2,4, SD=1,6). Der Quotient V_{norm}/S_{norm} ist bei ALS Patienten ebenfall signifikant größer (Mittelwert=0,22, SD=0,1) als bei Gesunden (Mittelwert=0,16, SD=0,1).

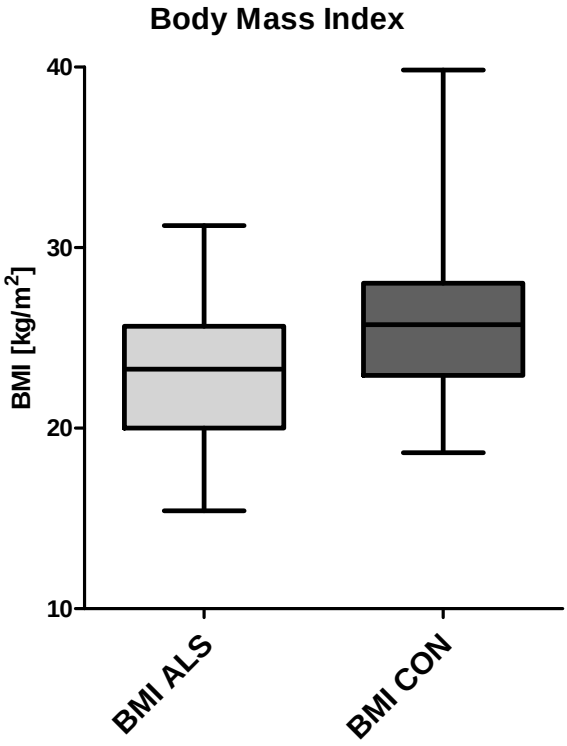


Abbildung 12: Vergleich des BMI von Patienten mit Amyotropher Lateralslerose (ALS) und Kontrollprobanden (CON)

ALS-Patienten haben einen signifikant niedrigeren BMI (p=0,0002).

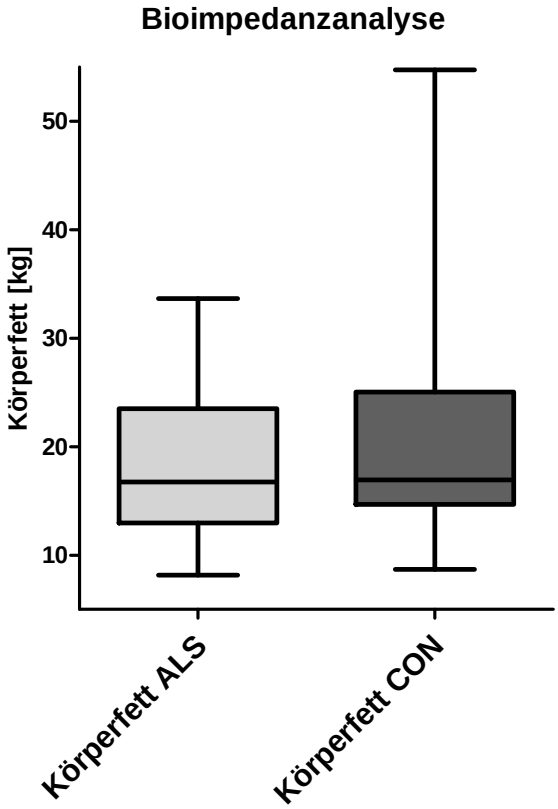


Abbildung 13: Vergleich des mittels Bioimpedanzanalyse ermittelten Körperfett von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Kontrollprobanden (CON)

Es besteht kein signifikanter Unterschied des Körperfetts zwischen ALS und CON (p=0,47).

Die Erhebung der Daten der Patienten- und Kontrollgruppe in Abbildung 12 und 13 erfolgte von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

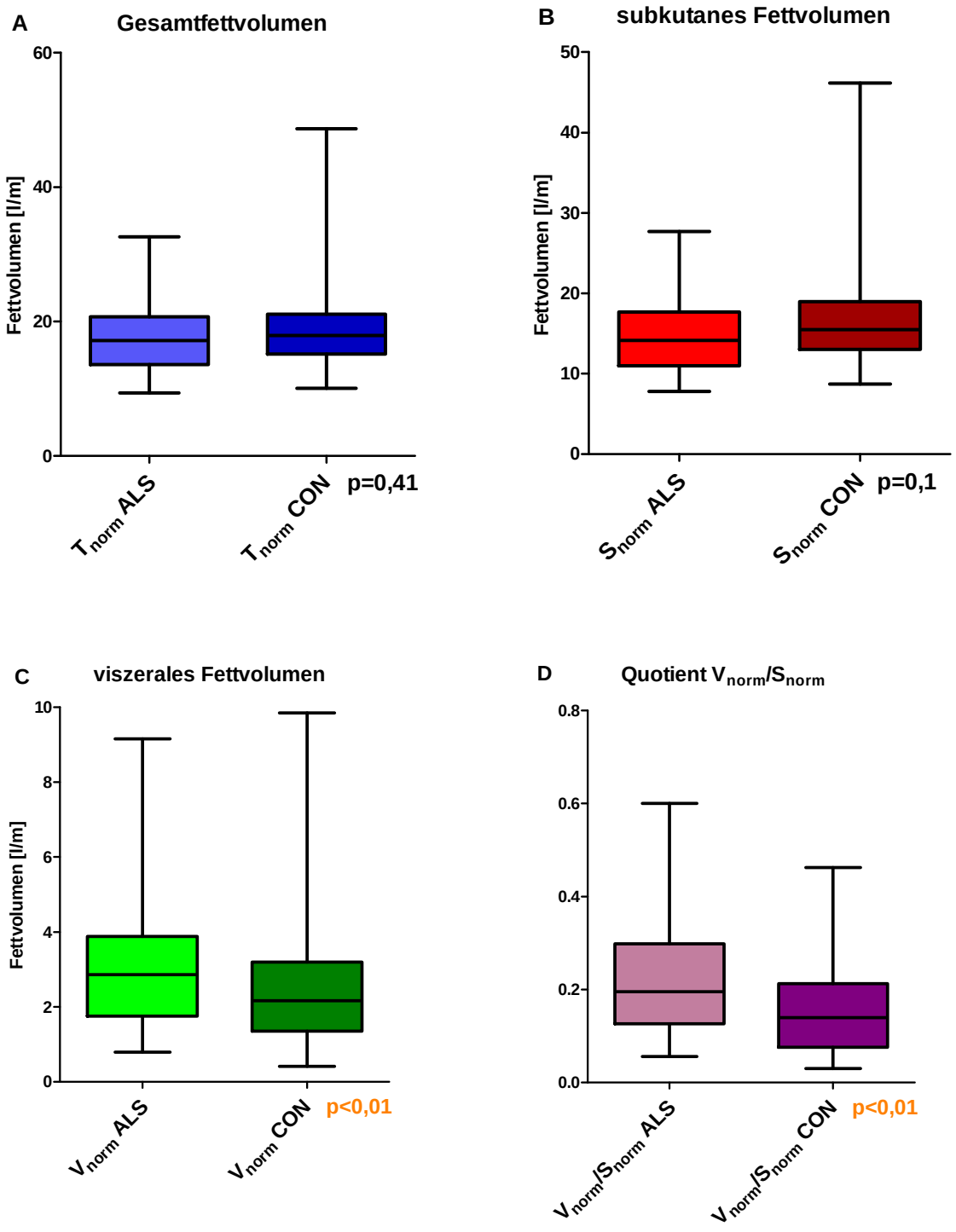


Abbildung 14: Vergleich der Fettvolumina in (l/m) aus der Magnetresonanz (MR)-Analyse von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON)

Vergleich des T_{norm} (Gesamtfettvolumens) in blau (A), des S_{norm} (subkutanen Fettvolumens) in rot (B), des V_{norm} (viszeralen Fettvolumens) in grün (C) und des Quotienten V_{norm}/S_{norm} in violett(D). Signifikante p-Werte in orange bei viszeralem Fettgewebe und dem Guotienten V_{norm}/S_{norm}. Erhebung der MR-Daten von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

3.4 Klinische Parameter und Fettvolumina

Im Rahmen des neurologischen Interviews wurde von 59 Patienten der ALSFRS-R Score erhoben. Der Mittelwert der ALSFRS-R Scores beträgt 36,3 (Standardabweichung=7,5). Die Häufigkeitsverteilung des ALSFRS Scores ist in **Tabelle 5** dargestellt.

Tabelle 5: *Häufigkeitsverteilung des ALSFRS-R (ALS-Functional Rating Scale revised = Skala zur Erhebung des Krankheitsstatus) bei 59 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)*

Klasse	***Häufigkeit***	**Kumulierte Häufigkeit %**
15	1	1,7%
20	3	6,8%
25	1	8,5%
30	7	20,3%
35	9	35,6%
40	18	66,1%
45	17	94,9%
und größer	3	100,0%

Datenerhebung in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 05/2008 bis 02/2011.

Der ALSFRS-R Wert korreliert signifikant positiv mit T_{norm} (r=0,27; p=0,04) und S_{norm} (r=0,33; p=0,01). Patienten mit geringerem ALSFRS-R Score haben also weniger subkutanes und Gesamtfettvolumen. Das viszerale Fettvolumen korreliert nicht mit ALSFRS-R (r=-0,027; p=0,84). Der Quotient V_{norm}/S_{norm} zeigt bei Betrachtung der linearen Regression eine zunehmende Tendenz bei abnehmendem ALSFRS-R (r=-0,20; p=0,12) (**Abbildung 15**).

Bei einer geschlechtergetrennten Betrachtung der Korrelationen von ALSFRS-R und T_{norm}, zeigt sich für Männer und Frauen die gleiche Tendenz. Patienten mit niedrigerem ALSFRS-R Wert weisen weniger Gesamtfett auf. Für S_{norm} trifft das Gleiche zu. Sowohl Frauen als auch Männer mit niedrigerem ALSFRS-R haben weniger S_{norm} als Patienten mit höherem ALSFRS-R. V_{norm} korreliert bei Männern nicht mit ALSFRS-R (r=0,03; p=0,86), scheint also unabhängig von der Krankheitsprogression zu sein. Bei der Betrachtung der linearen Regression von ALSFRS-R und V_{norm} bei Frauen gibt es tendenziell Hinweise für ein geringeres viszerales Volumen bei geringerem ALSFRS-R.

Die Spearman-Korrelationen bei geschlechtergetrennter Betrachtung sind jeweils nicht signifikant (**Abbildung 16**).

Von 39 Patienten wurden nach dem MRT Datum in Ambulanzbesuchen zwischen Juni 2008 und August 2011 zwei bis acht weitere ALSFRS-R Scores erhoben. Die Zeitdifferenz zwischen den erhobenen Scores wurde in Monaten ermittelt und ein Steigungsmaß der Trendlinie bzw. linearen Regression (Steigung) wurde errechnet. Je stärker negativ der Steigungswert, desto höher ist die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression zu schätzen. Der Mittelwert der Steigung beträgt -0,83 (Standardabweichung=0,74).
Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Steigung und T_{norm} (r=-0,009; p=0,96), Steigung und S_{norm} (r=-0,10; p=0,53), Steigung und V_{norm} (r=0,24; p=0,14) und Steigung und V_{norm}/S_{norm} (r=0,26; p=0,11).

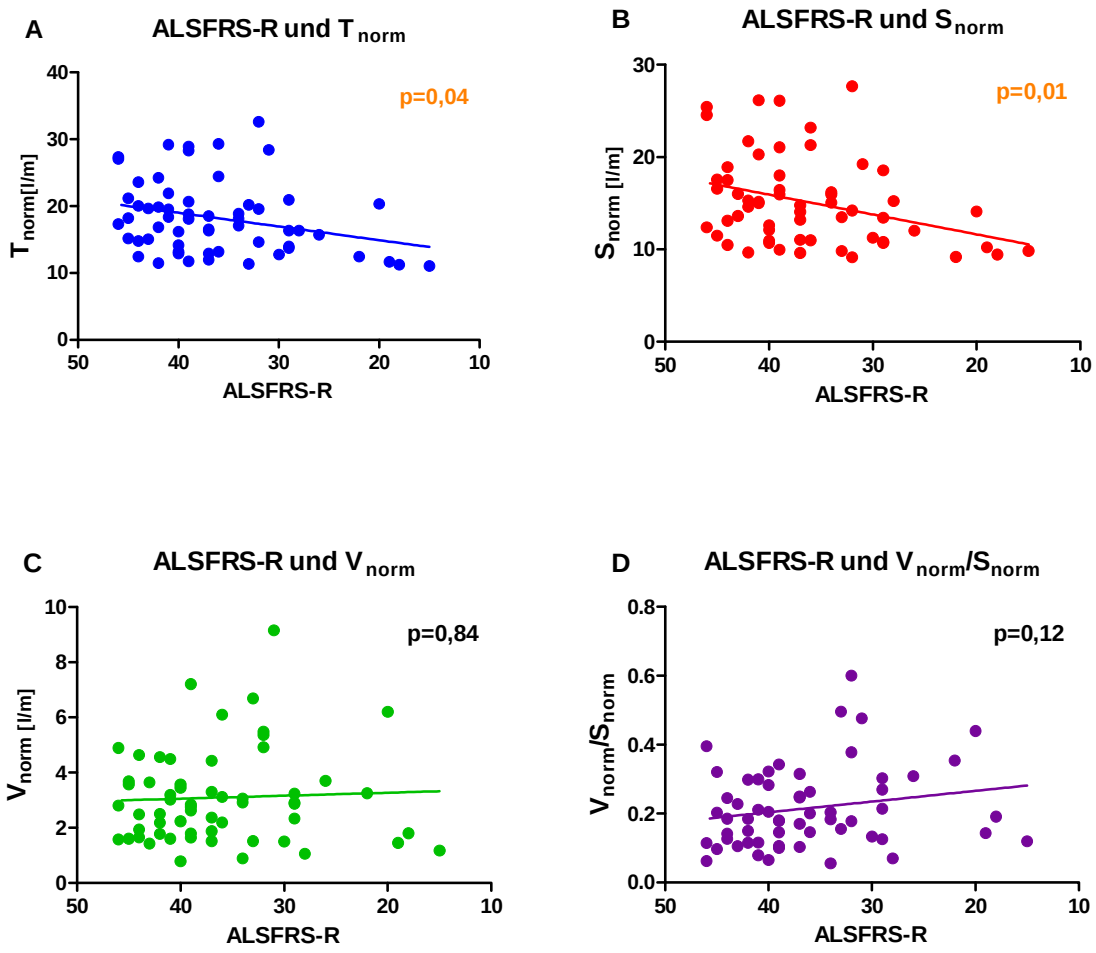


Abbildung 15: Korrelation des funktionellen Status der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALSFRS-R-Wert) mit den jeweiligen Fettvolumina in (l/m)

T_{norm} (Gesamtfettvolumen) in blau (A), S_{norm} (subkutanes Fettvolumen) in rot (B), V_{norm} (viszerales Fettvolumen) in grün (C) und der Quotient V_{norm}/S_{norm} in violett (D). Eine Abnahme von subkutanem Fettvolumen und Gesamtfettvolumen steht signifikant mit dem funktionellen Status in Beziehung. Signifikante p-Werte in orange. Der ALS-Functional Rating Scale-revised criteria (ALSFRS-R) wurde bei einer neurologischen Untersuchung und die Fettvolumina wurden mittels Magnetresonanz-Analyse in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011 erhoben.

