Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Albert C. Ludolph

Kognitive Funktionen und ihr Einfluss auf Entscheidungen zu lebensverlängernden und lebensverkürzenden Maßnahmen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

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

vorgelegt von

Carolin Heizmann

geboren in Aachen

Ulm, 2010

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Albert Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heiner Fangerau

Tag der Promotion: 14.06.2012

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS III

1. EINLEITUNG 1

1.1 KOGNITION 2

1.2 AMYOTROPHE LATERALSKLEROSE 2

1.2.1 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE 3

1.2.2 STRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN DES GEHIRNS BEI DER ALS 4

1.2.3 FUNKTIONELLE KORTIKALE VERÄNDERUNGEN 5

1.2.4 KOGNITIVE VERÄNDERUNGEN BEI DER ALS 6

1.2.5 THERAPIE UND PROGNOSE 9

1.3 ZIELE DER STUDIE 16

2. MATERIAL UND METHODIK 18

2.1 REKRUTIERUNG DER VERSUCHSPERSONEN 18

2.2 STUDIENABLAUF 19

2.3 ALLGEMEINE TESTS 19

2.3.1 ALS- FUNCTIONAL RATING SCALE 19

2.3.2 WORTSCHATZTEST 20

2.4 TESTS ZU EINSTELLUNGEN DER PATIENTEN 21

2.4.1 LIFE-SUSTAINING TREATMENT QUESTIONNAIRE (LSTQ) 21

2.4.2 SCHEDULE OF ATTITUDES TOWARD HASTENED DEATH (SAHD) 21

2.4.3 SCHEDULE FOR THE EVALUATION OF INDIVIDUAL QUALITY OF LIFE (SEIQOL) 22

2.4.4 KURZFORM DER ALLGEMEINEN DEPRESSIONSSKALA (ADS-K) 23

2.5 KOGNITIVE TESTS 24

2.5.1 MINIMENTAL STATUS TEST (MMST) 24

2.5.2 REGENSBURGER WORTFLÜSSIGKEITSTEST (RWT) 25

2.5.3 AACHENER APHASIE TEST (AAT) 25

2.5.4 AUFMERKSAMKEITS-BELASTUNGSTEST (D2) – ADAPTIERTE VERSION 26

2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE 28

3. ERGEBNISSE 30

3.1 STUDIENTEILNEHMER 30

3.2 ENTSCHEIDUNGEN BEZÜGLICH LEBENSVERLÄNGERNDER UND –VERKÜRZENDER MAßNAHMEN 33

3.2.1 LEBENSVERLÄNGERNDE MAßNAHMEN (LSTQ) 33
3.2.2 WUNSCH NACH LEBENSVERKÜRZENDEN MAßNAHMEN (SAHD) 33
3.2.3 ANGST VOR DEM TOD (FRAGE 90/94 DES LSTQ) 33
3.3 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ENTSCHEIDUNGEN BEZÜGLICH LEBENSVERLÄNGERNDER UND –VERKÜRZENDER MAßNAHMEN 34
3.3.1 EINFLUSSFAKTOREN AUF ENTSCHEIDUNGEN ZU LEBENSVERLÄNGERNDEN MAßNAHMEN 34
3.3.2 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN VERSCHIEDENEN FAKTOREN UND DEM WUNSCH NACH LEBENSVERKÜRZENDEN MAßNAHMEN 39
3.3.3 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN VERSCHIEDENEN FAKTOREN UND TODESANGST 40
3.4 KOGNITION BEI ALS-PATIENTEN IM VERGLEICH ZU KONTROLLEN 42
3.4.1 KOGNITIVE TESTUNGEN 42
3.5 PSYCHOSOZIALE ANPASSUNG : LEBENSQUALITÄT UND DEPRESSION 45
3.6 UNTERSCHIEDE ZWISCHEN BULBÄRER UND SPINALER VERLAUFSFORM 48
3.6.1 UNTERSCHIEDE IN DEN ENTSCHEIDUNGEN BEZÜGLICH LEBENSVERLÄNGERNDER MAßNAHMEN 48
3.6.2 UNTERSCHIEDE BEZÜGLICH DEM WUNSCH NACH LEBENSVERKÜRZENDEN MAßNAHMEN (SAHD) 49
3.6.3 UNTERSCHIEDE BEZÜGLICH DER TODESANGST (LSTQ, FRAGE 90/94) DER PATIENTEN 50
3.6.4 UNTERSCHIEDE DER KOGNITION ZWISCHEN BULBÄRER UND SPINALER VERLAUFSFORM 50

4. DISKUSSION 53

4.1 ENTSCHEIDUNGEN BEZÜGLICH LEBENSVERLÄNGERNDER UND –VERKÜRZENDER MAßNAHMEN 53
4.2 KOGNITION UND PSYCHOSOZIALE ANPASSUNG 59
4.3 VERGLEICH DER KOGNITION VON ALS-PATIENTEN MIT KONTROLLEN 62
4.4 UNTERSCHIEDE ZWISCHEN BULBÄRER UND SPINALER VERLAUFSFORM 64
4.5 KRITIK AN DER STUDIE 66
4.6 SCHLUSSFOLGERUNG 67
4.7 ZUKÜNFTIGER AUSBLICK 69

5. ZUSAMMENFASSUNG 71

6. LITERATURVERZEICHNIS 73

7. DANKSAGUNG 83

8. LEBENSLAUF 84

Abkürzungsverzeichnis

AAT	**Aachener Aphasie Test**
ADS-K	**Allgemeine Depressionsskala (Kurzform)**
ALS	**Amyotrophe Lateralsklerose**
ALS-FRS	**ALS functional rating scale**
ANOVA	**Analysis of Variance (Varianzanalyse)**
AP	**ALS-Patienten**
CBF	**Cerebraler Blutfluss**
CES-D	**Center for Epidemiologic Studies Depression Scale**
Cu/Zn-SOD	**Kupfer/Zink Superoxiddismutase**
D2	**Aufmerksamkeits-Belastungstest**
FTD	**Frontotemporale Demenz**
FVC	**Forcierte Vitalkapazität**
K	**Kontrollen**
IV	**Invasive Beatmung**
KA	**Keine Angaben**
LSTQ	**Life Sustaining Treatment Questionnaire**
MMST	**Minimental Status Test**
MW	**Mittelwert**
NIV	**Nicht-invasive Beatmung**
PAS	**Physician assisted suicide**
PEG	**Perkutane endoskopische Gastrostomie**
PB	**Patienten mit bulbärer Verlaufsform der ALS**
PS	**Patienten mit spinaler Verlaufsform der ALS**
RKU	**Rehabilitationskrankenhaus Ulm**
RWT	**Regensburger Wortflüssigkeitstest**
RWT-KW	**Korrekt produzierte Wörter im RWT**
RWT-Ti	**Untertest Tiere des RWT**
RWT-P	**Untertest P-Wörter des RWT**
RWT-SF	**Untertest Sportarten-Früchte des RWT**
SAHD	**Schedule of Attitudes toward hastened death**
SEIQoL	**Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life**
SPSS	**Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Illinois, USA**
WST	**Wortschatztest**

1. Einleitung

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), der häufigsten adulten Motoneuronerkrankung häufen sich seit den 1990ern die Hinweise darauf, dass auch andere Systeme, neben dem motorischen, betroffen sind [Ludolph et al., 1992]. Diverse Studien beschäftigen sich seit dem mit der Frage nach kognitiven Veränderungen bei Patienten mit ALS. Dabei ist es inzwischen unumstritten, dass kognitive Veränderungen bei diesen Patienten auftreten. Allerdings gibt es für die Häufigkeit des Auftretens noch keinen Konsens. In der vorliegenden Arbeit sollen die kognitiven Defizite und deren Auswirkungen auf das Leben mit der Erkrankung näher untersucht werden. Sie beschreibt eventuelle Einflüsse der kognitiven Einschränkungen auf Entscheidungen der Patienten bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen, wie der nicht-invasiven Beatmung (NIV), der perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) und der invasiven Beatmung (IV), sowie mögliche Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionen und dem Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen. Aufgrund der meist schnellen Progredienz der Erkrankung sollten sich Patienten mit der Diagnose ALS früh im Verlauf ihrer Erkrankung mit diesen Maßnahmen beschäftigen und eine Entscheidung dafür oder dagegen treffen. Patienten können ihre Entscheidungen mit Hilfe einer Patientenverfügung festlegen. Von Ärzten und anderen Fachpersonen wird immer wieder diskutiert, ob es eventuell einen Zusammenhang gibt zwischen den frontalen Veränderungen, die bei Patienten mit der Diagnose ALS auftreten, und ihrer oft als sehr positiv empfundenen Einstellung zum Leben, beziehungsweise der oftmals sehr gut bewerteten Lebensqualität. Aufgrund dieser Diskussionen soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob es Zusammenhänge gibt zwischen kognitiven Einschränkungen bei ALS-Patienten und ihren Entscheidungen für oder gegen lebensverlängernde und lebensverkürzende Maßnahmen. Wir wollen untersuchen, ob diese kognitiven Veränderungen möglicherweise dazu führen, dass die Patienten eine positivere Einstellung zum Leben haben als es aufgrund ihrer Diagnose aus der Perspektive eines Gesunden anzunehmen wäre und ob das wiederum dazu führt, dass sie sich häufiger für lebensverlängernde Maßnahmen entscheiden beziehungsweise weniger den Einsatz von lebensverkürzenden Maßnahmen wünschen. Die Ergebnisse sollen unter anderem zu der Diskussion beitragen, inwiefern die Patienten tatsächlich in der Lage sind, ihre Entscheidungen zu lebensverlängernden und lebensverkürzenden Maßnahmen zu treffen.

1.1 Kognition

Der Begriff der Kognition ist ein Sammelbegriff für alle Vorgänge, die mit dem Gewahrwerden und Erkennen zusammenhängen. Dazu gehören die Wahrnehmung, die Erinnerung, Vorstellung und Gedanken, aber auch Vermutung, Planung und Problemlösen [Kaminski & Neisser, 1994]. Es ist ein Ausdruck für jeden Prozess, durch den das Lebewesen Kenntnis von einem Objekt erhält oder sich seiner Umwelt bewusst wird. Oft werden auch die Sprache und das Lernen dazugezählt [Wagenknecht, 1980].
Es gibt sehr viele Erkrankungen, die mit einer kognitiven Dysfunktion einhergehen. Bei der Erkrankung ALS war man bis in die 80er Jahre überzeugt, dass es keine kognitiven Defizite gebe [Bodechtel, 1984]. Allerdings zeigen neuere Studien, dass kognitive Defizite bei Patienten mit dieser Diagnose auftreten und diese zum Teil sehr schwere Formen bis hin zur frontalen Demenz annehmen können [Ludolph et al., 1992; Phukan et al., 2007; Ringholz et al., 2005; Strong et al., 2009]. Über die Häufigkeit wird gestritten [Lomen-Hoerth et al., 2003].