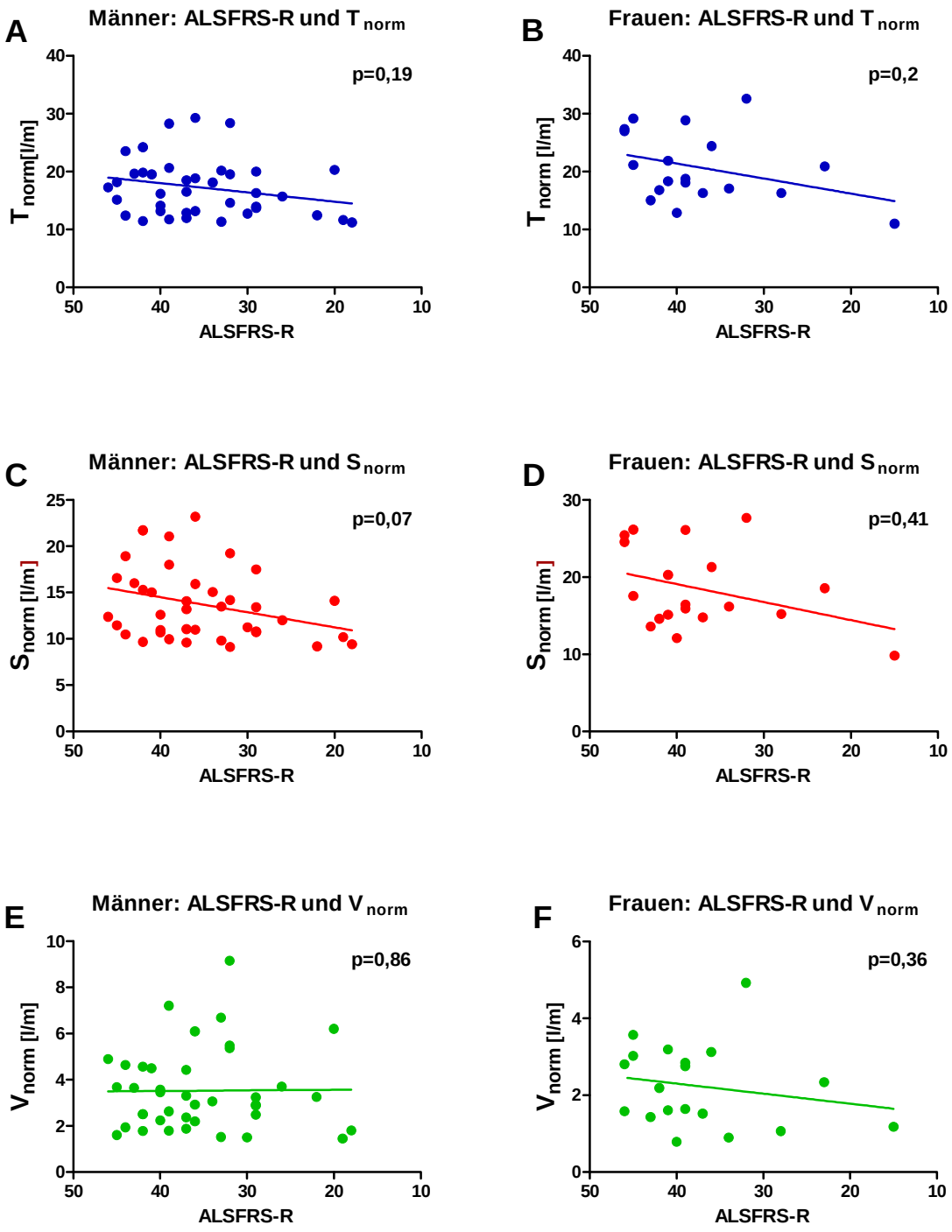


Abbildung 16: Geschlechtergetrennte Korrelation des funktionellen Status der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALSFRS-R-Wert) mit den jeweiligen Fettvolumina

Korrelationen des ALSFRS-R (ALS-Functional Rating Scale-revised criteria) mit T_{norm} (Gesamtfettvolumen) (A;B), S_{norm} (subkutanes Fettvolumen) (C;D) und V_{norm} (viszerales Fettvolumen) (E,F) sind jeweils nicht signifikant. Weibliche Patienten in Abbildung B, D, F; männliche Patientenr in Abbildung A, C, E. Datenerhebung und Magnetresonanz-Fettanalyse erfolgte in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm von 05/2008 bis 02/2011.

3.5 Geschlechterunterschiede

Beim geschlechtergetrennten Vergleich der Fettvolumina kam ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Bei einer getrennten Betrachtung von Frauen und Männern zeigten sich statistisch keine signifikanten Unterschiede der Fettvolumina zwischen ALS-Patienten (ALS) und Kontrollen (CON) (**Tabelle 6**). Dennoch besitzen sowohl weibliche als auch männliche ALS-Patienten weniger T_{norm} und S_{norm}, jedoch mehr V_{norm} als die gesunde Kontrollgruppe (**Abbildung 17**). Diese Ergebnisse sind analog zum gesamten Gruppenvergleich. Bei der gemeinsamen Betrachtung der subkutanen und viszeralen Fettvolumina im Quotient V_{norm}/S_{norm} zeigten sich wiederum sowohl bei Frauen ($p=0,01$) als auch bei Männern ($p=0,02$) signifikant höhere Werte bei ALS-Patienten. Die Ergebnisse zeigen sowohl bei ALS-Patienten als auch bei gesunden Kontrollpersonen einen deutlichen Unterschied der Fettverteilung von Männern und Frauen (**Tabelle 7**, **Abbildung 17**). Frauen weisen ein höheres Gesamtfettvolumen und subkutanes Fettvolumen auf. Männer besitzen mehr viszerales Fett. Besonders deutlich wird der Geschlechterunterschied bei der gemeinsamen Betrachtung des subkutanen und viszeralen Fettvolumens im Quotient V_{norm}/S_{norm} ($p<0,0001$).

Tabelle 6: *Geschlechtergetrennter Vergleich der Fettvolumina von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON)*

Mann-Whitney-U-Test	**p-Wert**
T_{norm} CON_m versus ALS_m	0,3
T_{norm} CON_w versus ALS_w	0,77
S_{norm} CON_m versus ALS_m	0,1
S_{norm} CON_w versus ALS_m	0,5
V_{norm} CON_m versus ALS_m	0,1
V_{norm} CON_w versus ALS_w	0,15
V_{norm}/S_{norm} CON_m versus ALS_m	**0,02**
V_{norm}/S_{norm} CON_w versus ALS_w	**0,01**

T_{norm} (Gesamtfettvolumen normalisiert), S_{norm} (subkutanes Fettvolumen normalisiert), V_{norm} (viszerales Fettvolumen normalisiert). m (männlich), w (weiblich). Die jeweiligen Fettvolumina haben die Einheit (l/m) und wurden mittels Magnetresonanz-Analyse bestimmt. Die Datenerhebung erfolgte in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011.

Tabelle 7: *Vergleich der Fettvolumina:"Männer versus Frauen" bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) getrennt von der Kontrollgruppe (CON)*

Mann-Whitney-U-Test	**p-Wert**
T_{norm} ALS_m versus ALS_w	**0,01**
T_{norm} CON_m versus CON_w	**0,01**
S_{norm} ALS_m versus ALS_w	**0,0001**
S_{norm} CON_m versus CON_w	**0,0002**
V_{norm} ALS_m versus ALS_w	**0,01**
V_{norm} CON_m versus CON_w	**0,003**
V_{norm}/S_{norm} ALS_m versus ALS_w	**<0,0001**
V_{norm}/S_{norm} CON_m versus CON_w	**<0,0001**

T_{norm} (Gesamtfettvolumen normalisiert), S_{norm} (subkutanes Fettvolumen normalisiert), V_{norm} (viszerales Fettvolumen normalisiert), m (männlich), w (weiblich). Die jeweiligen Fettvolumina haben die Einheit (l/m) und wurden mittels Magnetresonanz-Analyse bestimmt. Die Datenerhebung erfolgte in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011.

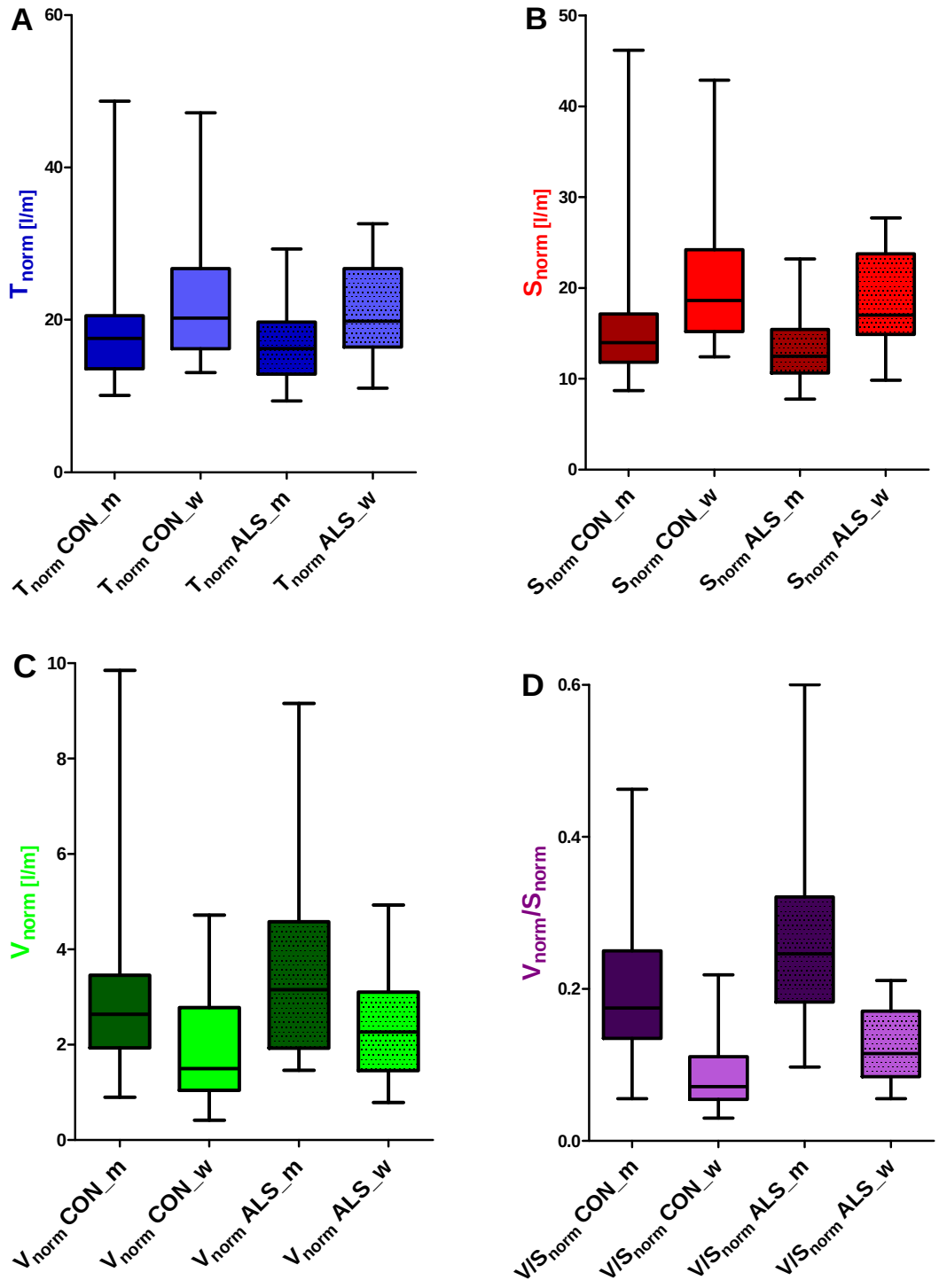


Abbildung 17: Geschlechterunterschiede der Fettverteilung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und gesunden Kontrollpersonen (CON)

Männer (m) weisen mehr V_{norm} (viszerales Fettvolumen) (Abb.C) und Frauen (w) mehr T_{norm} (Gesamtfettvolumen) (Abb.A) und S_{norm} (subkutanes Fettvolumen) (Abb.B) auf. Dies trifft sowohl für ALS-Patienten als auch für gesunde Konrollen zu. In (D) ein deutlicher Geschlechtsunterschied des Quotienten V_{norm}/ S_{norm}. Bestimmung der Fettvolumina mittels Magnetresonanz-Analyse von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

3.6 Multivariate Regressionsanalyse

Mit Hilfe einer multiplen linearen Regression wurde der Einfluss verschiedener Variablen (X_1=ALSFRS-R, X_2=Geschlecht, X_3=Alter, X_4=spinaler bzw. bulbärer Krankheitsbeginn) auf die Zielgröße ($Y = T_{norm}$) eruiert. Es wurde ebenfalls eine lineare Regression mit den Zielgrößen $Y = S_{norm}$ und $Y = V_{norm}$ gerechnet. Die Einflussgrößen ALSFRS-R (n=56) und Alter sind stetige Größen während die Einflussgrößen Geschlecht (männlich=m; weiblich=w) und Krankheitsbeginn (spinal=s; bulbär=b) dichotom kategorisierend in das Analysemodell eingehen. Hierbei werden die relevanten Einflussgrößen auf das jeweilige Fettvolumen in einem Modell betrachtet. Das Regressionsmodell lässt sich mit folgender Formel darstellen:

$$Y=ß_0+ß_1\times\text{ALSFRS-R}+ß_2\times\text{Geschlecht}+ß_3\times\text{Alter}+ß_4\times\text{Krankeitsbeginn} \quad (3\text{-}1)$$

Mittels einer univariaten Varianzanalyse wurde für alle Zielgrößen (T_{norm}, S_{norm}, V_{norm}) keine Wechselwirkungen zwischen ALSFRS-R und dem Geschlecht der Patienten gefunden (p>50%). Die unabhängigen Variablen X_1-X_4 zeigten untereinander keine Korrelation (Kolinearitätsstatistik: Toleranz für alle Zielgrößen>0,94).

Das multiple Bestimmtheitsmaß R^2 gibt den Anteil der Varianz der Zielvariablen an, der durch alle erklärenden Variablen gemeinsam erklärt wird. 18% des Gesamtfettvolumens, 32% des subkutanen Fettvolumens und 20% des viszeralen Fettvolumens lässt sich durch die verschiedenen Variablen X_1-X_4 erklären (**Tabelle 8**). Ein großer Anteil der Variabilität der Fettverteilung von ALS-Patienten wird somit durch andere zum Teil nicht bekannte oder erhobene Faktoren erklärt. Die Interpretation der folgenden Analyse ist somit nicht beweisend, sondern gibt Hinweise auf mögliche Zusammenhänge.

Tabelle 8: *Bestimmtheitsmaß (R^2) der multivariaten Regressionsanalyse*

Zielgröße	***R^2***	**Korrigiertes R^2**
T_{norm}	0,18	0,12
S_{norm}	0,32	0,26
V_{norm}	0,2	0,13

Datenerhebung durch Magnetresonanz-Fettanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralskelrose in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011. T_{norm} (Gesamtfettvolumen normalisiert), S_{norm} (subkutanes Fettvolumen normalisiert), V_{norm} (viszerales Fettvolumen normalisiert). Fettvolumina jeweils mit der Einheit (l/m).

Bei der linearen Regressionsanalyse mit der Zielgröße T_{norm} zeigt sich, dass sowohl der ALSFRS-R als auch das Geschlecht Einfluss auf T_{norm} haben (p-Wert< 5%). Das Geschlecht ging numerisch in die Analyse ein: m=0, w=1.
Somit besagt der $ß_2$ Wert von 3,12, dass Frauen ein um 3,12 höheres T_{norm} haben als Männer, die denselben ALSFRS-R Wert, Krankheitsbeginn und dasselbe Alter haben. Mit Verlust eines ALSFRS-R Punktes sinkt T_{norm} um 0,2 (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: *Regressionsanalyse mit der Zielgröße Gesamtfettvolumen (T_{norm})*

Variable	***Regressionskoeffizient (ß)***	**p-Wert**
Konstante ($ß_{0)}$	10,78	0,09
ALSFRS-R	**0,2**	**0,04**
Geschlecht (m/w)	**3,12**	**0,05**
Alter (Jahre)	0,03	0,69
Kranheitsbeginn (s/b)	-1,22	0,51

Datenerhebung und Magnetresonanz-Fettanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011. Einfluss auf das Gesamtfettvolumen bei ALS-Patienten haben der funktionelle Status (ALSFRS-R Score) und das Geschlecht (p<5%). Der Krankheitsbeginn ist in spinal (s) und bulbär (b) unterteilt.

Die Regressionsanalyse mit der Zielgröße S_{norm} zeigt ähnlich wie bei T_{norm} Hinweise, dass ALSFRS-R und das Geschlecht das subkutane Fettvolumen stärker beeinflussen als das Alter des Patienten bzw. der Krankheitsbeginn (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: *Regressionsanalyse mit der Zielgröße subkutanes Fettvolumen (S_{norm})*

Variable	***Regressionskoeffizient (ß)***	**p-Wert**
Konstante ($ß_{0)}$	8,81	0,09
ALSFRS-R	**0,19**	**0,02**
Geschlecht (m/w)	**4,52**	**0,001**
Alter (Jahre)	-0,01	0,91
Krankheitsbeginn (s/b)	-0,84	0,58

Datenerhebung und Magnetresonanz-Fettanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011. Einfluss auf das subkutane Fettvolumen bei ALS-Patienten haben der funktionelle Status (ALSFRS-R Score) und das Geschlecht (p<5%). Der Krankheitsbeginn ist in spinal (s) und bulbär (b) unterteilt.

Die Regressionsanalyse mit der Zielgröße V_{norm} zeigt anders als bei T_{norm} und S_{norm} keinen relevanten Einfluss von ALSFRS-R auf das Fettvolumen. Ebenfalls anders als zuvor hat der Regressionskoeffizient bei der Variablen Geschlecht ein negatives Vorzeichen (**Tabelle 11**). Frauen haben im Vergleich zu Männern mit gleichem ALSFRS, Alter und Krankheitsbeginn ein niedrigeres viszerales Fettvolumen.

Tabelle 11: *Regressionsanalyse mit der Zielgröße viszerales Fettvolum (V_{norm})*

Variable	***Regressionskoeffizient (ß)***	**p-Wert**
Konstante ($ß_{0)}$	1,97	0,29
ALSFRS_R	0,01	0,67
Geschlecht (m/w)	**-1,4**	**0,004**
Alter (Jahre)	0,03	0,1
Krankheitsbeginn (s/b)	-0,38	0,49

Datenerhebung und Magnetresonanz-Fettanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011. Einfluss auf das viszerale Fettvolumen bei ALS-Patienten hat nur das Geschlecht (p<5%). Frauen, die numerisch mit der Zahl 1 in die Analyse eingingen, haben somit ein 1,398 niedrigeres viszerales Fettvolumen als Männer, die mit der Zahl 0 in die Analyse eingingen. Der funktionelle Status geht mit dem Score ALSFRS-R in die Analyse ein. Der Krankheitsbeginn ist in spinal (s) und bulbär (b) unterteilt.

Weibliche ALS-Patienten haben somit bei Miteinbeziehung weiterer Variablen höhere T_{norm} und S_{norm} jedoch niedrigere V_{norm} Werte als Männer. Dies geht mit Literatur aus der Allgemeinbevölkerung einher (Kapitel 1.3).
Die Krankheitsprogression und deren Erfassung durch die ALSFRS-R Punktezahl haben ebenfalls tendenziell einen abnehmenden Einfluss auf die Fettvolumina.

3.7 Hormone und Fettvolumina

Von 14 ALS-Patienten und 18 gesunden Kontrollen wurden Adiponektin-, Leptin- und Ghrelin-Werte bestimmt (**Tabelle 12**). Drei der Ghrelin-Werte der Kontrollgruppe waren nicht messbar. Im Mann-Whitney-U–Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Adiponektin-, Leptin- und Ghrelin-Werte zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen (p>0,1). (**Tabelle 13**)

Tabelle 12: *Ergebnisse der Hormonbestimmungen von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Kontrollprobanden*

Mittelwerte	**Adiponektin** ng/ml	**Leptin** pg/ml	**Ghrelin** pg/ml
ALS-Patienten	10057,1	10381,6	1902,6
Kontrollen	9689,8	17425,7	1173,9

Blutentnahme und Magnetresonanz-Fettanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (n=14) und Kontrollprobanden (n=18) in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011.

Tabelle 13: *Vergleich der Hormone von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Kontrollprobanden*

Mann-Whitney-U-Test	**p-Wert**
Adiponektin	0,51
Leptin	0,15
Ghrelin	0,66

Blutentnahme und Magnetresonaz-Fettanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (n=14) und Kontrollprobanden (n=18) in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011.

Bei der Korrelation von S_{norm}, V_{norm} und T_{norm} mit den Adipozytokinen zeigt sich bei ALS-Patienten eine signifikant negative Korrelation zwischen V_{norm} und Adiponektin (Spearman r=-0,7, p<0,01) (**Abbildung 18**). Bei der Kontrollgruppe zeigt sich ebenfalls eine negative, jedoch nicht signifikante Korrelation zwischen V_{norm} und Adiponektin (Spearman r= -0,2, p=0,41). Nimmt man ALS-Patienten und die Kontrollgruppe zusammen, zeigt sich eine signifikante Korrelation (Spearman r= -0,4, p=0,02). Dies zeigt, dass eine Person mit mehr V_{norm} weniger Adiponektin synthetisiert, passend zu den Untersuchungen von Matsuzwa et al. [75]. Niedrige Adiponektin-Werte sind mit einem höheren metabolischen Risiko assoziiert. Leptin korreliert positiv mit S_{norm} und T_{norm}. Diese Korrelation ist bei der Kontrollgruppe signifikant (p<0,0001) und bei den ALS-Patienten tendenziell (p<0,1) ausgeprägt (**Abbildung 19**). Dies zeigt, dass Leptin aus SFT sezerniert wird und bestätigt somit die Utersuchungen von Wajchenberg [120]. Je mehr SFT eine Person besitzt, desto mehr Leptin wird sezerniert. Die Fettvolumina korrelieren sowohl bei den ALS-Patienten als auch bei der gesunden Kontrollen nicht signifikant mit Ghrelin (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: *Korrelation der Hormone mit den Fettvolumina bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON)*

Spearman Korrelationskoeffizient	**S_{norm}**	**V_{norm}**	**T_{norm}**
Adiponektin ALS	-0,13 (p=0,67)	**-0,7 (p=0,005)**	-0,29 (p=0,31)
Leptin ALS	0,46 (p=0,1)	0,12 (p=0,69)	0,46 (p=0,09)
Ghrelin ALS	0,27 (p=0,36)	0,003 (p=0,99)	0,21 (p=0,46)
Adiponektin CON	-0,21 (p=0,39)	-0,2 (p=0,41)	-0,28(p=0,26)
Leptin CON	**0,83 (p=0,0001)**	0,3 (p=0,21)	**0,8 (p=0,0001)**
Ghrelin CON	-0,12 (p=0,68)	-0,4 (p=0,16)	-0,2 (p=0,49)

T_{norm} (Gesamtfettvolumen normalisiert), S_{norm} (subkutanes Fettvolumen normalisiert), V_{norm} (viszerales Fettvolumen normalisiert), die jeweiligen Fettvolumina haben die Einheit (l/m) und wurden mittels Magnetresonanz (MR)-Analyse bestimmt. Datenerhebung und MR-Analyse von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose und Kontrollprobanden wurden in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011 durchgeführt.

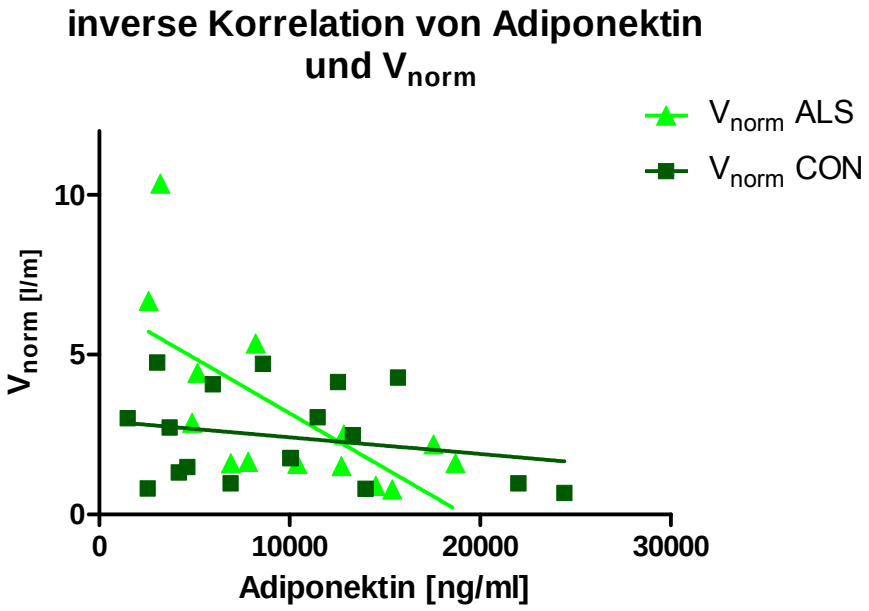


Abbildung 18: Inverse Korrelation von viszeralem Fettvolumen (V_{norm}) und Adiponektin bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS, n=14) und gesunden Kontrollen (CON, n=18)

Der Spearman Korrelationskoeffizient beträgt bei ALS-Patienten r=-0,7 (p= 0,005) und bei Kontrollen r=-0,21 (p=0,41). Bei gemeinsamer Betrachtung von ALS-Patienten und Kontrollprobanden ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von r=-0,4 (p=0,02). V_{norm} (l/m) wurde mittels Magnetresonanz (MR)-Analyse bestimmt. Blutentnahmen zur Adiponektin-Bestimmung und MR-Fettanalysen wurden in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011 durchgeführt.

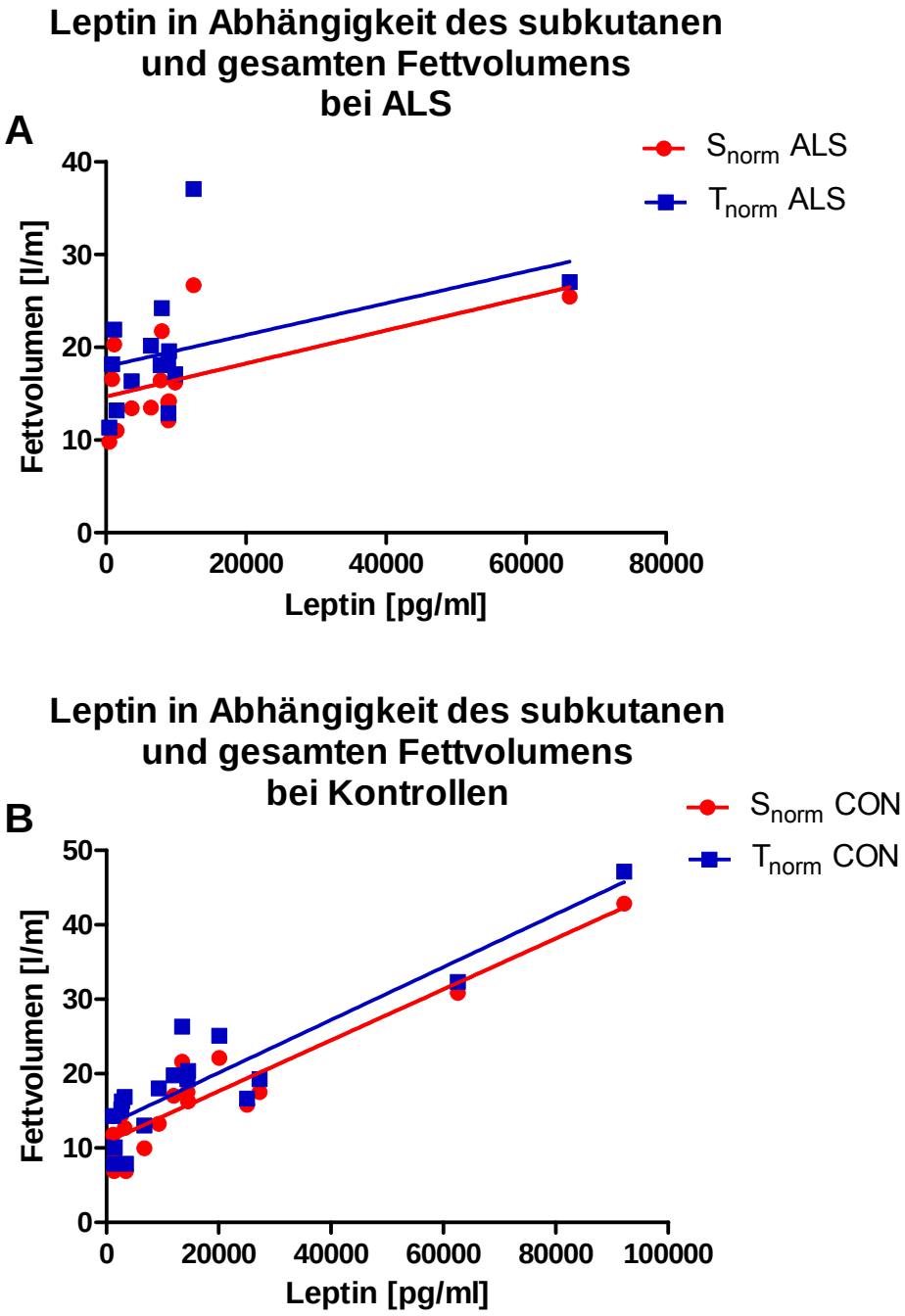


Abbildung 19: Leptinsekretion in Abhängigkeit von subkutanem Fettvolumen (S_{norm}) und Gesamtgettvolumen (T_{norm}) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und bei gesunden Kontrollen (CON)

A bei ALS-Patienten (n=14): Der Spearman Korrelationskoeffizient von S_{norm} und Leptin beträgt r=0,46 (p=0,099) und von T_{norm} und Leptin beträgt r=0,46 (p=0,095). Die Korrelation ist somit tendetiell, jedoch nicht signifikant. B bei Kontrollen (n=18): Der Spearman Korrelationskoeffizient von S_{norm} und Leptin beträgt r=0,83, der von T_{norm} und Leptin beträgt r=0,81. Die Korrelationen sind sowohl für S_{norm}, als auch für T_{norm} signifikant (p<0,0001). S_{norm} (l/m) wurde mittels Magnetresonanz (MR)-Analyse bestimmt. Blutentnahmen zur Leptin-Bestimmung und MR-Fettanalysen wurden in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011 durchgeführt.

3.8 Dysphagie und Fettvolumina

Von 4 ALS-Patienten ist eine Angabe über die Dysphagie aufgrund fehlender Angaben oder neurologischer Interviews nicht bekannt. 21 der 58 Patienten die am neurologischen Interview teilnahmen litten an Dysphagie (36,2%). Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich keine Unterschiede der Fettvolumina bei Patienten mit oder ohne Dysphagie. Die Mann-Whitney-U-Test Werte der Gesamtgruppe betragen für S_{norm}: p=0,5, V_{norm}: p=0,69 und T_{norm}: p=0,54. Im geschlechtergetrennten Vergleich zeigt die männlichen Patientengruppe jeweils p-Werte>0,56 und die weiblichen Patientengruppe p-Werte>0,38. In **Abbildung *20*** ist der Vergleich der Fettvolumina von Patienten mit und ohne Dysphagie dargestellt.