1.2 Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste adulte Motoneuronerkrankung. Weitere Motoneuronerkrankungen sind die primäre Lateralsklerose und die spinale Muskelatrophie. Die Inzidenz der ALS liegt weltweit etwa zwischen 0,8 und 2,6/ 100000 Einwohner [Dengler et al., 2000]. Sie ist eine progressive degenerative Erkrankung, die entweder sporadisch, familiär oder als West-Pazifik-Form auftritt. Das Haupterkrankungsalter liegt um das 60. Lebensjahr für die sporadische ALS, wobei Männer mit einer Verteilung von 1,5:1 häufiger betroffen sind als Frauen [Caroscio et al., 1987; Dengler et al., 2000]. Die familiäre Variante hat einen früheren Altersgipfel, der etwa bei einem Alter von 46 Jahren liegt [Dengler et al., 2000]. Die familiäre ALS kommt mit einer Häufigkeit von 5-10 Prozent vor, alle anderen Fälle treten sporadisch auf [Rowland & Shneider, 2001]. Charakteristisch sind eine Degeneration und ein Verlust der großen Motoneurone im Kortex, Hirnstamm und in den zervikalen und lumbalen Vorderhörnern des Rückenmarks. Periphere Nerven zeigen eine reduzierte Anzahl an

myelinisierten Fasern sowie eine axonale Degeneration auf allen Ebenen und eine distale axonale Atrophie [Tandan & Bradley, 1985a]. Alle Patienten mit ALS entwickeln eine motorische Schwäche in Form von Paresen, über 90 Prozent zeigen eine Muskelatrophie und Faszikulationen, und fast die Hälfte der Patienten weist eine Spastik auf [Caroscio et al., 1987]. Typisch für die Erkrankung ist das Nebeneinander von peripheren und zentralen motorischen Zeichen [Dengler et al., 2000]. Die klinischen Zeichen für den Befall des ersten Motoneurons stellen sich als zentrale Parese im Sinne eines erhöhten Muskeltonus, einer Spastik, enthemmten Muskeleigenreflexen und eines positiven Babinski-Reflexes dar [Dengler et al., 2000; Rowland & Shneider, 2001]. Periphere Zeichen äußern sich als schlaffe Paresen, Faszikulationen und einer Neigung zu Muskelkrämpfen [Dengler et al., 2000]. In 36 Prozent der Fälle beginnen die ersten Symptome an der unteren Extremität, in 32 Prozent an der oberen Extremität, und in 25 Prozent der Fälle tritt ein bulbärer Beginn auf [Caroscio et al, 1987]. Die Erkrankung verläuft progredient und infaust, die mittlere Überlebenszeit beträgt zwischen 3 und 5 Jahren [Rowland & Shneider, 2001]. Dennoch variiert das Krankheitsbild, was Schwere der Erkrankung und Überlebenszeit betrifft [Strong, 2001]. Es gibt bis heute als einzige effektive Therapie Riluzol, ein antiglutamaterges Pharmakon mit positiver Wirkung auf die Überlebenszeit der ALS-Patienten [Lacomblez et al., 1996].

Die Diagnosestellung der ALS erfolgt weitestgehend nach klinischen Kriterien. Hilfestellung leistet die Elektromyographie. Die formalisierte Diagnosestellung ist mit Hilfe der El-Escorial-Kriterien möglich, wonach zwischen der sporadischen ALS, der familiären ALS, den ALS-Plus-Syndromen, der ALS mit Laborauffälligkeiten unbekannter Signifikanz und den ALS-imitierenden Krankheitsbildern anderer Pathogenese unterschieden wird [Dengler et al., 2000]. Die Diagnose der ALS ist eine Ausschlussdiagnose, aber sie ist in 95 Prozent der Fälle richtig, wie sich in Post-Mortem Untersuchungen gezeigt hat [Rowland, 1998].

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der ALS sind bis heute nicht bekannt, jedoch gibt es inzwischen einige Hinweise zu möglichen ätiologischen Faktoren [Dengler et al., 2000; Tandan & Bradley, 1985b]. Bezüglich der familiären ALS konnte man eine für die

familiäre Variante spezifische Mutation in der Cu/Zn-SOD (Kupfer/Zink Superoxiddismutase) bei 10-20 Prozent der Fälle nachweisen, die für die Erkrankung verantwortlich ist [Dengler et al., 2000]. Für die sporadisch auftretende ALS nimmt man eine multifaktorielle Genese an (Autoimmunprozesse, Mutationen im Gen für die Superoxid-Dismutase-1, Mutationen im Gen für das TAR DNA-binding Protein, neurotrope Viren, endo- und exogene Neurotoxine und Stoffwechseldysfunktionen (Glutamat)) [Dengler et al., 2000, Gitcho et al., 2008].

1.2.2 Strukturelle Veränderungen des Gehirns bei der ALS

Bis in die 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts war man der Überzeugung, dass bei der ALS nur die motorischen Funktionen betroffen seien [Bodechtel, 1984]. Heute kann man sagen, dass die Degeneration der Motoneurone zwar die zentrale Komponente der Erkrankung darstellt, dass aber ansonsten auch eine Vielzahl anderer neuronaler Systeme betroffen ist. Diese weiteren Komponenten führen unter anderem dazu, dass ein Teil der Patienten kognitive Defizite entwickelt [Strong, 2001].

Auf hirnorganischer Ebene hat sich gezeigt, dass es bei ALS-Patienten zu pathologischen Prozessen im Frontallappen kommt, wie zur Atrophie, zur spongioformen Degeneration und zu neuronalem Verlust [Abe et al., 1997]. Außerdem kommt es in der tieferen weißen Substanz zu einer Reduzierung der Myelinscheiden und zu periventrikulären Ablagerungen von lipidgeladenen Makrophagen [Abe, 2000]. Es entstehen weiterhin Gliosen der okulomotorischen Kerne, des Traktus spinocerebellaris, der Substantia nigra und der unteren Oliven [Abe, 2000]. Die weiße Substanz ist sowohl in motorischen als auch in nicht-motorischen Anteilen betroffen [Abrahams et al., 2005b; Lulé et al., 2010; Sage et al., 2009]. Einige dieser strukturellen Alterationen können zudem mit kognitiven Defiziten einhergehen, es gibt jedoch auch Patienten ohne kognitive Einschränkungen, die Veränderungen in der weißen Substanz aufweisen [Abrahams et al., 2005b]. Allerdings zeigen Patienten mit kognitiven Defiziten ein signifikant geringeres Volumen an weißer Substanz als die Kontrollen. Es gibt Hinweise darauf, dass auch in der grauen Substanz pathologische Veränderungen auftreten [Grosskreuz et al., 2006; Kassubek et al., 2005; Turner et al., 2007].

1.2.3 Funktionelle kortikale Veränderungen

Ein Zusammenhang von kognitiven Einschränkungen und Veränderungen der funktionellen kortikalen Aktivierung konnte sowohl in einer EEG-Studie [Pinkhardt et al., 2005], als auch in einer PET-Studie [Abrahams et al., 1995; Kew et al., 1993; Ludolph et al., 1992; Wicks et al., 2008] gezeigt werden. In der Studie von Kew und Kollegen wiesen Patienten eine eingeschränkte Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex (Brodman 10 und 32), des Gyrus parahippokampalis und des Gyrus cinguli auf. Diese funktionellen Einschränkungen auf kortikaler Ebene standen im Zusammenhang mit kognitiven Defiziten, wie der verbalen Fluenz. Kew und Kollegen führen dies auf eine mögliche funktionelle Unterbrechung in direkten oder indirekten neuronalen Verbindungen zwischen Hippokampus und medialem präfrontalen Kortex zurück [Kew et al., 1993]. Auch Abrahams und Kollegen konnten in einer PET-Studie einen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und kortikalen und subkortikalen Dysfunktionen herstellen. Diese Dysfunktionen bezogen sich auf weite Areale des frontalen Lobus inklusive des insulären Kortex und des thalamischen Kernkomplexes. Jedoch hatten Patienten, deren Tests zur verbalen Flüssigkeit normale Werte aufzeigten, ebenfalls gleiche Werte für den CBF wie Gesunde [Abrahams et al., 1996]. Die Arbeit von Kew et al. hat ebenfalls ergeben, dass bei ALS-Patienten ein reduzierter CBF im linken medialen Präfrontalkortex, dem anterioren Gyrus cinguli und bilateral an den Gyrus parahippokampalis auftritt [Kew et al., 1993]. Die frühen signifikanten Verluste von Neuronen im anterioren Gyrus cinguli werden als eine wichtige Komponente bei der Entstehung kognitiver Defizite bei der ALS betrachtet [Strong et al., 1999]. Ludolph und Kollegen konnten außerdem zeigen, dass der Glukose-Metabolismus bei ALS-Patienten signifikant reduziert ist, und zwar sowohl im frontalen als auch im gesamten Kortex und dass diese Veränderungen im Zusammenhang mit milden kognitiven Veränderungen stehen [Ludolph et al., 1992].

Des Weiteren wird bei der ALS ein bilateraler Hypometabolismus des Hippokampus und des entorhinalen Kortex mit einer Fehlfunktion des medialen Temporallappens und damit möglicherweise mit Störungen von Informationsverarbeitung und –speicherung in Zusammenhang gebracht [Garraux et al., 1999]. Diese Änderungen waren besonders prominent bei Patienten mit Motoneuronerkrankung mit frontotemporaler Demenz (FTD). Weder für das Kleinhirn noch für die Basalganglien oder die Substantia nigra konnten Veränderungen nachgewiesen werden [Abe, 2000; Ludolph et al., 1992]. Das Tegmentum

und das Mittelhirn, welche für die Koordination der Augenbewegungen verantwortlich sind, bleiben scheinbar ebenfalls unbeeinträchtigt von pathologischen Veränderungen [Abe, 2000].