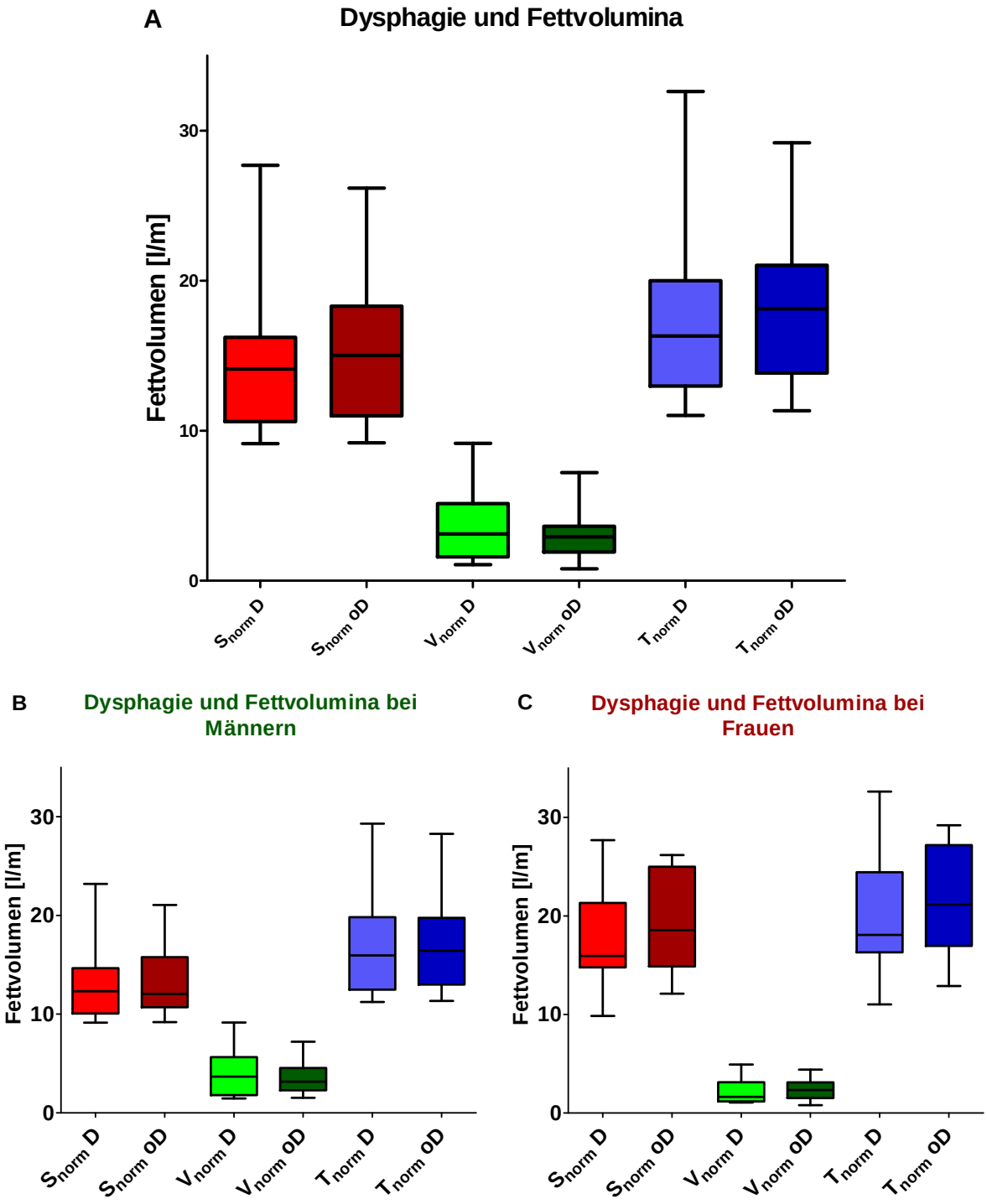


Abbildung 20: Vergleich der Fettvolumina von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose mit Dysphagie (D) und ohne Dysphagie (oD)

Es zeigen sich sowohl beim Gesamtvergleich (A) als auch beim getrennten Vergleich von männlichen Patienten (B) und weiblichen Patienten (C) keine Unterschiede der Fettvolumina bei Patienten mit oder ohne Dysphagie. S_{norm} (subkutanes Fettvolumen), V_{norm} (viszerales Fettvolumen) und T_{norm} (Gesamtfettvolumen) haben die Einheit (l/m) und wurden mittels Magnetresonanz (MR)-Analyse bestimmt. Datenerhebung und MR-Analyse wurden in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011 durchgeführt

3.9 Erkrankungsdauer und Fettvolumina

Von 56 Patienten konnte die Zeit in Monaten zwischen Krankheitsbeginn und MRT Datum erhoben werden. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 22,6 Monaten (SD=15,3). Die kürzeste Erkrankungsdauer beträgt 1 Monat und die längste 74 Monate. Es zeigen sich bei dieser Patientengruppe keine Zusammenhänge zwischen der Erkrankungsdauer und dem BMI (Spearman r=0,06; p=0,64), der Erkrankungsdauer und T_{norm} (Spearman r=0,001; p=0,99), der Erkrankungsdauer und S_{norm} (Spearman r=0,01; p=0,94), der Erkrankungsdauer und V_{norm} (Spearman r=0,06; p=0,66) und der Erkrankungsdauer und dem Quotient V_{norm}/S_{norm} (Spearman r=0,07; p=0,61).

3.10 Bioimpedanzanalyse

Bei 29 Patienten und 55 Kontrollpersonen wurde eine Bioimpedanzanalyse (BIA) durchgeführt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der BIA-Messungen sind in **Tabelle 15** aufgeführt. Die Kontrollgruppe weist geringfügig mehr Körperfett und fettfreie Masse auf als ALS-Patienten. Im Mann-Whitney-U-Test zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede des Körperfetts (p=0,37) und der fettfreien Masse (p=0,29) zwischen ALS-Patienten und der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte des Körperfetts, der fettfreien Masse, des Phasenwinkels (Pα) und des Quotienten des extrazellulären und intrazellulären Wassers (ECW/ICW) sind in **Tabelle 15** aufgelistet. 5 der 29 Patienten weisen Pα-Werte unter 4° auf. Der ECW/ICW Quotient ist bei ALS-Patienten deutlich erhöht.

Tabelle 15: *Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON)*

	Mittelwert	**Standardabweichung**
Körperfett (kg) ALS	17,9	6,7
Körperfett (kg) CON	19,8	8,6
Fettfreie Masse (kg) ALS	53,1	9,3
Fettfreie Masse (kg) CON	55,9	11
Pα ALS	6,77	5,46
ECW/ICW ALS	1,77	3,92
ECW/ICW CON	0,77	0,1

Pα (Phasenwinkel), ECW/ICW (Quotienten des extrazellulären und intrazellulären Wassers). Die Datenerhebung von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (n=29) und Kontrollprobanden (n=55) wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 05/2008 bis 02/2011 durchgeführt.

Das mittels BIA ermittelte Körperfett korreliert bei ALS-Patienten signifikant mit T_{norm} (Spearman r= 0,64; p=0,0002), S_{norm} (Spearman r=0,55; p=0,002), V_{norm} (Spearman r=0,38; p=0,04) und nicht signifikant mit V_{norm}/S_{norm} (Spearman r=0,11; p=0,56). Die fettfreie Masse der ALS-Patienten korreliert signifikant mit V_{norm}/S_{norm} (Spearman r=0,49; p=0,005) und V_{norm} (Spearman r=0,47; p=0,009). Die Fettfreie Masse der Patienten zeigt keine signifikanten Korrelationen zu S_{norm} (Spearman r=-0,03; p=0,88) und T_{norm}(Spearman r=0,17; p=0,36).

Das Körperfett der gesunden Probanden zeigt wie bei ALS-Patienten eine signifikant positive Korrelation zu T_{norm} (Spearman r=0,67; p<0,0001), S_{norm} (Spearman r=0,57; p<0,0001), V_{norm} (Spearman r=0,46; p=0,0004) und eine nicht signifikante Korrelation zu V_{norm}/S_{norm} (Spearman r=0,15; p=0,27). Die Fettfreie Masse der Kontrollgruppe korreliert signifikant mit V_{norm}/S_{norm} (Spearman r=0,63; p<0,0001) und V_{norm} (Spearman r=0,51; p<0,0001). Die fettfreie Masse der Kontrollpersonen zeigt analog zu den ALS Patienten keine signifikante Korrelation zu S_{norm} (Spearman r=-0,26; p=0,06) und T_{norm} (Spearman r=-0,04; p=0,79).

3.11 Überlebensanalyse

Am Endzeitpunkt der Studie (01.03.2012) waren 32 Patienten verstorben und 25 Patienten lebten noch. Es war keine Information über den Überlebensstatus der 5 übrigen Patienten zu erhalten, deshalb wurden diese Patienen von der Überlebensanalyse ausgeschlossen. Da die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass das Geschlecht die Fettvolumina stark beeinflusst, wurde eine Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Fettvolumina getrennt bei Frauen und Männern durchgeführt. Die Log-Rank Analyse zeigt einen Trend zu längerem Überleben bei Männern mit höherem T_{norm} ($p=0,066$) und höherem S_{norm} ($p=0,056$), jedoch nicht V_{norm} (**Abbildung 21**). Dieser Trend wurde nicht bei Frauen festgestellt (T_{norm}: $p=0,550$ und S_{norm}: $p=0,618$).
Schlussfolglich kann Überleben tendentiell durch subkutanes und Gesamtfettvolumen geschlechtsspezifisch vorhergesagt werden.

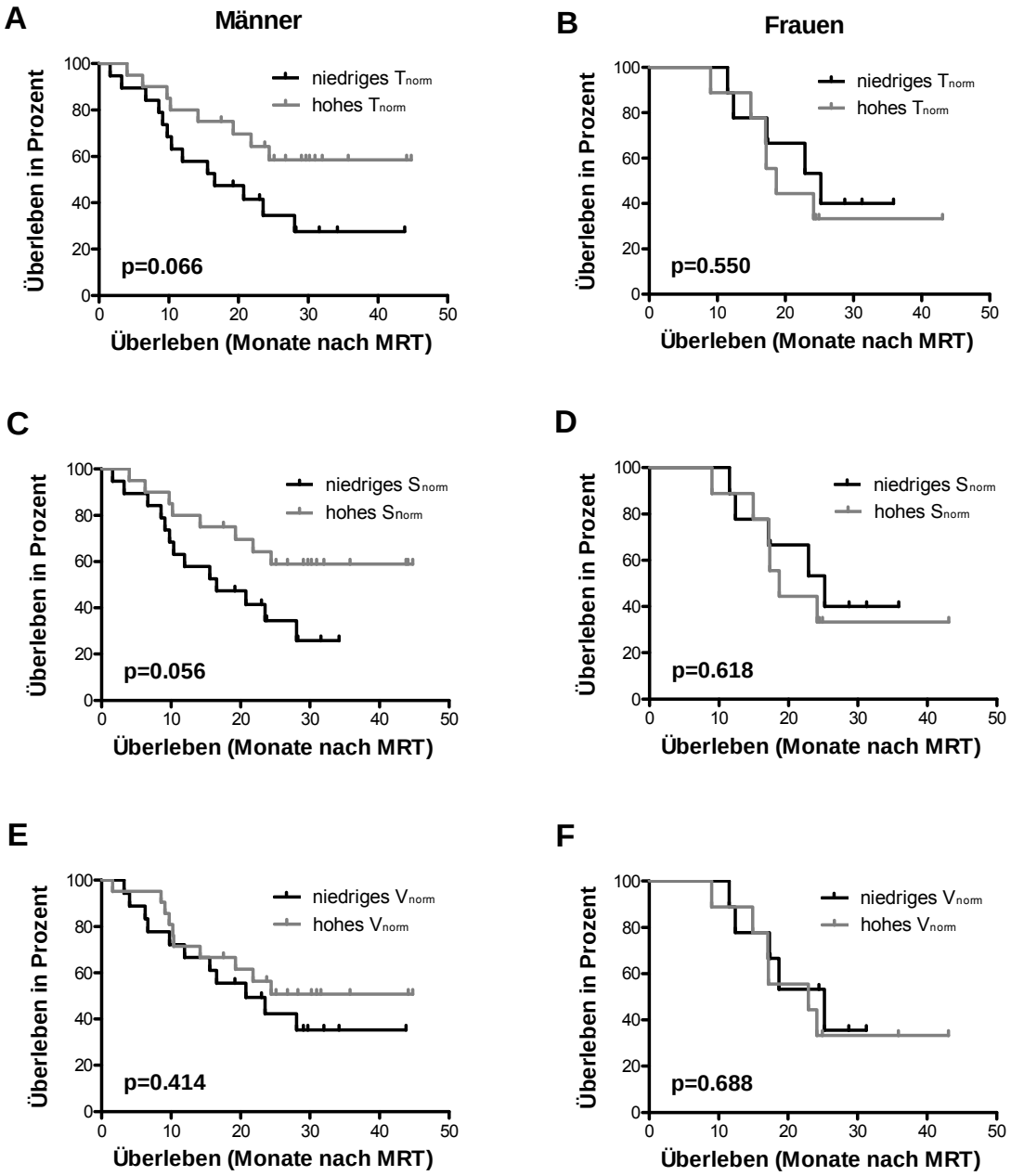


Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenskurven stratifiziert nach Geschlecht und Fettvolumen

Männliche Patienten (A,C;E) und weibliche Patientinnen (B,D,F) mit Amyotropher Lateralsklerose wurden nach dem Gesamtfettvolumen (T_{norm} A,B), subkutanem Fettvolumen (S_{norm} C,D) und viszeralem Fettvolumen (V_{norm} E,F) stratifiziert, welches mittels Magnetresonanztomographie gemessen wurde. P-Werte (Log-Rank) sind jeweils angegeben. Die schwarze Linie repräsentiert Patienten unterhalb des Medians der Gruppe; die graue Linie repräsentiert Patienten überhalb des Medians der Gruppe. Die Fettvolumina (l/m) wurden mittels Magnetresonanz (MR)-Analyse bestimmt. Die MR-Datenerhebung der Patienten wurde von 05/2008 bis 02/2011 in der Neurologischen Univesitätsklinik Ulm durchgeführt. Endzeitpunkt der Erfassung des Überlebensstatus war am 01.03.2012.

4 Diskussion

4.1 Fettverteilung und Stoffwechsellage bei ALS

Anhand einer automatischen MR-basierten Fettanalyse konnte in dieser Studie demonstriert werden, dass ALS-Patienten eine veränderte Fettverteilung aufweisen: Es zeigte sich unabhängig vom Krankheitsstadium bei ALS ein erhöhtes viszerales Fettvolumen, während das subkutane Fettvolumen mit dem funktionellen Status der ALS Patienten korrelierte.
Sowohl bei ALS als auch bei anderen Erkrankungen führen verschiedene Faktoren einschließlich physischer Inaktivität und Muskelatrophie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu Verlust von fettfreier Masse und einer Zunahme an Fettmasse. Im Gegensatz zu anderen Techniken zur Messung der Körperzusammensetzung, wie beispielsweise der Bioimpedanzanalyse, kann eine MR-basierte Fettvolumenbestimmung selektierte Körperregionen und eine regionale Verteilung erfassen. Eine ausschließliche Erhebung der Körpermasse oder des BMI führen zu einer inakkuraten Erfassung der Fettverteilung, da sie eine gegenläufige Zu- oder Abnahme von Fett- und Muskelmasse nicht widerspiegeln. Die Menge des subkutanen und viszeralen Fettvolumens konnte mit einer hohen Stabilität bestimmt werden und die Analyse von Scans gleicher Probanden, die an verschiedenen Tagen erhoben wurden, zeigten reproduzierbare Ergebnisse [83].

Es kann festgehalten werden, dass sich die Fettverteilung der ALS-Patienten und der gesunden Kontrollen unterscheidet. Bei ähnlichem Gesamtfettvolumen weisen ALS-Patienten ein höheres viszerales Fettvolumen sowie einen Trend zu einem niedrigeren subkutanen Fettvolumen auf. Folglich ist der Quotient von viszeralem und subkutanem Fett bei ALS Patienten erhöht. Diese Situation ähnelt dem metabolischen Syndrom [109, 112, 121] und ist übereinstimmend mit einer zuvor dokumentierten Glukoseintoleranz [95] sowie einer Hyperlipidämie [31] bei anderen Patientenkohorten. In der Tat könnte dieses erhöhte viszerale Fettvolumen prinzipiell der Grund für die zuletzt gezeigten erhöhten freien Fettsäuren und die Glukoseintoleranz sein [95]. Multifaktorielle Mechanismen bei der Entwicklung einer Glukoseintoleranz wurden diskutiert. Die Rolle der freien Fettsäuren bei der Pathogenese von Diabetes, beim Krankheitsbild Adipositas bereits umfassend dokumentiert, wird auch bei ALS

diskutiert [95, 120]. Hohe FFA Werte können durch eine erhöhte Lipolyse des Fettgewebes oder durch eine erniedrigte Aufnahme erklärt werden, wobei letzteres wegen der hypermetabolen Stoffwechsellage bei ALS Patienten eher unwahrscheinlich ist [95]. Im ALS-Mäusemodell wurde eine erhöhte Lipolyse der Adipozyten bereits beschrieben [33]. Viszerale Adipozyten haben eine höhere lipolytische Aktivität, daher erfolgt dort die Mobilisierung von FFA schneller als in subkutanen Adipozyten. Viszerales Fett hat zudem eine höhere Turnoverrate, eine höhere Sensitivität auf Katecholamin-induzierte Lipolyse und eine verminderte Sensitivität auf Insulin-induzierte Antilipolyse [120]. Das im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte viszerale Fettvolumen der ALS-Patienten dieser Studie bietet somit eine Erklärung für erhöhte FFA Werte und infolgedessen Störungen der Glukosetoleranz bei ALS Patienten. Dieser Zusammenhang ist konsistent mit subkutanem Fettvolumenverlust und häufigerem Vorkommen von Hyperlipidämie bei ALS [31]. Eine erhöhte Lipolyse und hohe viszerale Fettvolumina fördern die Glukoseintoleranz und prädisponieren zu Diabetes mellitus und seinen Folgeerkrankungen. Andererseits wurde eine vierjährige Verzögerung des Krankheitsbeginns von ALS bei prä-morbidem Diabetes mellitus beschrieben [50]. Diese abnorme Fettverteilung bei ALS ähnelt zwar der Fettverteilung beim metabolischen Syndrom, ist jedoch paradoxerweise mit Gewichtsverlust und Hypermetabolismus assoziiert [12, 23-25, 34, 73, 89]. Hypermetabolismus und Gewichtsverlust spiegeln allerdings wahrscheinlich einen erhöhten Lipidverbrauch in der Peripherie wieder [37]. Demzufolge weisen ALS-Patienten eine Entkopplung zwischen Fettspeicher, Mobilisierung und der Stoffwechsellage auf. Beachtenswerterweise unterscheidet sich die humane Fettverteilung bei ALS Patienten auffallend von der im Tiermodell, da Mäuse bei Krankheitsprogression viszerales Fett verlieren [33]. Am Tiermodell wurde der Lipidstoffwechsel genauer untersucht [37]. Der hepatische Lipidstoffwechsel war annähernd normal, während die gastrointestinale Lipidabsorption und die periphere Clearance von Triglyzerid-haltiger Lipoproteine stark erhöht waren. Dies führte zu erniedrigten postprandialen Lipidämien. Für den erhöhten Verbrauch von Lipiden wird vermutlich der Hypermetabolismus besonders der Skelettmuskeln verantwortlich gemacht.

Bei Patienten mit langer Immobilisaton kann eine viszerale Gewichtszunahme durch die Immobilisierung erklärt werden. Patienten dieser Studie waren jedoch überwiegend in frühen Stadien betroffen (Mittelwert des ALSFRS-R Scores: 36,3, SD=7,5). Inwieweit

die Immobilisierung bei der Fettumverteilung von Relevanz ist, muss in weiteren Studien geklärt werden.

4.2 Neurodegeneration und deren potentieller Einfluss auf die Fettverteilung

Neurodegeneration könnte Fettgewebe und deren Verteilung über verschiedene Mechanismen beeinflussen.

Erstens könnte eine erhöhte viszerale Fettmasse von einer unangemessnen Nahrungsaufnahme rühren. Patienten mit Rückenmarksverletzungen beziehungsweise Querschnittslähmungen weisen ein deutlich erhöhtes viszerales Fettvolumen auf, einhergehend mit erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. der Dyslipidämie [35, 46, 84]. Edwards et al. [35] fanden bei Patienten mit Rückemarksverletzung 58% mehr VFT und einen um 48% höheren VFT/SFT Quotient als bei gesunden Personen, während das SFT keinen signifikanten Unterschied aufwies. Gorgey et al. [46] fanden eine positive Korrelation zwischen dem VFT/SFT Quotient und der Zeit seit Rückenmarksverletzung und bewiesen in einer weiteren Studie, dass diese Änderung der Fettverteilung mit einer ungünstigen Stoffwechsellage assoziiert ist, die sich durch Glukoseunverträglichkeit, Insulinresistenz und Dyslipidämie manifestiert [45]. Bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen kann die Kombination einer erhöhten fetthaltigen Nahrungskonsumation [47, 101] und einem verminderten Energieverbrauch [16, 66, 67] die Änderung der Fettmasse und Fettverteilung wahrscheinlich erklären. Dies ist bei ALS jedoch nicht der Fall, da diese Patienten einen erhöhten Energieverbrauch aufweisen. Die Nahrungsaufnahme und Essgewohnheiten der ALS-Patienten wurden bislang kaum beschrieben. Allerdings wurden Änderungen der Essgewohnheit bei einigen ALS-Patienten [43] und bei Frontotemporaler Demenz (FTD) [93, 94], einer Krankheit die auch auf Basis neuer genetischer Erkenntnisse eng mit ALS in Verbindung steht, beobachtet. Bei der Frontotemporalen Demenz wurde eine posteriore Hypothalamus Atrophie gefunden, die mit den veränderten Essgewohnheiten assoziiert ist [94]. Es bleibt jedoch ungeklärt ob die Nahrungszufuhr bei ALS-Patienten normal ist und ob die hypothalamische Regulation der Nahrungsaufnahme erhalten ist.

Ein zweiter Mechanismus, der ein erhöhtes viszerales Fettvolumen erklären könnte, ist die Degeneration der sympathischen Innervation des Fettgewebes, was die zentral induzierte Mobilisierung von Energiespeichern verhindern würde. VFT ist sensitiver auf Lipolyse (β3-adrenerge Stimulation) als SFT. In der Tat haben einige Studien gezeigt, dass bei ALS-Patienten eine sympathische Dysfunktion vorhanden ist [7, 51]. Ob diese sympathische Funktionsstörung auch in Fettgewebe vorhanden ist, ist jedoch unbekannt.

Drittens könnte auch ein intrinsischer Adipozytendefekt eine Fettverteilungsänderung erklären. Dies scheint bei der Huntington-Krankheit (HD), zumindest am Tiermodell, der Fall zu sein [36, 91, 118]. Des Weiteren korreliert die Leptin-Sekretion (welche mit Fettgewebe korreliert) bei der HD mit den Wiederholungen des Basentriplett CAG [5]. Interessanterweise weisen HD-Patienten, genau wie ALS-Patienten, einen erhöhten Energieverbrauch [4] und Gewichtsverlust auf. Weitere Studien sollten bearbeiten, ob sich Adipozyten von ALS-Patienten intrinsisch abnorm auf Insulin-oder Norepinephrin Impulse verhalten oder ob die defekte Lipidmobilisierung auf eine Dysfunktion der sympathischen Innervation des Fettgewebes zurückzuführen ist.

Man kann spekulieren, dass veränderte Adipozyten oder vermindertes subkutanes Fettgewebe zu einer geringeren Adiponektinsekretion führt. Dies hat eine verminderte Nahrungsaufnahme und somit Gewichtverlust zur Folge.

Des Weiteren könnte ebenfalls ein zentraler Hypothalamus Defekt oder defekte Regelkreismechanismen zu sekundärem SFT-Verlust beziehungsweise einer Fettumverteilung führen.

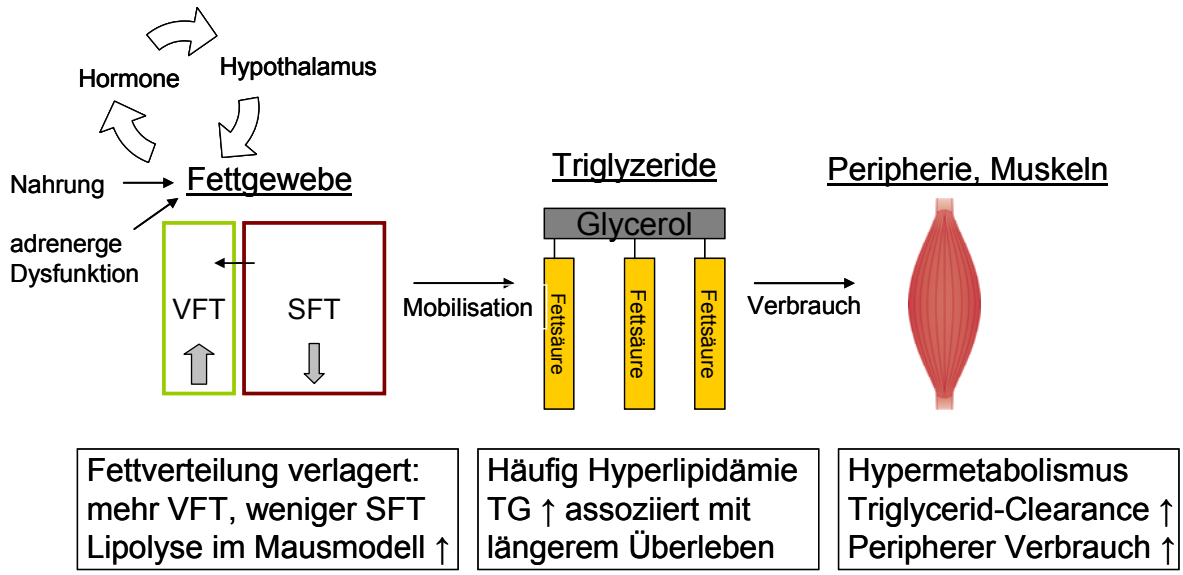


Abbildung 22: Fettstoffwechsel bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

ALS-Patienten verlieren Gewicht und weisen ein erhötes viszerales Fettvolumen (VFT) sowie ein leicht vermindertes subkutanes Fettvolumen (SFT) auf (Ergebnisse dieser Arbeit). Am Mausmodell wurde bereits eine erhöhte Lipolyserate (Mobilisation) und eine erhöhte periphere Turnover-Rate (Verbrauch) gefunden [33]. Eine Hyperlipidämie (TG= Triglyzeride) wurde als prognostisch günstiger Faktor beschrieben [31]. Der peripher erhöhte Verbrauch von TG-haltigen Lipoproteinen kann durch einen Hypermetabolismus der Skelettmuskeln erklärt werden [37]. Die veränderte Fettgewebesdistribution kann potentiell durch eine veränderte Nahrungsaufnahme, eine Dysfunktion der adrenegen Stimulation des Fettgewebes oder durch einen defekten hypothalamischen Regelkreis erklärt werden.

4.3 Fettvolumina und deren Distribution in Abhängigkeit des funktionellen Status bei ALS

Die vorliegende Studie zeigt, dass für die Fettdepots eine differentielle Korrelation mit den klinischen Parametern der ALS-Patienten besteht. Während die viszerale Fettmenge nicht mit dem funktionellen Status korreliert, zeigte subkutanes Fettgewebe eine stark positive Korrelation mit dem funktionellen Status. Neuere Studien berichteten, dass der BMI ein unabhängiger Prädiktor des Überlebens ist [73, 89]. Eine Dyslipidämie, welche ebenfalls mit einem längeren Überleben assoziiert ist [31], ist wiederum ein Surrogatmarker für einen erhöhten BMI. Interessanterweise weisen adipöse ALS-Patienten eine paradox verminderte Überlebensrate auf [89]. Adipositas ist stark assoziiert mit erhöhtem viszeralem Fett und anhand dieser Ergebnisse könnte man spekulieren, dass eine Vermehrung des viszeralen Fettdepots bei Adipositas auf Kosten des subkutanen Fettgewebes geht und möglicherweise schädliche Konsequenzen auf den funktionellen Status und das Überleben der ALS-Patienten hat. Diese Hypothese

wird gestützt durch den in dieser Studie festgestellten Trend zu längerem Überleben bei männlichen Patienten mit höherem subkutanen und Gesamtfettvolumen. Das viszerale Fettvolumen korreliert dahingegen nicht mit dem ALSFRS-R und ist folglich unabhängig vom funktionellen Status. Vermutlich verlieren ALS-Patienten somit bei Krankheitsprogression subkutanes und kein viszerales Fett. (Longitudinale Studien können dies in Zukunft zeigen). Daraus kann man schlussfolgern, dass der wesentliche Faktor des Gewichtverlustes bei der ALS nicht die Nahrungsaufnahme ist, da gesunde Personen bei Gewichtsverlust vorwiegend viszerales Fettgewebe bzw. sowohl VFT als auch SFT verlieren. Es bestehen bei ALS-Patienten dieser Studie keine Fettvolumenunterschiede von Patienten mit und ohne Dysphagie. Dies spricht ebenfalls gegen eine Fettumverteilung aufgrund einer veränderterten Nahrungsaufnahme.

4.4 Analyse der Überlebenszeiten

Subkutanes Fettvolumen korreliert zwar mit dem funktionellen Status (ALSFRS-R) der Patienten, jedoch nicht mit der Progressionsrate (Steigungs). Es können anhand der Korrelationen von Steigung und Fettvolumina somit keine Rückschlüsse auf eine Prognose oder das Überleben anhand der Fettverteilung gezogen werden.
Die Log-Rank Analyse ergab, dass Überleben tendentiell - bei Männern, jedoch nicht bei Frauen - durch subkutanes und Gesamtfettvolumen prognostiziert werden kann. Beim Abschluss unserer Datenerhebung, 18 Monate nach der Vervollständigung der MRTs, waren 57% der ALS-Patienten verstorben. Folglich fehlt die Information der Überlebenszeiten für circa die Hälfte der Patienten. Trotz der hohen Rate an zensierten Daten wurden bestärkende Trends zu verlängertem Überleben bei Männern mit höherem subkutanen und Gesamtfettvolumen beobachtet. Warum bei ALS-Patientinnen, die mehr subkutanes und Gesamtfettvolumen aufweisen als Männer, dieser Trend ausbleibt, ist noch unklar. Künftige Arbeiten mit einer höheren Patientenzahl und einer längeren Begleitungsdauer der Patienten (follow-up) sollen durchgeführt werden, um diese erste Studie zu bestätigen.

4.5 Einfluss von Adiponektin, Leptin und Ghrelin auf die Fettverteilung

Schon lange ist man von der Überzeugung abgekommen, Fettgewebe diene ausschließlich der Energiereserve bei Fastenzeiten. Fettgewebe wird heutzutage

vielmehr als endokrines Organ gesehen, welches bioaktive Substanzen sezerniert und eine wichtige Rolle in metabolischen Regelkreisen spielt [74, 120]. Umso wichtiger ist die genauere Betrachtung der bioaktiven Substanzen bei einer Fettvolumenveränderung im Rahmen des Krankheitsbildes ALS.