1.2.4 Kognitive Veränderungen bei der ALS

Die Mehrheit der Studien, die kognitive Leistungen von ALS-Patienten untersuchen, finden Einschränkungen in unterschiedlichen Ausprägungsgraden [Abe et al., 1997; Abrahams et al., 2005a; Irwin et al., 2007]. Einen Konsens über die Häufigkeit und den Schweregrad von kognitiven Einschränkungen bei der ALS gibt es nicht. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens kognitiver Defizite bei der ALS gehen die Zahlen zum Teil weit auseinander. So variieren die Angaben zu kognitiven Einschränkung von fünf bis hin zu 50 Prozent [Lomen-Hoerth et al., 2003; Massman et al., 1996; Ringholz et al., 2005; Wheaton et al., 2007], eine Feststellung, die weit über die schon lange bekannten Zahlen hinaus geht und einer kritischen Überprüfung nicht stand hält [Röttig et al., 2006]. Eine andere Arbeit konnte keine signifikanten kognitiven Defizite bei ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen finden [Lakerveld et al., 2008]. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten bleiben die Defizite subtil und sind nur mit modernen neuropsychologischen Testmethoden erfassbar, die sich vor allem auf frontale exekutive Defizite beziehen. Außerdem zeigt sich, dass die kognitiven Veränderungen schon sehr früh im Verlauf der Erkrankung auftreten [Schreiber et al., 2005].

In fünf Prozent der Fälle ist die Erkrankung ALS assoziiert mit sehr starken kognitiven Defiziten bis hin zu einer frontalen Demenz [Lomen-Hoerth et al., 2003]. Zeichen der frontalen Demenz sind neben den starken kognitiven Einschränkungen Persönlichkeitsveränderungen und sozialer Rückzug. Die Persönlichkeitsveränderungen können sich in Enthemmung der Impulsivität, Apathie und Unbekümmertheit äußern [Neary et al., 1990].

Die meisten übereinstimmenden Daten bezüglich der kognitiven Einschränkungen beziehen sich auf exekutive Funktionen, wie Einschränkungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Benennung, der verbalen und non-verbalen Flüssigkeit, der Konzeptbildung und von komplex visuell-räumlichen Prozessen [Abe et al., 1997; Hanagasi et al., 2002; Irwin et al., 2007; Schreiber et al., 2005]. Sie sind Teil des

Frontalhirns und Einschränkungen in diesen Funktionen werden auch als frontale Dysfunktionen bezeichnet. Auch Gedächtnisdefizite in Form von Worterinnerungsstörungen können auftreten [Abrahams et al., 1997]. Diese Gedächtnisdefizite beziehen sich hauptsächlich auf den unmittelbaren Gedächtnisabruf. Defizite beim verzögerten Gedächtnisabruf sind sehr variabel, was zu der Annahme führt, dass die Beeinträchtigung eher in der Speicherung zu finden ist, als im schnellen Vergessen [Bak & Hodges, 2001].

Besonders signifikante Defizite weisen die Patienten bezüglich der verbalen Flüssigkeit auf. Es scheint, dass diese Defizite durch Einschränkungen höherer Funktionen verursacht werden, wie den zentralen exekutiven Komponenten des Arbeitsgedächtnisses [Abrahams et al., 2000]. Es kann sowohl die verbale als auch die non-verbale Fluenz beeinträchtigt sein. Ist beides eingeschränkt, ist dies ein Hinweis auf eine Schädigung der exekutiven Funktionen. Wenn nur die non-verbale Fluenz beeinträchtigt ist, spricht dies eher für eine semantische Dysfunktion [Phukan et al., 2007]. Außerdem weist eine große Anzahl an ALS-Patienten Probleme der Sprache auf. Hierbei fallen besonders Defizite der Benennung und des syntaktischen Verständnisses auf [Rakowicz & Hodges, 1998]. Gerade Einschränkungen des Sprachverständnisses, die bisher nur wenig Beachtung fanden, die jedoch zunehmen Beachtung finden (persönliche Kommunikation mit Laura Goldstein), könnten weitreichendere Folgen für den Alltag der ALS-Patienten haben, als manch andere Einschränkung, die lediglich in klinischen neuropsychologischen Tests nachweisbar ist. Gerade für die hier untersuchte Fragestellung der Entscheidungsfindung der Patienten bezüglich lebensverlängernder- und verkürzender Verfahren könnte dies von Relevanz sein.

Die kognitiven Defizite beginnen schon früh im Verlauf der Erkrankung in Form von selektiven Aufmerksamkeitsdefiziten [Abrahams et al., 2005a; Pinkhardt et al., 2008] und verlaufen langsam progredient, so dass bei kurzen follow-up Perioden nicht immer eine Progredienz sichtbar ist [Abrahams et al., 2005a; Schreiber et al., 2005]. Außerdem zeigt sich kein Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und körperlichen Symptomen [Schreiber et al., 2005].

Die Meinungen bezüglich des Unterschieds der kognitiven Funktionen zwischen spinaler und bulbärer Verlaufsform sind widersprüchlich. So zeigen einige Arbeiten, dass Patienten mit bulbärer Verlaufsform häufiger kognitive Beeinträchtigungen aufweisen und schlechtere Ergebnisse in den neuropsychologischen Tests bezüglich der exekutiven

Funktionen zeigen, als Patienten mit einer spinalen Verlaufsform [Abrahams et al., 1997; Schreiber et al, 2005; Strong et al., 1999]. Andere Studien finden keinen Zusammenhang zwischen der Verlaufsform und stärkeren kognitiven Defiziten, zeigen jedoch, dass eine Assoziation von Dysarthrie mit kognitiven Defiziten besteht [Sterling et al., 2009]. Auch ein Zusammenhang zwischen Schulbildung und kognitiven Defiziten konnte gezeigt werden. So scheint eine geringere Schulbildung mit einem stärkeren Abbau von kognitiven Fähigkeiten im Verlauf der ALS einherzugehen [Kilani et al., 2004; Massman et al., 1996; Ringholz, 2005].

In einer Subpopulation von ALS-Patienten im späten Stadium wurden keine signifikanten Unterschiede der Kognition zu Gesunden gefunden. In dieser Untersuchung wurden die kognitiven Tests an die motorischen Fähigkeiten der Patienten angepasst [Lakerveld et al., 2008]. Es gab in der Studie zwar einige Patienten, die Defizite in exekutiven Funktionen zeigten, allerdings waren diese Unterschiede auf Gruppenniveau nicht signifikant. Über die Gruppe zeigte sich sogar eine Steigerung der Leistung in zwei Subtests für Lernen- und Gedächtnis je stärker die Patienten körperlich eingeschränkt waren. Dass die Ergebnisse von Lakerveld stark von allen anderen Studien abweichen, könnte an unterschiedlichen Faktoren liegen. Zum einen nehmen gerade im späten Stadium der Erkrankung nur noch Patienten an Studien teil, die gute kognitive Fähigkeiten haben. Zum anderen haben eventuell Patienten mit schwereren kognitiven Beeinträchtigungen auch eine schnellere Progression der Erkrankung. Aufgrund einer erhöhten Mortalität können diese dann nicht mehr in Studien erfasst werden [Lakerveld et al., 2008].

Dass kognitive Einschränkungen bei der ALS auftreten ist unumstritten und konnte wie oben gezeigt in diversen Studien repliziert werden. Abweichungen in der relativen Häufigkeit von kognitiven Defiziten bei der ALS könnten auf die Verwendung von Tests zurückzuführen sein, die durchgeführt werden, ohne an die motorischen Defizite der Patienten angepasst zu werden [Lomen-Hoerth, 2003]. Es sollte bei einem Test zur Messung der verbalen Flüssigkeit beispielsweise darauf geachtet werden, dass die Wortgenerierung an dem individuellen Sprachtempo gemessen wird [Abrahams et al., 2000]. Ein Patient mit Dysarthrie hat sonst ein höheres Risiko, als kognitiv beeinträchtigt eingestuft zu werden, obwohl lediglich die motorische Sprachproduktion beeinträchtigt ist [Massman et al., 1996]. In anderen Arbeiten wird jedoch eine stärkere motorische Einschränkung auch tatsächlich mit einer stärkeren kognitiven Dysfunktion in Zusammenhang gebracht [Massman et al., 1996].

Grundsätzlich ist es bei einer Erkrankung wie der ALS möglich die Anzeichen für kognitive Einschränkungen zu übersehen, wenn diese sich als Apathie, Euphorie, Defizite im Planen und in der exekutiven Kontrolle darstellen, da die Krankheit an sich schon mit Veränderungen, wie Schluckstörungen, Bewegungsstörungen und weniger Aktivität, einhergeht [Lomen-Hoerth, 2003]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Vielfältigkeit des Auftretens von kognitiven Defiziten bei ALS größer ist, als es noch vor einigen Jahren den Anschein hatte, und dass ALS-Patienten kognitive Einschränkungen in vielen verschieden Bereichen zeigen können [Raaphorst et al., 2009].

Die Folgen von solchen kognitiven Defiziten sind klinisch sehr wichtig. Probleme, die das Urteilsvermögen, die Aufmerksamkeit, sowie Hemmung und Antwortgenerierung betreffen, müssen im täglichen Umgang mit den Patienten aber auch bei der Pflegeplanung berücksichtigt werden. Verschlechterungen der kognitiven Funktionen müssen im Hinblick auf die Fähigkeit, Entscheidungen treffen zu können, beachtet werden. Solche kognitiven Veränderungen können starke Auswirkungen auf Entscheidungen bezüglich finanzieller oder pflegerischer Aspekte, sowie auf die Möglichkeit Entscheidungen zu lebensverkürzenden und –verlängernden Maßnahmen treffen zu können haben. [Phukan et al., 2007].

1.2.5 Therapie und Prognose

1.2.5.1 Therapeutische Maßnahmen

Die Erkrankung ALS ist derzeit nicht kurativ zu behandeln. Es hat jedoch in den letzten Jahren einige Fortschritte gegeben, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, indem symptomatische Therapieformen weiterentwickelt wurden [Dengler et al., 2000]. So gibt es mit Riluzol (ein antiglutamaterges Pharmakon) das erste zugelassene Medikament mit vermutlich hemmendem Effekt auf die toxische Wirkung des ALS-Liquors auf die Motoneurone. Es verhindert die exzitatorische Freisetzung der Aminosäure Glutamat an den Nervenendigungen [Couratier et al., 1994]. Die beste Effektivität hat Riluzol bei einer Dosis von 100 mg am Tag gezeigt. Es wird gut vertragen und kann die Überlebenszeit von ALS-Patienten verlängern [Lacomblez et al., 1996]. In ihrer Studie zeigen Kilani et al., dass Riluzol keinen negativen Effekt auf die kognitiven Funktionen der Patienten zu haben scheint. Über 90% nehmen es ein [Kilani et al., 2004].

Die wohl wichtigsten therapeutischen Maßnahmen mit enormem Einfluss auf die Lebensqualität und auch auf die Prognose der ALS-Patienten sind die künstliche Ernährung und die künstliche Beatmung [Mazzini et al., 1995; Schlamp et al., 1998].

Viele ALS-Patienten zeigen schon zum Zeitpunkt ihrer Diagnose eine Schwäche der Atemmuskulatur, weshalb es wichtig ist, schon frühzeitig über eine künstliche Beatmung zu informieren [Lyall et al., 2001].

Studien haben gezeigt, dass eine kürzere Überlebenszeit mit einer geringen forcierten Vitalkapazität (FVC) und einem geringen Serum-Chlorid, der den Grad der respiratorischen Azidose angibt, assoziiert ist [Stambler et al., 1998]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die nächtliche Hypoventilation (Hypoxie) und damit einhergehende Schlafstörungen möglicherweise auch kognitive Defizite verursachen können [Newsom-Davis et al., 2001]. Gegen diese respiratorische Insuffizienz kann man mit Hilfe der nicht-invasiven Maskenbeatmung angehen [Dengler et al., 2000]. Es gibt einen Teil der Patienten, der befürchtet, dass die künstliche Beatmung die Lebensqualität einschränken würde [Young et al., 1994]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Lebensqualität mit nicht-invasiver Beatmung trotz Progression der Erkrankung ansteigt, was möglicherweise daran liegt, dass die Atemmuskellähmung einer Studie zufolge einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität hat, als die Schwere der ALS-Erkrankung im Gesamten [Mustfa et al., 2006]. Dies ist vermutlich auf die Folgen des permanenten Sauerstoffdefizits im Verlauf der eingeschränkten Atemfunktion zurückzuführen. Auch auf das Überleben von ALS-Patienten kann schon die nicht-invasive Beatmung eine positive Wirkung von etwa 200-300 Tagen haben [Leigh et al., 2003]. Des Weiteren birgt die nicht-invasive Maskenbeatmung kein hohes chirurgisches Risiko, ist leichter wieder zu beenden und benötigt weniger Pflege, als die invasive Beatmung [Lechtzin et al., 2004]. In einer Studie gaben etwa 56 Prozent der ALS-Patienten an, dass sie eine nicht-invasive Beatmung in Anspruch nehmen würden [Rabkin et al., 2000]. Hingegen würden sehr wenige Patienten, etwa zwei Prozent, auch ein Tracheostoma akzeptieren. Für diese Entscheidung wird häufig das Argument einer erwarteten schlechten Lebensqualität mit invasiver Beatmung genannt [Lulé et al., 2008a; Rabkin et al., 2000]. Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass Patienten über mehrere Jahre weiterleben können, wenn sie Gebrauch von der Möglichkeit der invasiven Beatmung machen [Hayashi & Oppenheimer, 2003]. Es liegen Hinweise vor, dass manche Patienten sogar eine höhere Lebensqualität unter Beatmung

zeigen, im Vergleich zu Patienten ohne Beatmung. Dies kann man mit den symptomatischen Effekten der Beatmung wie zum Beispiel der Reduktion der Tagesmüdigkeit erklären. [Lulé et al., 2008a]

Bei vielen ALS-Patienten kommt es aufgrund einer Schwäche der perioralen Muskulatur und einer Störung des Schluckaktes (Dysphagie) zur Sialorrhoe und Schleimretention. Dies kann die Lebensqualität der Patienten enorm beeinträchtigen und stellt einerseits ein kosmetisches Problem dar, andererseits führt es auch, was viel gravierender ist, zu einer erhöhten Aspirationsgefahr [Dengler et al., 2000, Simmons, 2005]. Die Symptome der Sialorrhoe können durch anticholinerge Substanzen bekämpft werden [Dengler et al., 2000]. Gegen die Dysphagie kann es in frühen Stadien hilfreich sein, die Konsistenz der Nahrung zu verändern und mehrere kleine Mahlzeiten einzunehmen [Dengler et al., 2000]. Frühzeitig jedoch sollte die Aufklärung über eine mögliche perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) erfolgen, durch welche sowohl das Körpergewicht, als auch die Mortalität günstig beeinflusst werden können [Dengler et al., 2000; Mazzini et al., 1995]. Auch kann mit Hilfe der PEG die Lebensqualität verbessert und die Integration ins soziale Netzwerk erleichtert, sowie bei Patienten mit einer bulbären Verlaufsform das Überleben gesichert werden [Mazzini et al., 1995]. Jedoch ist auch die PEG nicht ohne Risiko und bei Patienten mit einer Vitalkapazität < 50 Prozent sogar gefährlich. Die Aufklärung sollte frühzeitig erfolgen und die PEG frühzeitig platziert werden, um den Ernährungsstatus zu verbessern [Kasarskis et al., 1999]. In ihrer Studie zeigen Rabkin und Mitarbeiter, dass sich etwa 42% der Patienten für eine PEG entscheiden würden [Rabkin et al., 2000].

Bei beginnenden dysarthrischen Beschwerden kann eine logopädische Behandlung hilfreich sein [Dengler et al., 2000]. Besonders bei bulbärem Beginn der Erkrankung, bei welchem meist eine Kombination der Dysfunktion des 1. und 2. Motoneurons auftritt, ist dies wichtig. Aus der kombinierten Dysfunktion resultiert eine gemischte Dysarthrie mit spastischen und schlaffen Komponenten der Muskeln von Zunge, Gesicht und Hals. Dies führt zu einer verlangsamten Sprache, die besonders am Abend auffällig wird [Simmons, 2005].

Eine Studie hat gezeigt, dass mit Hilfe von Tamsulosin-Hydrochlorid (ein selektiver α-1-Blocker) die zentrale sympathische Hyperaktivität und der damit einhergehende Noradrenalin-Anstieg unterdrückt werden kann. Dies kann zur Prävention von autonomen

Anfällen, die zu Kreislaufstillstand und plötzlichem Herztod führen können, wichtig sein [Baltadzhieva et al., 2005; Ohno et al., 2001].

Pseudobulbäre Symptome, wie „pathologisches Lachen oder Weinen“, sind stark beeinträchtigend. Bei geringer Ausprägung kann schon die Aufklärung ihrer Genese hilfreich sein. Ansonsten können sie auch mit Amitryptilin behandelt werden [Dengler et al., 2000].

1.2.5.2 Mögliche Einflussfaktoren auf die Entscheidungen

Der Hauptgrund, weshalb sich einige Patienten trotz der oben genannten Vorteile gegen die lebensverlängernden Maßnahmen entscheiden, ist die Angst vor Kontrollverlust und einem Verlust der Autonomie, sowie die Befürchtung, dass fehlende Mobilität und erschwerte Kommunikation zu sozialer Isolation führen könnten [Ganzini et al., 1998; Lulé et al., 2008a]. Des Weiteren können möglicherweise auch andere Faktoren Einfluss darauf nehmen, ob sich die Patienten für oder gegen lebensverlängernde Maßnahmen entscheiden.

Psychosoziale Faktoren

Es gibt viele Faktoren, die einen Einfluss auf die Behandlung haben. So zum Beispiel die Wünsche und Erwartungen der Patienten und ihrer Familien, sowie gesetzliche Überlegungen und Ressourcen. Borasio et al. haben gezeigt, dass es auch ethnische Unterschiede gibt, die Einfluss auf die Entscheidungsfindung zu lebensverlängernden Maßnahmen haben. So ist in Nordamerika die Entscheidungsfreiheit und Autonomie des Patienten besonders wichtig, wohingegen in Japan hauptsächlich der Arzt entscheidet, was unternommen wird [Borasio et al., 1998a]. In Europa ist die Situation heterogener, dort versuchen die Ärzte mit den Patienten zusammen, einen Konsens zu finden und eine Entscheidung zu treffen.

Lebensqualität

Viele ALS-Patienten schätzen ihre Lebensqualität als zufriedenstellend bis gut ein [Kübler et al., 2005; Lulé et al., 2008a]. Dies ist vor allem bemerkenswert vor dem Hintergrund einer lebensbedrohlichen Erkrankung und infausten Prognose [Simmons et al., 2000]. Die

mittlere subjektive Lebensqualität lag in verschiedenen Studie bei Werten, die vergleichbar mit der einer gesunden Kontrollgruppe und der von Patienten mit bedeutend benigneren Erkrankungen, wie Diabetes mellitus [Lulé et al., 2008a]. Es gibt Hinweise darauf, dass über die Gruppe hinweg ALS-Patienten ihre Lebensqualität umso besser bewerten, je schlechter die körperliche Verfassung ist [Lulé et al., 2008a]. Beatmete ALS-Patienten gaben in der Studie von Lulé und Kollegen eine positivere Einschätzung ihrer Lebensqualität als nicht-beatmete Patienten an, was sicherlich zu einem Teil der oben beschriebenen reduzierten Tagesmüdigkeit nach dem Einsatz des Beatmungsgerätes zuzuschreiben ist [Lulé et al., 2008a]. Es besteht eine beachtliche Diskrepanz zwischen der vom Patienten selbst beurteilten Lebensqualität und der Lebensqualität, wie sie durch außenstehende Personen eingeschätzt wird. Es ist zu beobachten, dass die Patienten selber ihre Lebensqualität als besser beschreiben, als von Betreuern vermutet [Kübler et al. 2005]. Für die Lebensqualität der ALS-Patienten scheinen psychologische und existentielle Faktoren sowie die Betreuung eine sehr große Rolle zu spielen, wohingegen die körperlichen Funktionen zumindest für die Patienten, die eine gute Krankheitsanpassung und eine niedrige Depressivität aufweisen weniger wichtig scheinen [Lulé et al., 2008a; Simmons et al., 2000]. In mehreren Studien wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven Lebensqualität von ALS-Patienten und der körperlichen Beeinträchtigung gefunden [Lulé et al., 2008a; Simmons et al., 2000]. Jedoch zeigen sich Hinweise in der Literatur, dass die Patienten weniger optimistisch sind, was die Zukunft betrifft, als die Allgemeinbevölkerung [Rabkin et al., 2000]. Krampe und Mitarbeiter berichten, dass viele Patienten mit ALS zwar zunächst eine subjektiv gute Lebensqualität aufweisen, diese aber im Verlauf der Erkrankung abnimmt, und zwar bei besonders angepassten Patienten, bei denen die Lebensqualität anfangs noch besonders hoch ist, umso steiler, als bei weniger angepassten [Krampe et al., 2008]. Demgegenüber finden Gauthier und Mitarbeiter eine gleichbleibend bewertete Lebensqualität über eine neunmonatige Periode bei ALS-Patienten [Gauthier et al., 2007]. Da es keine Heilung für die ALS-Erkrankung gibt, ist es besonders wichtig, den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen, unter anderem indem man ihnen eine gut organisierte multidisziplinäre Behandlung zukommen lässt [Simmons, 2005]. Zudem ist der soziale Rückhalt besonders wichtig für die psychische Gesundheit von ALS-Patienten [Goldstein et al., 2006].