Adiponektin besitzt anti-diabetische, anti-atherogene und anti-inflammatorische Effekte und Adiponektin-Werte korrelieren negativ mit viszeraler Adipositas [74]. Wahrscheinlich sezerniert viszerales Fettgewebe hemmende Fakoren für die Adiponektin Synthese [76]. Zentral steigen Adiponektin-Werte und deren Rezeptorexpression beim Fasten, was vermutlich anschließend durch eine Hochregulation der AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) zur Steigerung der Nahrungsaufnahme führt [126]. Klempel und Varady [57] zeigen jedoch, dass in der Mehrzahl der Studien lediglich ein Gewichtsverlust von >10% einen nutzbringenden Effekt auf die Adiponektin-Werte bewirkt. Da bei Patienten dieser Studie das Gewicht nicht im Verlauf erhoben wurde und Patienten hauptsächlich zu Beginn des Krankheitsverlaufes (mittlerer ALSFRS-R: 36,3) rekrutiert wurden, kann geschätzt werden, dass ein Gewichtsverlust von <10% vorliegt. Dies ist ein Erklärungsansatz für die vergleichbaren Adiponektin-Werte von Patienten- (Mittelwert:10057,1 ng/ml) und Kontrollgruppe (Mittelwert: 9689,8 ng/ml) trotz unterschiedlichem Fettverteilungsmuster, schließt aber Veränderungen der Adipozytokin-Werte im weiteren Krankheitsverlauf nicht aus. Klempel und Varady schlussfolgern, dass im Gegensatz zu Adiponektin milder Gewichtsverlust günstige Auswirkung auf Leptin erzeugt. Leptin, welches hauptsächlich von SFT stammt, stimuliert im Hypothalamus Sattheit-vermittelnde Prooptiomelanocortin-produzierende (POMC) Neurone und führt zu verminderter Nahrungsaufnahme. Unsere Patientengruppe weist in der Tat niedrigere Leptin-Werte (Mittelwert:10381,6 pg/ml) als die Kontrollgruppe (Mittelwert:17425,7 pg/ml) auf. Dies entspricht den Studienvergleichen von Klempel und Varady mit einem Leptin-senkenden Effekt von 20-46% bei Gewichtsverlust von 5-10%. Der Whiteman-U-Test (p=0,15) zeigt jedoch keine signifikanten Leptin-Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse deuten auf physiologische Änderungen von Adiponektin und Leptin bei vermutlich geringem Gewichtsverlust des Patientenkollektivs hin. Dieses Resultat ist übereinstimmend mit der Studie von Pradat et al. [95], welche ebenfalls Adipozytokin-Werte im Normbereich beschreibt.

Ghrelin wird hauptsächlich im Magen und ebenfalls im Hypothalamus synthetisiert und reguliert parakrine Effekte im Magen, die hypophysäre Growth Hormon (GH)-

Sekretion sowie hypothalamische Zentren und infolgedessen die Energiebalance. Tschöp et al. [116] zeigten, dass fastende Ratten erhöhte Ghrelin-Werte aufweisen und mit intrazerebral appliziertem Ghrelin eine dosis-abhängige Nahrungs- und Gewichtszunahme erfolgt. Ghrelin ist somit ebenfalls ein Peptid, das durch den hypothalamischen Regelkreis das Essverhalten beeinflussen kann. ALS-Patienten weisen zwar einen höheren Ghrelin-Mittelwert (Mittelwert: 1902,6 pg/ml) als Kontrollpersonen (Mittelwert: 1173,9 pg/ml) auf, was prinzipiell auf einen höheren Energiemangel bei ALS Patienten hinweist, der Whiteman-U-Test ist jedoch nicht signifikant.

Schlussendlich bleibt noch unklar, ob Adipozyten bei ALS primär bzw. intrinisch verändert sind. Eine histopathologische Forschung an Adipozyten von ALS-Patienten könnte Änderungen der Adipozytengröße und Differenzierung aufweisen und Aufschluss über Änderungen der Insulinresistenz sowie Regelkreisläufe der Nahrungsaufnahme bei ALS geben.

4.6 Ernährungswissenschaftliche Bewertung ("nutritional assessment")

Untersuchungen des Ernährungszustandes haben das Ziel, die Wahrscheinlichkeit eines besseren oder schlechteren Ausgangs einer Krankheit bedingt durch Ernährungsfaktoren vorherzusagen. Eine Unternährung kann zu einer verminderten physischen Aktivität führen und somit die Lebensqualität deutlich einschränken [73]. Die Ernährungsbehandlung zielt darauf ab, die physische und mentale Verschlechterung zu verhindern, Komplikationen zu vermeiden und die Nutzung verschiedener Ressourcen (z.B. Krankenhausaufenthalt) zu reduzieren [58]. Es gibt verschiedene Methoden, den Ernährungsstatus festzustellen. Die MRT-Untersuchung bietet im Gegensatz zu BMI, Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und Anamnesebögen eine zwar vergleichsweise teure, aber differentielle Darstellung der Gewebe (Muskel- und Fettgwebe) und kann zur Diagnose von Unterernährung und bei der Entscheidung einer PEG-Anlage herangezogen werden. Es stellt sich generell die Frage, wie man ein optimales Körpergewicht und dessen Zusammensetzung unterstützen kann. Eine Studie am Mausmodell zeigte eine Verlängerung der Überlebenszeit um 20% als auch eine Verbesserung der Motoneuronfunktion durch hochkalorische Nahrung [33]. Da Gewichtsverlust, Dysphagie und eine motorisch erschwerte bzw. verlangsamte

Nahrungsaufnahme häufige Phänomene bei ALS sind, wird eine Ernährungsmodifikation (Essens- und Flüssigkeitskonsistenz), eine PEG-Anlage und eine ergänzende Kalorienzufuhr empfohlen [73, 92]. Fettreiche Nahrung erzeugte im Tiermodell ein längeres Überleben und verhinderte den Verlust von Motoneuronen [37]. Die veränderte Lipidstoffwechsellage mit erhöhtem peripherem Verbrauch erklärt wahrscheinlich den positiven Effekt der lipidhaltigen Diät. Es gibt darüber hinaus Untersuchungen die eine Korrelation von niedrigen Serum-Lipidwerten und respiratorischer Beeinträchtigung aufweisen [18]. Die PEG-Anlage wird empfohlen, bevor die Vitalkapazität unter 50% des vorhergesehenen Wertes fällt, um Dyspnoe bei der Anlage zu vermeiden [73]. Eine progressive Gewichtszunahme sowie eine bessere Lebensqualitiät wurden nach PEG-Anlage beschrieben [77]. Da eine hohe Fettmasse und milde Adipositas (BMI 30-35 kg/m^2) günstige Auswirkungen auf das Überleben bei ALS haben, soll eine PEG-Anlage erfolgen bevor Patienten 10% des Körpergewichtes verloren haben [73, 77, 89]. Desport et al. empfehlen eine PEG-Anlage bereits bevor die Vitalkapazität unter 70% und der BMI unter 18, 5 kg/m^2 fällt [24]. Eine Erhebung des Gewichtes bei Diagnosezeitpunkt und des Gewichtverlustes im Verlauf haben eine hohe Priorität. BIA Messungen von Fettmasse und fettfreier Masse sowie eine systematische Ernährungs-Neueinstellung ab einem Gewichtsverlustes von 5% werden empfohlen [73].

Da bereits gezeigt wurde, dass ein hohes Fettvolumen günstige Auswirkungen auf das Überleben bei ALS hat [73], stellt sich die Frage, ob eine Ernährungsumstellung und hochkalorische oder lipidreiche Nahrung bei ALS-Patienten (nicht nur am Tiermodell) einen adäquaten Therapieerfolg bringen. Longitudinale Studien, die das Überleben durch Ernährungsumstellung verlängern, liegen jedoch nicht vor. Des Weiteren stellt sich die Frage ob eine medikamentöse Therapie zur Erhöhung des Fettvolumens die Mortalität senken kann. Möglicherweise erzielen Thiazolidindione, TNF-Blocker oder Adiponektin-Mimetika positive Effekte auf die metabolische Dysbalance und das Überleben bei ALS.

Gegenargumente für die Gewichtszunahme sind die vorteilhaften Effekte der Gewichtreduktion bei Gesunden: eine reduzierte Lipolyse mit geringerer FFA-Freisetzung und einer höheren Katecholamin Sensitivität [59].

Es kann noch nicht beurteilt werden, ob das in dieser Studie gezeigte signifikant erhöhte viszerale Fettvolumen eine Hyperlipidämie bewirkt und somit prognostisch günstig ist. Dies ist wegen der Eigenschaften des viszeralen Fettgewebes (direkter Fluss freier Fettsäuren in die Leber, stärker lipolytisch als SFT) durchaus wahrscheinlich. Andererseits könnte die SFT-Verringerung bei abnehmendem funktionellem Status zu einem verminderten Fettvolumen, folglich zu einer Lipidsenkung führen und somit prognostsch ungünstig sein. Die SFT-Abnahme führt außerdem zu Gewichtsverlust, was ein bewiesener negativer prognostischer Faktor bei ALS ist [25, 50]. Ob der BMI [89], das Gewicht, die Blutfettwerte [31] oder eines der Fettvolumina [73] prognostisch entscheidend ist, kann noch nicht festgehlaten werden. Bei einer angenommenen Entkopplung von Fettspeicher, Mobilisierung und Stoffwechsellage bei ALS müssen die verschiedenen Faktoren nicht unbedingt zusammenhängen.

Möglicherweise könnte mit einer selektiven SFT-Erhöhung ein Therapieerfolg durch Gewichtszunahme und Hyperlipidämie erzielt werden und gleichzeitig eine VFT-Erhöhung mit anschliessenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen vermieden werden.
Shadid et al. [104] verglichen den Effekt des oralen Antidiabetikums Pioglitazon, einem PPARγ-Agonist, mit Diät in Kombination mit Bewegung. Diät und Bewegung resultierten in Gewichtsverlust, einem geringeren Taille-Hüft-Quotienten und einer verbesserten Insulinsensitivität durch eine Reduktion des VFT und des Gesamtkörpervolumens. Im Gegensatz hierzu kam es bei Pioglitazon zu einer Gewichtszunahme, jedoch ebenfalls zu einem niedrigeren Taille-Hüft-Quotienten und die Einnahme führte zu einer verbesserten Insulinsensitivität durch eine selektive Erhöhung von subkutanem Fettvolumen ohne Änderung des viszeralen Fettanteils. Pioglitazon förderte die Fettakkumulierung hauptsächlich in peripheren Fettdepots der unteren Körperhälfte und resultierte somit in einer Fettumverteilung [82]. Diese vorteilhafte Fettumverteilung zusammen mit einem Verlust von intrahepatischem und intramuskulärem Fett sind Erklärungsmodelle für die verbesserte Insulinsensitivität unter Pioglitazongabe. Am Mausmodell wurde ein günstiger Effekt von Pioglitazon auf ALS gesehen [105].
Eine Studie von Dupuis et al. [32] untersuchte doppelblind die pleiotropen Effekte von Pioglitazon bei 219 ALS-Patienten. Die vielfach dokumentierte Nebenwirkung der Gewichtszunahme (3-5kg), vermutlich durch hypothalamische PPARγ Aktivierung und antiinflammatorische Effekte, sollten bei ALS-Patienten das Überleben verlängern.

Pioglitazon modifizierte wie erwartet die Fettverteilung, erhöhte Adiponektin-Werte und verminderte die Glykämie sowie zirkulierende Leberenzyme. Jedoch erfolgte keine Gewichtszunahme durch Pioglitazon, was darauf hindeutet, dass der hypothalamische Effekt des Medikaments beeinträchtigt ist. Diese Ergebnisse sind assoziiert mit beobachteten TDP-43-positiven Läsionen im Hypothalamus bei 4 Autopsien der ALS-Patienten. Das subkutane, viszerale und Gesamtfettvolumen wurde mit dem hausinternen MR-basierten ATLAS-Algorithmus ermittelt. Das Gesamtfettvolumen war unter Placebo (n=5) und unter Pioglitazon (n=6) nicht unterschiedlich im Vergleich zu gesunden Kontrollen (n=62). Placebo-behandelte ALS-Patienten zeigten ein erhöhtes VFT und einen erhöhten VFT/SFT Quotient. Dies war bei Pioglitazon nicht der Fall. Folglich erfolgte eine Fettumverteilung wie erwartet. Die Studie wurde jedoch abgebrochen, da die Pioglitazongruppe eine erhöhte Todesrate aufwies. Der fehlende Effekt der Gewichtszunahme durch Pioglitazon lässt vermuten, dass die Neurodegeneration bei ALS den Hypothalamus miteinschließt. Weitere Ernährungsmethoden und pharmakologische Strategien und deren Effekte müssen untersucht werden..

4.7 Fettverteilungsunterschiede bei Frauen und Männern

Bei einer geschlechtergetrennten Betrachtung zeigten sich statistisch keine signifikanten Unterschiede der Fettvolumina zwischen ALS-Patienten und Kontrollen. Jedoch besitzen sowohl weibliche als auch männliche ALS-Patienten weniger T_{norm} und S_{norm}, andererseits jedoch mehr V_{norm}, als die Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sind analog zum Gesamtgruppenvergleich. Sowohl bei ALS Patienten als auch bei der Kontrollgruppe weisen Frauen ein höheres Gesamtfettvolumen und subkutanes Fettvolumen auf. Männer besitzen jeweils mehr viszerales Fett. Dies ist konsistent mit Daten aus der Allgemeinbevölkerung [42]. Signifikant ist der Geschlechterunterschied bei der gemeinsamen Betrachtung des subkutanen und viszeralen Fettvolumens im Quotient V_{norm}/S_{norm} ($p<0{,}0001$). Dass gesunde Frauen bei der Konsistenzanalyse keine Korrelation zwischen T_{norm} und BMI sowie T_{norm} und BIA Körperfett (kg) aufweisen, ist wahrscheinlich auf die kleine weibliche Subgruppe zurückzuführen. Bei der geschlechtergetrennten Korrelation von ALSFRS-R und Gesamt-, subkutanem, und viszeralem Fettgewebe sind die Subgruppen sehr klein und liefern keine signifikante Korrelation, zeigen jedoch dieselben Tendenzen wie die Korrelationen der ungetrennten

Gruppenanalyse. Es bestehen sowohl bei Männern als auch bei Frauen keine Unterschiede der Fettvolumina bei Patienten mit oder ohne Dysphagie.

4.8 Erkenntnisse der multivariaten Regressionsanalyse

Die multivariate Regressionsanalyse ermittelt das Bestimmtheitsmaß, welches den Anteil der Varianz der Zielvariablen angibt, der durch alle erklärenden Variablen gemeinsam erklärt wird. 18% des Gesamtfettvolumens, 32% des subkutanen Fettvolumens und 20% des viszeralen Fettvolumens lassen sich durch die verschiedenen Variablen (ALSFRS-R, Geschlecht, Alter, spinaler bzw. bulbärer Krankheitsbeginn) erklären (**Tabelle 8**). Ein großer Anteil der Variabilität der Fettverteilung von ALS-Patienten wird somit durch andere, zum Teil nicht bekannte oder erhobene Faktoren erklärt. Die Interpretation der Analyse ist somit nicht beweisend, sondern gibt Hinweise auf mögliche Zusammenhänge.

Die Regressionsanalyse mit den Zielgrößen S_{norm} und T_{norm} zeigt Hinweise, dass ALSFRS-R und das Geschlecht die Fettvolumina signifikant beeinflussen, aber nicht das Alter des Patienten bzw. der Krankheitsbeginn.