Depressionen

Auch im Hinblick auf die Frage nach depressiven Verstimmungen bei Patienten mit der Diagnose ALS zeigt sich, dass nur etwa 10 bis 30 Prozent der Patienten relevante depressive Symptome aufweisen [Lulé et al., 2008a; Moore et al., 1998]. Es scheint auch hier keinen Zusammenhang zu geben zwischen den depressiven Symptomen und der körperlichen Beeinträchtigung, genauso wenig, wie zwischen den Symptomen und der Zeit seit Diagnose oder der Geschwindigkeit der Progression der Erkrankung [Lulé et al., 2008a; Rabkin et al., 2000].

Andere Studien hingegen liefern Hinweise, dass es häufig zu depressiven Verstimmungen bei Patienten mit einer infausten Diagnose kommt und dass diese auch über die Zeit progredient zunehmen [Kilani et al., 2004; Simmons, 2005]. Ein wichtiger Auslöser für das Auftreten von Depressionen ist die Art und Weise, wie die Patienten die Diagnose mitgeteilt bekommen, da die initiale Reaktion des Patienten auf die Diagnose ein wichtiger Faktor für die weitergehende Behandlung und die Compliance ist [Simmons, 2005]. Auch Hillemacher und Kollegen zeigen, dass das Auftreten von Depressionen eher als Reaktion auf die Diagnose auftritt und über die Zeit die depressiven Zustände wieder abnehmen [Hillemacher et al., 2004]. Ein weiterer wichtiger Prädiktor für psychischen Distress ist der bulbäre Beginn der Erkrankung [Goldstein et al., 2006].

Trotz ihrer Diagnose sind viele ALS-Patienten emotional sehr stabil und positiv eingestellt, zumindest in frühen Stadien ihrer Erkrankung [Lulé et al., 2005]. Einige Patienten zeigen eine bemerkenswerte Ruhe und Distanziertheit gegenüber ihrer Erkrankung und entwickeln verschiedene Mechanismen, um depressive Gefühle aus ihrem Bewusstsein auszublenden [Brown & Mueller, 1970]. Ein Teil der Patienten wendet als eine Abwehrstrategie die Verleugnung an, um besser mit der Erkrankung zurecht zu kommen [Moore et al., 1998]. Bungener und Mitarbeiter stellen in ihrer Arbeit dar, dass ALS-Patienten weder emotional abgestumpft noch freudlos sind, sondern eine sehr gute Anpassung an die Erkrankung aufweisen können [Bungener et al., 2005]. Das Auftreten von Depressionen und die subjektive Lebensqualität stehen in direktem Zusammenhang miteinander, sodass Patienten mit einer Depression tendenziell eine geringere subjektive Lebensqualität aufweisen als diejenigen, die keine Depressionen haben [Lou et al., 2003; Lulé et al., 2008a]. Die medikamentöse Behandlung einer Depressionen kann eine wichtige therapeutische Option darstellen, und aufgrund des engen Zusammenhangs kann

dadurch ein direkter positiver Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten genommen werden [Lulé et al., 2008a].
Forschungsergebnisse zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depressionen bei ALS-Patienten und ihrer Schulbildung gibt. Personen mit höherem Schulabschluss haben seltener Depressionen als diejenigen mit niedrigerem Bildungsstand [Lulé et al., 2008a]. Dies könnte darauf hinweisen, dass diese Patienten eventuell mehr Möglichkeiten haben, funktionelle Bewältigungsstrategien zu entwickeln.

Medizinische Versorgung am Ende der Erkrankung

Das Ziel jeglicher Behandlungen sollte eine optimale palliative Versorgung sein, um dem Patienten ein möglichst angenehmes Leben trotz seiner schwerwiegenden Erkrankung zu ermöglichen [Borasio et al., 1998a]. In der terminalen Phase der Erkrankung ALS besteht die palliative Versorgung hauptsächlich aus der nicht-invasiven Beatmung, der PEG und der Gabe von Morphin und Benzodiazepinen zur Schmerzlinderung. Die Verwendung dieser palliativen Maßnahmen wird als erfolgreich eingestuft und verhilft den Patienten zu einem friedlichen Tod [Neudert et al., 2001]. Trotzdem gibt es die Meinung, dass die palliative Behandlung noch verbesserungsbedürftig ist, da nach wie vor Atemnot, Schmerz und Schlafstörungen auftreten können [Ganzini et al., 2002; Kühnlein et al., 2008].
Da die ALS nicht heilbar ist und der Tod meist innerhalb von 3-5 Jahren eintritt, ist es wichtig, dass die Patienten sich frühzeitig mit dem Thema Lebensende und Lebensverlängerung auseinandersetzen und einige schwerwiegende Entscheidungen treffen. Hierbei geht es um eine mögliche Patientenverfügung und generell um die Entscheidung, ob und wie mit lebensverlängernden Maßnahmen verfahren wird. In Anbetracht der Wichtigkeit solcher Entscheidungen ist eine definitive und zuverlässige Entscheidungsfähigkeit Grundvoraussetzung. Jede mögliche Einschränkung der kognitiven Verarbeitung könnte dazu führen, dass der Patient nicht mehr in der Lage ist, Entscheidungen bezüglich der eigenen Behandlung zu fällen [Zimmerman et al., 2007].
Für andere Erkrankungen, die mit Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten einhergehen, wie zum Beispiel die Demenz, wird diskutiert, ob diese Patienten tatsächlich in der Lage sind, die Entscheidungen zu Lebensverlängerung oder -verkürzung zu treffen. Die meisten Meinungen gehen in die Richtung, dass Ärzte und Angehörige die Entscheidungen treffen und dabei versuchen sollten, so weit wie möglich im Sinne des Patienten zu handeln [Wagemans et al., 2010]. Demnach sollte der Wunsch des Patienten

im Vordergrund stehen und zumindest angehört werden. Es scheint jedoch so, dass selbst bei Vorhandensein einer Patientenverfügung nicht immer und konsequent nach dem Patientenwunsch gehandelt wird [Richter et al., 2001]. Außerdem ist die Entscheidungsfindung durch Gesunde, wie die Angehörigen, fraglich in Anbetracht der Tatsache, dass diese die Lebensqualität der Patienten nicht korrekt einschätzen, wie oben erwähnt [Kübler et al., 2005; Lulé et al., 2008a].

In den Niederlanden versterben etwa 20 Prozent der ALS-Patienten durch Euthanasie und weitere drei Prozent an physician-assisted suicide (PAS) [Veldink et al., 2002]. Weitere 20% der Patienten nehmen Maßnahmen in Anspruch, bei denen ein wahrscheinlicher lebensverkürzender Effekt in Kauf genommen wird. Im Vergleich dazu ist das Interesse an lebensverkürzenden Maßnahmen in Deutschland sehr niedrig. In Deutschland ist die Euthanasie zwar gesetzlich verboten, jedoch müssen die ALS-Patienten auch hier zum Teil schwerwiegende Entscheidungen treffen. Die Patienten müssen gemeinsam mit ihren Familien eine Entscheidung treffen bezüglich ihres Willens zu lebensverlängernden Maßnahmen beziehungsweise zu lebensverkürzenden Maßnahmen, wie passive und indirekte Sterbehilfe. Dies müssen sie vor allem frühzeitig für den Fall festlegen, in dem sie sich nicht mehr äußern können. Auch wenn die verbale Äußerung des Wunsches gegenüber Dritten gegebenenfalls ausreichend sein kann, sollten diese Entscheidungen in Patientenverfügungen festgelegt werden. Die Beendigung von lebensverlängernden Maßnahmen ist medizin-ethisch geklärt und rechtskonform, wenn eine Patientenverfügung vorliegt [Meyer et al., 2008]. Dennoch würden viele Ärzte eine solche Bitte ablehnen aus Angst, etwas Illegales zu tun [Borasio & Voltz, 1998b]. Aus diesem Grund gibt es auch immer noch Ärzte, die gegen die lebensverlängernden Maßnahmen argumentieren, da sie fürchten in eine Situation zu kommen, in der sie diese beenden müssen.

1.3 Ziele der Studie

Aufgrund der Studienlage, die hier aufgezeigt wurde, ist es wichtig, die mentale Kompetenz von ALS-Patienten genau zu erfassen und zu untersuchen, inwieweit diese somit die Entscheidungsfähigkeit bezüglich der lebensverlängernden Maßnahmen vermindern könnte. Es soll ein Fokus liegen auf möglichen Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen.

Hierbei soll besonders auf die kognitiven Funktionen geachtet werden, jedoch auch auf Lebensqualität, Depressionsrate und weitere Faktoren. Das Ziel dieser Studie ist es, Art und Häufigkeit von kognitiven Defiziten bei Patienten mit der Erkrankung ALS zu erfassen und in Relation zu Entscheidungen am Lebensende zu stellen. Aufgrund der Daten, die aus der Literatur bekannt sind, gehen wir davon aus, dass ALS-Patienten Defizite vor allem in der verbalen Flüssigkeit und der Aufmerksamkeit aufweisen, jedoch andere kognitive Funktionen, wie das Sprachverständnis, nur vereinzelt betroffen sein werden. Hierbei liegt das Augenmerk darauf, zu überprüfen, ob diese kognitiven Veränderungen, die mit der Funktion des frontalen Kortex im Zusammenhang stehen, sich so auf das Befinden der Patienten auswirken, dass diese eine positivere Lebenseinstellung haben und somit die lebensverlängernden Maßnahmen eher befürworten als Patienten, die diese kognitiven Einschränkungen nicht haben. Auch die Frage, ob bestehende kognitive Einschränkungen zu einem verminderten Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen, sowie einer verminderten Todesangst führen, soll in dieser Studie bearbeitet werden.