Die Regressionsanalyse mit der Zielgröße V_{norm} zeigt keinen relevanten Einfluss von ALSFRS-R auf das Fettvolumen. Ebenfalls anders als zuvor hat der Regressionskoeffizient für das Geschlecht ein negatives Vorzeichen. Frauen haben im Vergleich zu Männern mit gleichem ALSFRS-R, Alter und Krankheitsbeginn ein niedrigeres viszerales Fettvolumen (jedoch ein höheres subkutanes und Gesamtfettvolumen). Hiermit zeigt sich die geschlechtlich unterschiedliche Fettverteilung bei ALS Patienten konsistent mit Daten aus der Gesamtbevölkerung.

4.9 Limitierungen der Interpretation

Ergebnisse der Studie resultieren aus MRT-Messungen, bei denen Patienten längere Zeit auf dem Rücken liegen müssen. Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit respiratorischen Symptomen konnten deshalb nicht untersucht werden. Hierbei wurden folglich Patienten mit bulbärem Krankheitsbeginn häufiger aus der Studie ausgeschlossen. Auf Grund einer schnellen Krankheitsprogession und logistischen Gründen (Patienten leben teilweise weit entfernt und die Anreise inklusive weiterer MRT-Untersuchung stellt eine große Anstrengung dar) wurde die Querschnittsstudie als Studiendesign gewählt. Ob die Ergebnisse der Studie primärer oder sekundärer Natur

sind bleibt somit offen. Longitudinale MRT-Studien sollten eruieren, ob die Fettmasse mit der Entwicklung des funktionellen Status und dem Überleben korreliert.
BIA-Messungen und Blutentnahmen waren aus terminlichen und logistischen Gründen nicht bei allen Patienten möglich. Die Daten sind somit unvollständig. Der ALSFRS-R-Score ist ein gutes Instrument zur Bestimmung der Funktionalität und des Schweregrades der Krankheit, jedoch unterliegen die Untersuchungen einer Subjektivität des jeweiligen Untersuchers. Die Erhebung des Scores wurde von verschiedenen erfahrenen Neurologen in der neurologischen Ambulanz durchgeführt.
Um die lineare Regression des ALSFRS-R (Steigung) zu errechnen, wurden die Zeitdifferenzen zwischen den erhobenen Scores ermittelt. Ein Steigungsmaß der Trendlinie wurde errechnet, jedoch variierten die Zeiträume zwischen den erhobenen Scores aufgrund unterschiedlicher Planung von Ambulanzterminen. Die Anzahl der erhobenen Scores variiert ebenfalls. Folglich sind die Datensätze der Steigung (linearen Regression) uneinheitlich.
Die Ergebnisse müssen des Weiteren bezogen auf die Stichprobengröße interpretiert werden. Die Patientenzahl ist insgesamt zwar hoch für eine Studie dieses Designs, in den geschlechtergetrennten Subgruppen (v.a. in der weiblichen Subgruppe) jedoch teilweise niedrig.

4.10 Ausblick

Ob die Beobachtungen dieser Studie primär oder sekundäre Folge des Krankheitsprozesses sind, kann Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Diese MRT-Studie zeigt insgesamt, dass die Topographie und potentiell auch die Funktion von Fettgewebe bei ALS ebenfalls betroffen sind.
Es erscheint möglich, dass molekulare Analysen von Fettbiopsien Aufschluss über histopathologische Unterschiede von Adipozyten bei ALS geben. Bislang wurden am Mausmodell nur viszerale Biopsien durchgeführt [33]. Longitudinale Studien können Änderungen der Fettgewebsvolumina und Fettgewebsdistribution bei Krankheitsprogression eruieren. Des Weiteren sollten Untersuchungen den Verlauf der Fettvolumenänderung bei ALS-Patienten im Zusammenhang mit Gewichtsverlust, Veränderungen des funktionellen Status und bioaktiven Markern folgen, um die

pathophysiologischen Mechanismen besser zu verstehen und möglicherweise Ansatzpunkte für modifizierte Mahmen zu identifizieren.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie zur Fettquantifizierung und Erfassung des Fettverteilungsmusters bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) wurden an 62 Patienten und 65 Kontrollpersonen T1-gewichtete Magnetresonanztomographieaufnahmen (Knie bis Diaphragma) durchgeführt. Die 3D-Datensätze wurden mit dem neu entwickelten Softwareprogramm ATLAS (Automatic Tissue Labelling Software) analysiert. Mit verschiedenen konsekutiven Bildbearbeitungsschritten wurden die Volumina des subkutanen und viszeralen Fettgewebes reproduzierbar und mit möglichst geringen bedienerabhängigen Interventionen berechnet. Untergruppen erhielten eine Bioimpedanzanalse zur Messung der Körperzusammensetzungen und es wurden Adipozytokinbestimmungen durchgeführt. Die wichtigsten Erkenntnisse der Studie sind:

1. Bei Einbezug der Daten aus der klinischen Untersuchung und Bioimpedanzanalyse, wies die Patientengruppe einen signifikant niedrigeren Body Mass Index (Mittelwert: 23,1 kg/m^2) als die Kontrollgruppe (Mittelwert: 25,8 kg/m^2) auf. Das mittels Bioimpedanzanalyse erfasste Körperfett ist bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht aber nicht signifikant geringer.
2. Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose weisen ein signifikant höheres viszerales Fettvolumen ($p<0,01$) und einen höheren Quotienten von viszeralem/subkutanem Fettvolumen ($p<0,01$) als die gesunde Kontrollpersonen auf.
3. Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose weisen tendenziell weniger Gesamtfettvolumen ($p=0,42$) und subkutanes Fettvolumen ($p=0,09$) auf als die gesunde Kontrollgruppe. Viszerales, subkutanes und Gesamtfettvolumen zeigen keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Dysphagie.
4. Viszerales Fettvolumen zeigt sich bei Patienten mit unterschiedlichem ALSFRS-R (Skala zur Erfassung des Krankheitsstatus) konstant. Das subkutane Fettvolumen korreliert hingegen signifikant mit dem funktionellen Status und nimmt somit bei Krankheitsprogression ab. Dasselbe gilt für das

Gesamtfettvolumen: Je schlechter der funktionelle Krankheitsstatus, desto weniger Gesamtfettvolumen besitzen die Patienten, wobei hier naturgemäß eine wechselseitige Beziehung besteht.

5. Adiponektin korreliert bei ALS-Patienten und Kontrollgruppe invers mit dem viszeralen Fettvolumen und Leptin korreliert positiv mit dem subkutanen und Gesamtfettvolumen.
6. Männliche ALS-Patienten mit höherem subkutanen und Gesamtfettvolumen zeigten bestärkende Trends zu verlängertem Überleben.

Die Studie zeigt, dass sich die Topographie der Fettkompartimente bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose von Kontrollen unterscheidet und dass eine Dysphagie nicht der Hauptfaktor für die Änderungen der Körperzusammensetzung ist. Patienten mit einem schlechteren funktionellen Status weisen niedrigere subkutane Fettvolumina auf. Sie weisen jedoch verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe unabhängig vom funktionellen Status erhöhte viszerale Fettvolumina auf. Diese Ergebnisse können bei der Erklärung der erhöhten Blutfettwerte und der erhöhten Prävalenz von Diabetes mellitus bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose einen wichtigen Beitrag leisten. Die Studie zeigt ebenfalls, dass das Überleben von ALS-Patienten tendentiell durch subkutanes und Gesamtfettvolumen geschlechtsspezifisch vorhergesagt werden kann. Ob die Beobachtungen dieser Studie primär auf den Pathomechanismus von ALS zurückzuführen sind oder eine sekundäre Folge des Krankheitsprozesses zeigen, ist Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abate N, Burns D, Peshock RM, Garg A, Grundy SM. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. J Lipid Res 35: 1490-1496 (1994)
2. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered Lipid Metabolism in Brain Injury and Disorders. Subcell Biochem 48: 241-268 (2008)
3. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, De Marchi M, Bosello O. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. Int J Obes 15: 847-852 (1991)
4. Aziz NA, Pijl H, Frolich M, Snel M, Streefland TC, Roelfsema F, Roos RA. Systemic energy homeostasis in Huntington's disease patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81: 1233-1237 (2010)
5. Aziz NA, Pijl H, Frolich M, van der Graaf AW, Roelfsema F, Roos RA. Leptin secretion rate increases with higher CAG repeat number in Huntington's disease patients. Clin Endocrinol (Oxf) 73: 206-211 (2010)
6. Bajoghli M, Bajoghli F, Tayari N, Rouzbahani R. Children, CT Scan and Radiation. Int J Prev Med 1: 220-222 (2010)
7. Baltadzhieva R, Gurevich T, Korczyn AD. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol 18: 487-493 (2005)
8. Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. Diabetes 48: 94-98 (1999)
9. Beeharry N, Lowe JE, Hernandez AR, Chambers JA, Fucassi F, Cragg PJ, Green MH, Green IC. Linoleic acid and antioxidants protect against DNA damage and apoptosis induced by palmitic acid. Mutat Res 530: 27-33 (2003)
10. Belsh JM. ALS diagnostic criteria, El Escorial, and Philip II of Spain: a historical perspective. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 55-62 (1999)
11. Bonekamp S, Ghosh P, Crawford S, Solga SF, Horska A, Brancati FL, Diehl AM, Smith S, Clark JM. Quantitative comparison and evaluation of software packages for assessment of abdominal adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging. Int J Obes (Lond) 32: 100-111 (2008)
12. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, Couratier P. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. J Neurol 256: 1236-1242 (2009)
13. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, Peters DM, Barbeau P, De Simone M, Pietrobelli A. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. Int J Obes (Lond) 30: 23-30 (2006)
14. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 293-299 (2000)
15. Browning LM, Mugridge O, Dixon AK, Aitken SW, Prentice AM, Jebb SA. Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. Obes Facts 4: 9-15 (2011)
16. Buchholz AC, Pencharz PB. Energy expenditure in chronic spinal cord injury. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 7: 635-639 (2004)
17. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments

of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci 169: 13-21 (1999)
18. Chio A, Calvo A, Ilardi A, Cavallo E, Moglia C, Mutani R, Palmo A, Galletti R, Marinou K, Papetti L, Mora G. Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. Neurology 73: 1681-1685 (2009)
19. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler 10: 310-323 (2009)
20. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical Diagnostic Radiation Exposures and Risk of Gliomas. Radiat Res: 790-796 (2011)
21. Dengler R, Ludoloph A, Zierz S. Amyotrophe Lateralsklerose. 2. ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme p. 1-64 (2000).
22. Desport JC, Preux PM, Bouteloup-Demange C, Clavelou P, Beaufrere B, Bonnet C, Couratier PP. Validation of bioelectrical impedance analysis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Clin Nutr 77: 1179-1185 (2003)
23. Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrere B, Couratier P. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Clin Nutr 74: 328-334 (2001)
24. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 91-96 (2000)
25. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology 53: 1059-1063 (1999)
26. Desport JC, Torny F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. Neurodegener Dis 2: 202-207 (2005)
27. Distad BJ, Meekins GD, Liou LL, Weiss MD, Carter GT, Miller RG. Drug therapy in amyotrophic lateral sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am 19: 633-651 (2008)
28. Dörhöfer R-P, Pirlich M. Das B.I.A. Kompendium 3. Ausgabe: Data-Input GmbH, p. 1-28 (2007).
29. Dorst J, Kuhnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol: 613-617 (2011)
30. 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 70: 1004-9 (2008)
31. 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 70: 1004-1009 (2008)
32. Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, Fischer W, Steiner F, Lindauer E, Otto M, Dreyhaupt J, Grehl T, Hermann A, Winkler AS, Bogdahn U, Benecke R, Schrank B, Wessig C, Grosskreutz J, Ludolph AC. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Combination with Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. PLoS One 7: e37885 (2012)
33. Dupuis L, Oudart H, Rene F, Gonzalez de Aguilar JL, Loeffler JP. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 11159-11164 (2004)

34. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 10: 75-82 (2011)
35. Edwards LA, Bugaresti JM, Buchholz AC. Visceral adipose tissue and the ratio of visceral to subcutaneous adipose tissue are greater in adults with than in those without spinal cord injury, despite matching waist circumferences. Am J Clin Nutr 87: 600-607 (2008)
36. Fain JN, Del Mar NA, Meade CA, Reiner A, Goldowitz D. Abnormalities in the functioning of adipocytes from R6/2 mice that are transgenic for the Huntington's disease mutation. Hum Mol Genet 10: 145-152 (2001)
37. Fergani A, Oudart H, Gonzalez De Aguilar JL, Fricker B, Rene F, Hocquette JF, Meininger V, Dupuis L, Loeffler JP. Increased peripheral lipid clearance in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. J Lipid Res 48: 1571-1580 (2007)
38. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB, Sr., O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 116: 39-48 (2007)
39. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? Br J Nutr 83 Suppl 1: 71-77 (2000)
40. Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. Nutr Metab (Lond) 1: 12 (2004)
41. Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. Acta Neurol Scand 80: 114-117 (1989)
42. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. Gend Med 6 Suppl 1: 60-75 (2009)
43. Gibbons ZC, Richardson A, Neary D, Snowden JS. Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 9: 67-74 (2008)
44. Gil J, Preux PM, Alioum A, Ketzoian C, Desport JC, Druet-Cabanac M, Couratier P. Disease progression and survival in ALS: first multi-state model approach. Amyotroph Lateral Scler 8: 224-229 (2007)
45. Gorgey AS, Mather KJ, Gater DR. Central adiposity associations to carbohydrate and lipid metabolism in individuals with complete motor spinal cord injury. Metabolism 60: 843-851 (2010)
46. Gorgey AS, Mather KJ, Poarch HJ, Gater DR. Influence of motor complete spinal cord injury on visceral and subcutaneous adipose tissue measured by multi-axial magnetic resonance imaging. J Spinal Cord Med 34: 99-109 (2011)
47. Groah SL, Nash MS, Ljungberg IH, Libin A, Hamm LF, Ward E, Burns PA, Enfield G. Nutrient intake and body habitus after spinal cord injury: an analysis by sex and level of injury. J Spinal Cord Med 32: 25-33 (2009)
48. Hortobagyi T, Troakes C, Nishimura AL, Vance C, van Swieten JC, Seelaar H, King A, Al-Sarraj S, Rogelj B, Shaw CE. Optineurin inclusions occur in a minority of TDP-43 positive ALS and FTLD-TDP cases and are rarely observed in other neurodegenerative disorders. Acta Neuropathol 121: 519-527 (2011)
49. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obes Rev 11: 11-18 (2010)
50. Jawaid A, Salamone AR, Strutt AM, Murthy SB, Wheaton M, McDowell EJ, Simpson E, Appel SH, York MK, Schulz PE. ALS disease onset may occur later in patients with pre-morbid diabetes mellitus. Eur J Neurol 17: 733-739 (2010)

51. Karlsborg M, Andersen EB, Wiinberg N, Gredal O, Jorgensen L, Mehlsen J. Sympathetic dysfunction of central origin in patients with ALS. Eur J Neurol 10: 229-234 (2003)
52. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. Am J Clin Nutr 63: 130-137 (1996)
53. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H, Shinoda K, Sugino M, Hanafusa T. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. Neurology 66: 265-267 (2006)
54. Kishida K, Nagaretani H, Kondo H, Kobayashi H, Tanaka S, Maeda N, Nagasawa A, Hibuse T, Ohashi K, Kumada M, Nishizawa H, Okamoto Y, Ouchi N, Maeda K, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Disturbed secretion of mutant adiponectin associated with the metabolic syndrome. Biochem Biophys Res Commun 306: 286-292 (2003)
55. Kishida K, Shimomura I, Kondo H, Kuriyama H, Makino Y, Nishizawa H, Maeda N, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kurachi Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and insulin-mediated repression of the aquaporin adipose (AQPap), adipose-specific glycerol channel. J Biol Chem 276: 36251-36260 (2001)
56. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 350: 2549-2557 (2004)
57. Klempel MC, Varady KA. Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. Nutr Rev 69: 145-154 (2011)
58. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 22: 415-421 (2003)
59. Kopelman PG. The effects of weight loss treatments on upper and lower body fat. Int J Obes Relat Metab Disord 21: 619-25 (1997)
60. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. Ageing Res Rev 8: 339-348 (2009)
61. Kullberg J, Ahlstrom H, Johansson L, Frimmel H. Automated and reproducible segmentation of visceral and subcutaneous adipose tissue from abdominal MRI. Int J Obes (Lond) 31: 1806-1817 (2007)
62. Kullberg J, Johansson L, Ahlstrom H, Courivaud F, Koken P, Eggers H, Bornert P. Automated assessment of whole-body adipose tissue depots from continuously moving bed MRI: a feasibility study. J Magn Reson Imaging 30: 185-193 (2009)
63. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Clin Nutr 23: 1226-1243 (2004)
64. Laaksovirta H, Peuralinna T, Schymick JC, Scholz SW, Lai SL, Myllykangas L, Sulkava R, Jansson L, Hernandez DG, Gibbs JR, Nalls MA, Heckerman D, Tienari PJ, Traynor BJ. Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study. Lancet Neurol 9: 978-85 (2010)
65. Lanson NA, Jr., Maltare A, King H, Smith R, Kim JH, Taylor JP, Lloyd TE, Pandey UB. A Drosophila model of FUS-related neurodegeneration reveals genetic interaction between FUS and TDP-43. Hum Mol Genet: 2510-2523 (2011)
66. Liusuwan A, Widman L, Abresch RT, McDonald CM. Altered body composition affects resting energy expenditure and interpretation of body mass index in children with spinal cord injury. J Spinal Cord Med 27 Suppl 1: 24-28 (2004)

67. Liusuwan RA, Widman LM, Abresch RT, Styne DM, McDonald CM. Body composition and resting energy expenditure in patients aged 11 to 21 years with spinal cord dysfunction compared to controls: comparisons and relationships among the groups. J Spinal Cord Med 30 Suppl 1: 105-111 (2007)
68. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, Kuhajda FP. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. Science 288: 2379-2381 (2000)
69. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81: 385-390 (2010)
70. Loser C, Aschl G, Hebuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, Rollins H, Singer P, Skelly RH. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition--percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr 24: 848-861 (2005)
71. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, Bottger IG, Feinendegen L. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. Acta Neurol Scand 85: 81-9 (1992)
72. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. Nat Med 8: 731-737 (2002)
73. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, Preux PM, Couratier P. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82: 628-634 (2011)
74. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. Curr Pharm Des 16: 1896-1901 (2010)
75. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. Atheroscler Suppl 6: 7-14 (2005)
76. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. Int J Obes (Lond) 32 Suppl 7: 83-92 (2008)
77. Mazzini L, Corra T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 242: 695-698 (1995)
78. McMillan KP, Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Independent associations between liver fat, visceral adipose tissue, and metabolic risk factors in men. Appl Physiol Nutr Metab 32: 265-272 (2007)
79. Menzies FM, Ince PG, Shaw PJ. Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Neurochem Int 40: 543-551 (2002)
80. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev: CD001447 (2007)
81. Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. J Neuropathol Exp Neurol 63: 901-910 (2004)
82. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 87: 2784-2791 (2002)

83. Muller HP, Raudies F, Unrath A, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. NMR Biomed 24: 17-24 (2010)
84. Nelson MD, Widman LM, Abresch RT, Stanhope K, Havel PJ, Styne DM, McDonald CM. Metabolic syndrome in adolescents with spinal cord dysfunction. J Spinal Cord Med 30 Suppl 1: 127-139 (2007)
85. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314: 130-133 (2006)
86. Ohman MK, Wright AP, Wickenheiser KJ, Luo W, Eitzman DT. Visceral adipose tissue and atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol 7: 169-179 (2009)
87. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Amyotroph Lateral Scler 8: 300-304 (2007)
88. Orr HT. FTD and ALS: genetic ties that bind. Neuron 72: 189-90 (2011)
89. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills AM. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 44: 20-24 (2011)
90. Pedersen WA, Mattson MP. No benefit of dietary restriction on disease onset and progression in amyotrophic lateral sclerosis Cu/Zn-superoxide dismutase mutant mice. Brain Research 833 117-1120 (1999)
91. Phan J, Hickey MA, Zhang P, Chesselet MF, Reue K. Adipose tissue dysfunction tracks disease progression in two Huntington's disease mouse models. Hum Mol Genet 18: 1006-1016 (2009)
92. Phukan J, Hardiman O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 256: 176-186 (2009)
93. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. Lancet Neurol 10: 162-172 (2011)
94. Piguet O, Petersen A, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, Halliday GM. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. Ann Neurol 69: 312-319 (2011)
95. Pradat PF, Bruneteau G, Gordon PH, Dupuis L, Bonnefont-Rousselot D, Simon D, Salachas F, Corcia P, Frochot V, Lacorte JM, Jardel C, Coussieu C, Le Forestier N, Lacomblez L, Loeffler JP, Meininger V. Impaired glucose tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 11: 166-171 (2009)
96. Ranefall P, Bidar AW, Hockings PD. Automatic segmentation of intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue in 3D whole mouse MRI. J Magn Reson Imaging 30: 554-560 (2009)
97. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Holtta-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wuu J, Chio A, Restagno G,

Borghero G, Sabatelli M, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron 72: 257-68 (2011)

98. Rio A, Ellis C, Shaw C, Willey E, Ampong MA, Wijesekera L, Rittman T, Nigel Leigh P, Sidhu PS, Al-Chalabi A. Nutritional factors associated with survival following enteral tube feeding in patients with motor neurone disease. J Hum Nutr Diet 23: 408-415 (2010)
99. Rossner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, Hinson W, Karstaedt N, Santago P, Sobol WT, Crouse JR. Adipose tissue determinations in cadavers--a comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography. Int J Obes 14: 893-902 (1990)
100. Rother E, Jordan SD, J.C B. Die Bedeutung des Gehirns für die Regulation von Energie-und Glukosestoffwechsel. Dtsch Med Wochenschr 2009 134: 1057-1059 (2009)
101. Sabour H, Javidan AN, Vafa MR, Shidfar F, Nazari M, Saberi H, Rahimi A, Emami Razavi H. Calorie and macronutrients intake in people with spinal cord injuries: an analysis by sex and injury-related variables. Nutrition 28: 143-147 (2012)
102. Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O. Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. Magn Reson Med 29: 158-167 (1993)
103. Serratrice GT, Munsat TL. Pathogenesis and Therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Vol. 68. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven p. 41-45 (1995).
104. Shadid S, Jensen MD. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. Diabetes Care 26: 3148-3152 (2003)
105. Shibata N, Kawaguchi-Niida M, Yamamoto T, Toi S, Hirano A, Kobayashi M. Effects of the PPARgamma activator pioglitazone on p38 MAP kinase and IkappaBalpha in the spinal cord of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology 28: 387-398 (2008)
106. Slowie LA, Paige MS, Antel JP. Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). J Am Diet Assoc 83: 44-47 (1983)
107. Smith RA. Handbook of Amyotrophic Lateral Sclerosis. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker Inc., p. 1-101 (1992).
108. Smith RG, Siklos L, Alexianu ME, Engelhardt JI, Mosier DR, Colom L, Habib Mohamed A, Appel SH. Autoimmunity and ALS. Neurology 47: 40-46 (1996)
109. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, Yudkin JS, Heine RJ, Nijpels G, Seidell JC. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. Am J Clin Nutr 77: 1192-1197 (2003)
110. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. Neurology 50: 66-72 (1998)
111. Sugihara K, Maruyama H, Kamada M, Morino H, Kawakami H. Screening for OPTN mutations in amyotrophic lateral sclerosis in a mainly Caucasian population. Neurobiol Aging: 1923.e9-10. (2011)
112. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. Circulation 107: 1626-1631 (2003)

113. Thornton FJ, Fotheringham T, Alexander M, Hardiman O, McGrath FP, Lee MJ. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy? Radiology 224: 713-717 (2002)
114. Ticozzi N, Tiloca C, Morelli C, Colombrita C, Poletti B, Doretti A, Maderna L, Messina S, Ratti A, Silani V. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. Arch Ital Biol 149: 65-82 (2011)
115. Toepfer M, Folwaczny C, Klauser A, Riepl RL, Muller-Felber W, Pongratz D. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 15-19 (1999)
116. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature 407: 908-913 (2000)
117. Vaisman N, Lusaus M, Nefussy B, Niv E, Comaneshter D, Hallack R, Drory VE. Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? J Neurol Sci 279: 26-29 (2009)
118. van der Burg JM, Bjorkqvist M, Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. Lancet Neurol 8: 765-774 (2009)
119. Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, Smith BN, Hu X, Sreedharan J, Siddique T, Schelhaas HJ, Kusters B, Troost D, Baas F, de Jong V, Shaw CE. Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. Brain 129: 868-76 (2006)
120. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 21: 697-738 (2000)
121. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. Am J Clin Nutr 81: 555-563 (2005)
122. Wang ZJ, Li GM, Nie BM, Lu Y, Yin M. Neuroprotective effect of the stearic acid against oxidative stress via phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Chem Biol Interact 160: 80-87 (2006)
123. Weickert J. Anisotriopic Diffusion in Image Processing. Stuttgart: Teubner, p. 1-3 (1998).
124. Weiss R. Fat distribution and storage: how much, where, and how? Eur J Endocrinol 157 Suppl 1: 39-45 (2007)
125. Wirth R. Stellenwert der bioelektrischen Impedanzanalyse im Ernährungsassesment geriatrischer Patienten. European Journal of Geriatrics 8: 96-99 (2006)
126. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. Int J Obes (Lond) 32 Suppl 7: 13-18 (2008)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Verbindung zwischen Adipositas einer viszeraler Fettanreicherung und dem Metabolischen Syndrom. 15
Abbildung 2: Diffusionsfilterung der Magnetresonanz (MR)-Datensätze 22
Abbildung 3: Korrektur von Inhomogenitäten der Magnetresonanz-Datensätze 23
Abbildung 4: Bestimmung des subkutanen Fettgewebes bei einem Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) 25
Abbildung 5: Bestimmung des Intensitätsschwellenwert zur subkutanenFettbestimmung 26
Abbildung 6: Nachbearbeitung der Magnetresonanz (MR)-Datensätze 27
Abbildung 7: Bestimmung des viszeralen Fettgewebes bei einem Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) 28
Abbildung 8: Visueller Vergleich der Fettverteilung einer Kontrollperson und eines Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) 33
Abbildung 9: Methodenvergleich der Fettquantifizierung 34
Abbildung 10: Zusammenhang der Körperfettanalysen 34
Abbildung 11: Geschlechtsgetrennter Methodenvergleich der Fettanalyse 36
Abbildung 12: Vergleich des BMI von Patienten mit Amyotropher Lateralslerose (ALS) und Kontrollprobanden (CON) 38
Abbildung 13: Vergleich des mittels Bioimpedanzanalyse ermittelten Körperfett von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Kontrollprobanden (CON) 38
Abbildung 14: Vergleich der Fettvolumina in (l/m) aus der Magnetresonanz (MR)-Analyse von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON) 39
Abbildung 15: Korrelation des funktionellen Status der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALSFRS-R-Wert) mit den jeweiligen Fettvolumina in (l/m) 42
Abbildung 16: Geschlechtergetrennte Korrelation des funktionellen Status der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALSFRS-R-Wert) mit den jeweiligen Fettvolumina 43
Abbildung 17: Geschlechterunterschiede der Fettverteilung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und gesunden Kontrollpersonen (CON) 46

Abbildung 18: Inverse Korrelation von viszeralem Fettvolumen (V_{norm}) und Adiponektin bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS, n=14) und gesunden Kontrollen (CON, n=18) 51

Abbildung 19: Leptinsekretion in Abhängigkeit von subkutanem Fettvolumen (S_{norm}) und Gesamtgettvolumen (T_{norm}) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und bei gesunden Kontrollen (CON) 52

Abbildung 20: Vergleich der Fettvolumina von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose mit Dysphagie (D) und ohne Dysphagie (oD) 54

Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenskurven stratifiziert nach Geschlecht und Fettvolumen 58

Abbildung 22: Fettstoffwechsel bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) 63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Eigenschaften von viszeralem und subkutanem Fettgewebe .. 12

Tabelle 2: Eigenschaften der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose und der Kontrollgruppe 19

Tabelle 3: Vergleich der Eigenschaften männlicher Patienten mit Amyotropher Lateralskelrose und Kontrollen 20

Tabelle 4: Vergleich der Eigenschaften weiblicher Patienten mit Amyotropher Lateralskelrose und Kontrollen 20

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des ALSFRS-R (ALS-Functional Rating Scale revised = Skala zur Erhebung des Krankheitsstatus) bei 59 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) 40

Tabelle 6: Geschlechtergetrennter Vergleich der Fettvolumina von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON)..... 45

Tabelle 7: Vergleich der Fettvolumina:“Männer versus Frauen“ bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) getrennt von der Kontrollgruppe (CON) 45

Tabelle 8: Bestimmtheitsmaß (R^2) der multivariaten Regressionsanalyse 47

Tabelle 9: Regressionsanalyse mit der Zielgröße Gesamtfettvolumen (T_{norm}) 48

Tabelle 10: Regressionsanalyse mit der Zielgröße subkutanes Fettvolumen (S_{norm})..... 48

Tabelle 11: Regressionsanalyse mit der Zielgröße viszerales Fettvolum (V_{norm}) 49

Tabelle 12: Ergebnisse der Hormonbestimmungen von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Kontrollprobanden..... 50

Tabelle 13: Vergleich der Hormone von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Kontrollprobanden 50

Tabelle 14: Korrelation der Hormone mit den Fettvolumina bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON)..... 51

Tabelle 15: Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und der Kontrollgruppe (CON) 56

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Prof. Dr. Jan Kassubek für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und für die umfassende und kontinuierliche Betreuung bei der Durchführung, Auswertung und Korrektur meiner Dissertation.

Dr. rer. nat. Hans-Peter Müller möchte ich für sein großes Engagement bei der Betreuung meiner Arbeit insbesondere bei der Auswertung der MRT-Daten, der statistischen Auswertungen der erhobenen Daten sowie für das Korrekturlesen bedanken.

Des Weiteren möchte ich Sonja Fuchs für die Durchführung der MRT-Untersuchungen danken. Die unkomplizierten Terminvereinbarungen und Absprachen waren eine sehr große Hilfe.

Dr. Luc Dupuis möchte ich für die Anregungen beim Interpretieren und Schreiben insbesondere in der Endphase dieser Arbeit danken.

Mein Dank richtet sich auch an Prof. Dr. A. C. Ludolph, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Neurologie in Ulm und zahlreichen wissenschaftlichen Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz, des Labors sowie Pflegekräften des RKU's für ihre Hilfe und Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich bei allen ALS-Patienten und Kontrollprobanden, die sich kernspintomographisch untersuchen ließen und dadurch diese Arbeit möglich gemacht haben.

Auch geht mein Danke an meine Freunde für Ermutigungen, Gespräche, Kritik und Lob, gemeinsame Feste und Reisen. Danke für so viel unersetzbare Zeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die persönliche Unterstützung und Begleitung und meinem Bruder, der mir bei computerbezogenen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Lebenslauf

Eva Lindauer

Dieser Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt und ist nur in den gedruckten Exemplaren der Dissertation enthalten

Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden in folgendem Artikel veröffentlicht:

Lindauer E, Dupuis L, Müller H-P, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. PLoS (Public Library of Science) One (2013)

Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, Fischer W, Steiner F, **Lindauer E**, Otto M, Dreyhaupt J, Grehl T, Hermann A, Winkler AS, Bogdahn U, Benecke R, Schrank B, Wessig C, Grosskreutz J, Ludolph AC. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Combination with Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. PLoS (Public Library of Science) One (2012)