Wir gehen von folgenden Hypothesen aus:

1. Das Auftreten kognitiver Defizite und die bisher berichtete hohe Lebensqualität und geringe Depressionsrate stehen in direktem Zusammenhang, was wiederum einen direkten positiven Einfluss auf den Einsatz von lebensverlängernden Maßnahmen bei ALS-Patienen hat
2. Patienten mit einer bulbären Verlaufsform der ALS zeigen häufiger kognitive Defizite als Patienten mit einer spinalen Verlaufsform
3. Die Entwicklung einer kognitiven Testbatterie, die unabhängig von motorischen Einschränkungen durchgeführt werden kann, bestätigt die Zahlen aus der Literatur bezüglich des Auftretens kognitiver Defizite, die bisher wiederholt für ALS-Patienten gezeigt wurden

Letztendlich soll die Arbeit damit zu der Frage beitragen, ob kognitiv beeinträchtigte ALS-Patienten überhaupt in der Lage sind, wichtige Entscheidungen, über Leben und Tod zu treffen.

2. Material und Methodik

Die Arbeit ist Teil des Projekts „Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen bei der ALS - ein Vergleich zwischen Deutschland und den Niederlanden“, dessen Fragestellung die Einstellung von ALS-Patienten bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen und subjektiver Lebensqualität prospektiv longitudinal im Verlauf von zwei Jahren untersucht. Die Patienten werden im Abstand von jeweils sechs Monaten zu Veränderungen in ihrem Leben und ihren Einstellungen befragt. Die hier vorliegende Arbeit untersuchte eine Subpopulation von ALS-Patienten dieser Studie bezüglich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit im Querschnitt. Ein Teil der Patienten wurde zum ersten Messzeitpunkt kognitiv getestet, ein anderer Teil erst zum zweiten Zeitpunkt, sechs Monate später.

Zwei der kognitiven Testungen, der d2-Aufmerksamkeitstest und der Untertest „Sprachverständnis“ des Aachener Aphasie Testes (AAT), wurden zusätzlich an einer Stichprobe von Kontrollen (K1) durchgeführt, da für die adaptierte Version des d2 und für den Untertest des AAT noch keine Normwerte existierten. Eine weitere Kontrollgruppe (K2) diente dem Vergleich bezüglich der verbalen Flüssigkeit (RWT).

2.1 Rekrutierung der Versuchspersonen

Insgesamt wurden 48 ALS-Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese wurden im Rahmen ihrer Kontrolluntersuchung in der Ambulanz des Rehabilitationskrankenhauses Ulm (RKU) auf die Studie angesprochen. Nach Aufklärung über den Ablauf der Befragung wurde telefonisch ein Termin abgesprochen, zu welchem die Patienten zu Hause aufgesucht wurden oder es gab ein Treffen im Rahmen einer der folgenden Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz des RKU.

Ausgeschlossen aus der Studie wurden alle Patienten mit klinisch relevanten kognitiven Einschränkungen in Form einer fronto-temporalen Demenz (FTD) entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes. Außerdem mussten die Patienten nach Einschätzung der behandelnden Ärzte im RKU eine angemessene Adaptationszeit gehabt haben, um sich mit ihrer Erkrankung hinreichend auseinander gesetzt zu haben. Entsprechend hatte jeder der Patienten im Vorfeld mindestens zwei Termine in der ALS-

Ambulanz gehabt. Es musste eine wahrscheinliche oder sichere Diagnose der ALS nach El-Escorial-Kriterien vorliegen.
Zusätzlich wurden 58 Kontrollen (K1) in die Studie eingeschlossen. Diese wurden im Rahmen von Veranstaltungen des Zentrums für Allgemeine Wissenschaftliche Weiterbildung an der Universität Ulm auf die Studie angesprochen. Sie konnten die Tests vor Ort in einem Nebenraum durchführen. Die Daten der zweiten Kontrollgruppe K2 waren Teil einer früheren Untersuchung (siehe Lulé et al., 2007).
Es lag ein positives Votum der Ethikkomission der Universität Ulm vor. Alle Probanden erklärten vor Beginn der Studie schriftlich ihre Bereitschaft zur Teilnahme.

2.2 Studienablauf

Die Untersuchung der Patienten dauerte zwischen 120 und 180 Minuten, die der Kontrollen (K1 und im Rahmen einer vorangegangenen Studie die Gruppe K2) etwa 20 Minuten. Zuerst wurden die demographischen Daten erhoben. Anschließend wurden die Fragebögen zu allgemeinen Angaben (ALS-FRS nur AP, WST AP und K1), Einstellungen (AP) und zur Kognition (AP, K1, K2) bearbeitet. Der d2-Aufmerksamkeitstest wurde als Powerpoint-Präsentation am Computer ausgeführt, die anderen Fragebögen in Form eines (semi-)strukturierten Interviews. Der Wortschatztest (WST) wurde, wenn möglich, vom Patienten alleine bearbeitet, alle anderen Tests wurden durch den Studienleiter im Rahmen des Interviews ausgefüllt.

2.3 Allgemeine Tests

2.3.1 ALS- functional rating scale

Die ALS functional rating scale (ALS-FRS) [Cedarbaum et al., 1997] dient als ein Maß zur Einschätzung der körperlichen Einschränkungen von ALS-Patienten durch ihre Erkrankung und zur Einschätzung des Stadiums der Erkrankung. In diesem Fragebogen werden die körperlichen Funktionen, die Mobilität und die Selbstständigkeit abgefragt. Er besteht aus elf Items, in denen es jeweils die Abstufung 0-4 gibt, wobei 0 für die höchste Einschränkung steht und 4 für eine normale körperliche Funktion. Die Werte werden

addiert und ergeben einen Score, der den Schweregrad der ALS-Erkrankung widerspiegelt. Der Fragebogen ist speziell für Patienten mit ALS entwickelt worden und somit spezifisch für die körperlichen Beeinträchtigungen, die mit dieser Erkrankung einhergehen.

2.3.2 Wortschatztest

Der Wortschatztest (WST) [Schmidt & Metzler, 1992] ermöglicht eine schnelle Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses und damit des Bildungsstandes. Er besteht aus einer Liste von Wörtern, wobei jeweils sechs Wörter in 42 Reihen angeordnet sind. Die Aufgabe der Probanden ist es, das in einer Zeile jeweils richtige, im Sprachgebrauch tatsächlich vorhandene Wort zu erkennen (die restlichen fünf sind fiktiv) und durchzustreichen. Sie sollen nicht raten, sondern mit dem Test aufhören, wenn sie kein richtiges Wort mehr erkennen. Der Test ist so aufgebaut, dass der Schwierigkeitsgrad im Verlauf der Testung ansteigt.

Die Anzahl der richtigen Wörter wird bestimmt und ein Rohwert ermittelt, welchen man dann mit den Normwerten für die jeweilige Altersgruppe vergleichen kann. Die [1]Split-Half-Reliabilität beträgt r = .95, die interne Konsistenz [2]α = .94. Die Testleistungen können als weitgehend altersunabhängig gelten (r = .08) und steigen bei höheren Schul- und Berufsabschlüssen an (r = .60). Die Validierung erfolgt durch eine gemeinsame Faktorenanalyse [Schmidt & Metzler, 1992].

[1] Bei der Split-Half-Reliabilität (Testhalbierungsmethode) wird der Test in zwei Hälften unterteilt. Bei hinreichend großer Ergebnismenge sollten die Mittelwerte und weitere statistische Kenngrößen gleich sein. Da man, mathematisch gesehen, in diesem Fall jedoch eigentlich nur die Reliabilität des „halben“ Tests erhält, muss das ursprüngliche Ergebnis mit der Spearman-Brown-Korrektur (Korrekturformel)korrigiert werden.

[2]Cronbachs α (Alpha) (nach Lee Cronbach) ist eine Maßzahl aus der multivariaten Statistik, die feststellt, inwieweit eine Gruppe von Test-Items als Messung einer einzelnen latenten (verborgenen) Variablen angesehen werden kann. Das heißt es gibt an, inwiefern verschiedene Items im Grunde das gleiche messen

2.4 Tests zu Einstellungen der Patienten

2.4.1 Life-sustaining Treatment Questionnaire (LSTQ)

Der Life-sustaining Treatment Questionnaire ist ein semistrukturierter Fragebogen [Nonnenmacher et al., 2009], der für die oben erwähnte prospektive longitudinale Studie entwickelt wurde. Er untersucht die Einstellung von Patienten mit der Diagnose ALS zu verschiedenen Themen, die aufgrund dieser Erkrankung besonders wichtig sind. Hierbei geht es besonders um ihre Einstellung zu lebensverlängernden Maßnahmen, wie nicht-invasive und invasive Beatmung und perkutane endoskopische Gastrostomie. Außerdem werden Fragen zu anderen Themen, wie Patientenverfügung, Einstellung zum Tod und Sterben sowie arztassistiertem Tod erfasst. Es soll untersucht werden, inwieweit die Patienten sich Gedanken über diese Themen gemacht haben, mit wem sie darüber geredet haben, ob sie in ihrer Entscheidungsfindung von anderen Personen beeinflusst wurden und wie sich ihre Einstellung möglicherweise im Laufe der Zeit verändert hat.
Der Fragebogen besteht aus fünf Teilen, in denen jeweils die Einstellung der Patienten zu den verschiedenen Themen befragt wird. Die Antwortmöglichkeiten reichen von „Trifft überhaupt nicht zu“ über „Trifft eher nicht zu“ und „Trifft eher zu“ bis zu „Trifft ganz zu“. Außerdem gibt es auch zu jedem Thema offene Fragen nach Wünschen oder Veränderungen im Leben der Patienten. In der vorliegenden Studie wurden lediglich Fragen aus dem Test verwendet, die sich auf Entscheidungen zu lebensverlängernden Maßnahmen oder mögliche Ängste vor dem Tod oder Sterben beziehen.
Wie weiter oben erwähnt wurden die Patienten entweder zum Zeitpunkt t1 oder zum Zeitpunkt t2, 6 Monate später getestet. Die Frage 90 des LSTQ für t1 entspricht der Frage 94 des LSTQ für t2. Jeweils wird die Todesangst der Patienten abfragt.

2.4.2 Schedule of Attitudes toward hastened death (SAHD)

Der Schedule of Attitudes toward hastened death (SAHD) [Rosenfeld et. al., 1999] ist ein Fragebogen, der den Wunsch von schwer kranken Patienten, ihrem Leben ein Ende zu bereiten, abfragt. Er wurde aufgrund der damals laufenden Debatte zum Thema Sterbehilfe entwickelt [Rosenfeld et al., 1999]. Der Fragebogen besteht aus 20 Items, die dichotom mit „Ja“ bzw. „Nein“ beantwortet werden können. In diesen Items wird die Einstellung der

Patienten zu ihrer Krankheit im Zusammenhang mit ihrem Wunsch nach Leben oder Sterben abgefragt. Für die Auswertung bekommt jede negativ beantwortete Frage (jede „nein"-Antwort) den Punktwert 1. Es wird ein Summenscore gebildet.
Der Cut-off-Wert liegt bei ≥ 7 für einen schwachen und ≥ 11 für einen starken Wunsch sterben zu wollen.
Es existiert eine hohe [3]interne Konsistenz für den SAHD, mit $\alpha = .89$ [Rosenfeld et. al., 1999].

2.4.3 Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL)

Der Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL) [O´Boyle et al., 1993] ist ein Instrument zur Einschätzung der subjektiv empfundenen Lebensqualität von Personen. Die Messung erfolgt in Form eines semi-strukturierten Interviews. Der Test besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil soll der Proband sich seine eigenen fünf wichtigsten Lebensbereiche ins Gedächtnis rufen. Im zweiten Schritt soll er bewerten, wie zufrieden er zurzeit mit diesen Bereichen ist. Die Zufriedenheit soll auf einer siebenstufigen Skala eingeordnet werden, deren Abstufungen von „so schlecht wie möglich" bis „so gut wie möglich" reichen. Im letzten Schritt sollen die verschiedenen Lebensbereiche im Verhältnis zueinander nach ihrer Wichtigkeit eingestuft werden. Das Material hierfür ist eine Drehscheibe mit fünf aufeinander liegenden Scheiben, die um eine Achse in der Mitte rotieren. Diese fünf Scheiben entsprechen den Lebensbereichen und können so im Verhältnis zueinander geschoben werden, je nach Wichtigkeit besonders breit oder schmal. Die Anteile können zuletzt auf einer von 0 bis 100 skalierten Basisscheibe in prozentualen Anteilen abgelesen werden. Es kann eine Index als Maß der subjektiven Lebensqualität errechnet werden. Dieser liegt im Bereich zwischen 0 und 100 Prozent.
Von neun Patienten existierten für unsere Studie keine Daten zur subjektiven Lebensqualität, da sie sich nicht mehr in der Lage fühlten, diesen Test durchzuführen.

[3] Die Interne Konsistenz ist ein Maß für die Homogenität einer Skala. Hohe interne Konsistenz bedeutet, dass verschiedene Items, die eine Skala bilden, im Wesentlichen das Gleiche messen. Eine gebräuchliche Kenngröße für die Interne Konsistenz ist Cronbachs Alpha.

2.4.4 Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K)

Die Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K), [Hautzinger & Bailer, 1993] ist die deutsche Version der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [Radloff, 1977], ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der eigenen Befindlichkeit innerhalb der letzten Woche. Es wird hierbei auf das Vorhandensein von depressiven Verstimmungen geachtet, aber auch auf körperliche Beschwerden, motorische Hemmung und negative Denkmuster. Zu den Hauptkomponenten der depressiven Symptomatik gehören gedrückte Stimmung, Schuldgefühle, Wertlosigkeit, Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit, psychomotorische Hemmung, Appetitverlust und Schlafstörungen. Für die CES-D wurden nur einige dieser Bereiche, die die Hauptkomponenten einer Depression repräsentieren sollen, in Items gefasst [Radloff, 1977]. Die deutsche Version der CES-D, die ADS, existiert in einer Lang- und in einer Kurzform. Die erfragten Merkmale der Kurzform sind Verunsicherung, Traurigkeit, Konzentrationsstörung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Angst, Schlafstörungen, Einsamkeit, Rückzug, Selbstabwertung, Antriebslosigkeit. Der Bezugszeitraum ist jeweils die letzte Woche. Die Antwortmöglichkeiten reichen von der Einschätzung 0 = selten (weniger als 1 Tag) über 1 = manchmal (1-2 Tage) und 2 = öfters (3-4 Tage) bis hin zu 3 = meistens (5-7 Tage). Die Summe der negativen Items und die Summe der positiven Items werden addiert und mit Normwerten verglichen. Der Cut-Off-Score liegt bei ≥ 18 für eine klinisch relevante depressive Symptomatik.

Die interne Konsistenz für die Kurzform beträgt r = .90. Die Split-Half-Reliabilitätswerte liegen um r = .81. Die Korrelationen der ADS mit anderen Verfahren, wie dem Beck Depressionsinventar oder der Hamilton Depressionsskala, ergeben Werte bis r = .90 [Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977].

Bei der Anwendung der ADS-K bei ALS-Patienten ist zu beachten, dass es bei einem Teil der Items zur Konfundierung kommen kann, da aufgrund der Erkrankung die Aussage auch schon teilweise zutrifft. Dies trifft zum Beispiel bei der Frage zu, ob die Person in der letzten Woche weniger geredet hat als sonst. Bei Patienten, die eine bulbäre Verlaufsform haben, kann diese Aussage zutreffen, auch wenn die Patienten nicht an einer depressiven Verstimmung leiden.

2.5 Kognitive Tests

2.5.1 Minimental Status Test (MMST)

Der Minimental Status Test (MMST) [Folstein et al., 1974] ist ein Fremdbeurteilungsbogen, der der Erfassung von dementiellen Veränderungen und damit von gravierenden kognitiven Defiziten dient. Anhand von fünf Aufgabenkomplexen werden zentrale kognitive Funktionen überprüft (zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen). Für die Auswertung werden die erreichten Punkte addiert. Es gibt eine Gesamtpunktzahl von 30 möglichen Punkten, wobei ab einem Wert < 25 von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen wird.
Die [4]Retest-Reliabilität beträgt rtt = .89. Die [5]Validität ist in zahlreichen Untersuchungen geprüft worden und ist gesichert [Folstein et al., 1974].
In der vorliegenden Studie wurden nur die ersten 4 Aufgabenkomplexe durchgeführt, um eine allgemeine Einschätzung der potentiellen dementiellen Einschränkungen zu ermöglichen. In diesen wird die Orientierung abgefragt, die Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, sowie die Erinnerungsfähigkeit. Nicht getestet wurde der Aufgabenkomplex zur Sprache, in welchem die Probanden sowohl sprechen, als auch schreiben und zeichnen müssen. Da viele der ALS-Patienten früh im Verlauf schlaffe oder spastische Paresen besonders an den distalen Extremitäten aufweisen, waren sie meist nicht in der Lage, Aufgaben wie Schreiben und Zeichnen zu erfüllen. Inwiefern eine Beeinträchtigung dieser Fähigkeiten vorliegt, kann demnach nicht abschließend geklärt werden. Für die Patienten in unserer Studie lag die bestmöglich zu erreichende Punktzahl demzufolge bei 21 Punkten. Für unsere Studie wurde der MMST von 40 Patienten durchgeführt. Von acht Patienten existieren aufgrund körperlicher Einschränkungen oder organisatorischer Gründe keine Daten (das Interview wurde frühzeitig unterbrochen).

[4] Die Retest-Reliabilität bezeichnet den Grad der Übereinstimmung der Testergebnisse bei denselben Probanden und mit demselben Test bei mehreren Testungen.

[5] Mit Validität (von lat. validus: kräftig, wirksam; engl. „validity“, Gültigkeit) wird in erster Linie das argumentative Gewicht einer Aussage, Untersuchung oder Theorie bezeichnet

2.5.2 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) [Aschenbrenner et al., 2000] dient der Einschätzung der verbalen Flüssigkeit sowie der Produktionsleistung. Er besteht aus 14 einzeln normierten Untertests, von denen in der vorliegenden Studie nur drei verwendet wurden. Die Probanden werden hierbei gebeten, in einer vorgegebenen Zeit (zwei Minuten) möglichst viele Wörter nach vorgegebenen Kriterien zu nennen. Einer der Untertests überprüft die formallexikalische Wortflüssigkeit. Die Probanden sollen dafür innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „P“ nennen, wie ihnen einfallen. In zwei weiteren Untertests wird die semantische Wortflüssigkeit überprüft, indem die Probanden im ersten Untertest zu der Kategorie „Tiere“ und in einem zweiten Untertest abwechselnd zu den Kategorien „Sportarten und Früchte“ so viele Wörter nennen sollen, wie ihnen einfallen. Es werden die richtig produzierten Wörter zusammengezählt und mit Normwerten verglichen. Die Retest-Reliabilität über drei Wochen variiert zwischen rtt = .72 und rtt = .89. Der RWT wurde an verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Patientengruppen validiert. Für jeden der einzelnen Untertests existieren eigene Normierungen in Form von altersspezifischen Prozenträngen [Aschenbrenner et al., 2000].

Der RWT war bei 27 ALS-Patienten nicht durchführbar, da diese eine bulbäre Schwäche aufwiesen und aufgrund dessen nicht in der Lage waren, zu sprechen. Als Ausschlusskriterium für den RWT diente in dem Fall die erste Variable der ALS-FRS, die sich auf die Fähigkeit der Sprachproduktion bezieht. War diese ≤ 3, so konnte der Test nicht durchgeführt werden, da die Sprachmotorik bereits beträchtlich beeinträchtigt war. Die Daten der ALS-Patienten dieser Wortflüssigkeitstests wurden mit den Daten von 18 Kontrollen aus einer vorherigen Studie verglichen [Lulé et al., 2007].

2.5.3 Aachener Aphasie Test (AAT)

Der Aachener Aphasie Test (AAT) [Huber et al., 1983] ist ein Test, der entwickelt wurde, um Aphasien jeglicher Art zu erfassen. Es werden sprachliche Störungen beim Nachsprechen, beim Lesen und Schreiben, beim Benennen und im Sprachverständnis erfasst. Der AAT besteht aus sechs Untertests, welche die Kompetenz auf allen

sprachlichen Ebenen untersuchen und überprüfen (Spontansprache, Token-Test, Nachsprechen, Benennen, Schriftsprache und Sprachverständnis).

In der vorliegenden Studie wurde lediglich der zweite Teil des Untertestes „Sprachverständnis“ durchgeführt, der das auditive Verständnis für Sätze testet. Auf den Teil, der das auditive Verständnis für Wörter testet wurde verzichtet, da Probanden, die Verständnis für Sätze besitzen auch einzelne Wörter verstehen und somit mit dieser Aufgabe unterfordert wären. In dem Teil für das Satzverständnis wird den Probanden eine Seite mit vier Zeichnungen vorgelegt und ein Satz vorgelesen. Aufgabe der Probanden ist es, auf das jeweilige Bild zu zeigen, welches zu dem vorgelesenen Satz passt. Die Reaktionen werden nach den folgenden Kriterien mit 0-3 Punkten bewertet: 3 - keine Störung, 2 - Wiederholung des Stimulus und Selbstkorrektur, 1 - ein Bild mit sprachlicher Ähnlichkeit zum Zielbild wird gewählt, 0 - keine Reaktion oder ein Bild ohne sprachliche Ähnlichkeit zum Stimulus wird ausgewählt.

Die erreichte Punktzahl nach Durchführung aller Untertests kann mit einer Normtabelle verglichen werden, um zu prüfen, ob eine Störung des Sprachverständnisses vorliegt. Allerdings sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass die Normierung ausschließlich an aphasischen Patienten stattgefunden hat, denen eine vaskuläre Störung zugrunde lag. Es liegt eine hohe interne Konsistenz der Untertests mit Werten zwischen α=.93 und α=.99 vor. Die Retest-Reliabilität ist gesichert [Huber et al., 1983].

Der Untertest „Sprachverständnis“ wurde zusätzlich an einer Stichprobe von 42 Kontrollen durchgeführt, um Vergleichswerte zu erhalten.

2.5.4 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2) – adaptierte Version

Durch den Test d2 [Brickenkamp, 1962] erfolgt die Messung von Geschwindigkeit und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung von ähnlichen visuellen Reizen. Er ermöglicht so die Beurteilung individueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen, indem geprüft wird, ob die Probanden in der Lage sind, sich bestimmten relevanten internen oder externen Reizen selektiv, d.h. unter Abschirmung gegenüber irrelevanten Stimuli, ununterbrochen zuzuwenden und diese schnell und richtig zu analysieren (richtig positive Angaben). Außerdem ermöglicht der Test eine Aussage über die Fähigkeit der frontalen Inhibition von geplantem Verhalten (falsch positive Angaben).

Der ursprüngliche Test besteht aus den Buchstaben „d“ und „p“, welche in 14 Reihen zu je 47 Zeichen angeordnet sind und oben und/oder unten mit 1 bis 4 Strichen markiert sind. Die Probanden sollen in jeder Reihe innerhalb von 20 Sekunden möglichst viele der mit 2 Strichen versehenen „d“ anmerken. Es dürfen nur „d“ mit 2 Strichen markiert werden, weder ein p, noch ein d mit mehr oder weniger als 2 Strichen ist zu berücksichtigen.
Die Split-Half-Reliabilität und die interne Konsistenz betragen für den Test zwischen .95 und .98. Die Validität des d2 wird durch eine Vielzahl an Untersuchungen belegt, unter anderem durch Studien zur [6]Konstruktvalidität, zur faktoriellen Validität und vor allem zur empirischen Validität [Brickenkamp, 1962].

Für die ALS-Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, war es wichtig, einen Test zu haben, der unabhängig von motorischen Einschränkungen durchgeführt werden kann. Da der d2 in der ursprünglichen Form für motorisch schwer beeinträchtigte Personen nicht durchführbar ist und es daher nicht möglich wäre, eine Aussage bezüglich der Leistungsfähigkeit dieser Personen zu machen, wurde der Test d2 für diese Studie als PC-Version adaptiert [Sonja Sorg, Universität Ulm, persönliche Kommunikation]. Dafür wurde jeder Buchstabe einzeln im Abstand von 1 Sekunde auf dem Bildschirm gezeigt. Wurde ein Zielreiz (ein „d“ mit zwei Strichen“) erkannt, wurde der Patient gebeten eine Augenbewegung zu machen. Die Augenbewegung wurde dann vom Studienleiter für jeden Buchstaben schriftlich in einer Tabelle festgehalten. Es wurden erfolgte und nicht-erfolgte Bewegungen notiert und im Anschluss ausgewertet (richtig positive, falsch positive und falsch negative Antworten).
Der Test besteht aus sechs Durchgängen mit jeweils 47 Buchstaben, wobei der erste Durchgang als Probedurchgang dient und nicht in die Wertung einfließt. Da bei der ALS die Augenmotorik lange Zeit unbeeinträchtigt bleibt, konnte diesen Test jeder, der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten, durchführen.
Da bei dieser adaptierten Version des Tests keine Normwerte existierten, wurde der Test mit der Kontrollgruppe K1 durchgeführt.

[6] Unter dem Begriff "Konstrukt" werden theoretische Eigenschaftsdimensionen (latente Variablen) verstanden. Konstruktvalidität bezieht sich auf die Zulässigkeit von Aussagen aufgrund der Operationalisierung über das gesamte dahinter liegende Konstrukt.

2.6 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Testungen wurden entsprechend der vorgegebenen Standards in schriftlicher Form erfasst und in Excel-Tabellen (Office 7.0 für Windows) überführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels eines standardisierten Statistikprogrammes (SPSS/ PC-Version, Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Illinois, USA).

Zur deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Tests angegeben.

Zur Testung von Faktoren (Kognition, Lebensqualität, Depressionen, verbale Intelligenz (Bildungsstand)), die möglicherweise Einfluss auf die Entscheidungen der ALS-Patienten bezüglich der Inanspruchnahme von lebensverlängernden Maßnahmen (PEG, NIV, IV) haben könnten, wurden univariate ANOVAs durchgeführt mit Zwischensubjektfaktor Entscheidungsstatus (Pro/ Contra/ Unentschlossen) der jeweiligen Maßnahme und abhängigen Variablen Kognition (AAT, d2, RWT), Lebensqualität (SEIQoL), Depressivität (ADS-K) und Bildungsstand (WST-IQ, als Maß für die verbale Intelligenz). Bei gegebener Signifikanz wurde ein Post-Hoc-Test nach Tukey durchgeführt.

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Kognition der Patienten (AAT, RWT, d2), psychosozialer Anpassung (Lebensqualität und Depressivität), sowie Bildungsstand (WST-IQ) und Ausprägung des Wunsches nach lebensverkürzenden Maßnahmen (SAHD) oder Angst vor dem Tod (Fragen 90/94 des LSTQ) wurde eine Korrelation nach Pearson durchgeführt. Eine weitere Korrelation untersuchte Zusammenhänge zwischen Kognition (AAT, RWT. d2), motorischer Einschränkung (ALS-FRS), Lebensqualität (SEIQoL) und Depressivität (ADS-K) der Patienten. Ebenfalls mit Hilfe einer Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen Lebensqualität (SEIQoL) und Depressivität (ADS-K) untersucht.

Zum Vergleich der kognitiven Fähigkeiten zwischen Patienten und Kontrollen sowie zwischen Patienten mit spinaler ALS und jenen mit bulbärer ALS wurde je eine univariate ANOVA mit Zwischensubjektfaktor Gruppe (AP vs. K1 sowie spinal vs. bulbär für d2 und AAT; AP vs. K2 für RWT) und der abhängigen Variable der Kognition (d2, AAT, RWT) durchgeführt. Der Vergleich zwischen den Patientengruppen die verbale Flüssigkeit (RWT) betreffend, war nicht möglich, da die Patienten mit bulbärer ALS in ihrer Sprachmotorik bereits zu stark eingeschränkt waren und damit kein Patient mit bulbärer Verlaufsform diesen Test durchführte.

Zur Untersuchung der Frage, ob zwischen den Patientengruppen (spinale vs. bulbäre Verlaufsform) Unterschiede in der Inanspruchnahme von lebensverlängernden Maßnahmen (Pro/Contra/Unentschlossen) bestanden, konnte aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße kein Vierfelder (Chi-Quadrat)-Test durchgeführt werden. Für diese Fragestellung wurden demnach lediglich deskriptive Angaben gemacht. Zur Testung eines möglichen Unterschieds zwischen Patienten mit spinaler und jenen mit bulbärer ALS bezüglich ihres Wunsches nach lebensverkürzenden Maßnahmen oder ihrer Todesangst wurde je eine univariate ANOVA mit Zwischensubjektfaktor „Form der ALS“ (spinal vs. bulbär) und abhängiger Variable Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen (SAHD) und Todesangst (Frage 90/94 des LSTQ) durchgeführt.

Eine univariate ANOVA wurde zum Vergleich der Gruppen (AP vs. K1; AP vs. K2) bezüglich demographischer Daten, wie Alter und Schulbildung (WST-IQ als Maß für die verbale Intelligenz) durchgeführt.

Es wurde jeweils in einem 95% Konfidenzintervall ($p < 0,05$) getestet. Es wurde bei vorhandener Signifikanz das Signifikanzniveau mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur (p/ Anzahl der Testungen = neues Signifikanzniveau) angepasst. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurde die Korrektur der multiplen Testungen nach Bonferroni jedoch nicht bei der Interpretation der Daten berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer

ALS-Patienten (AP)

An der Studie nahmen 48 ALS-Patienten teil, von ihnen waren 18 weiblich und 30 männlich. Das mittlere Alter betrug 60 Jahre im Bereich zwischen 34 und 77 Jahren [Tabelle 1].

Neunundzwanzig der Patienten hatten einen Hauptschulabschluss, neun einen Realschulabschluss, vier besaßen die Fachhochschulreife und sechs Patienten hatten ein Studium absolviert. Die mittlere verbale Intelligenz als Maß des Bildungsstandes (WST-IQ) lag bei 96,9 im Bereich zwischen 93,23 und 100,57 [Tabelle 1]

Die Diagnose der ALS wurde nach El-Escorial-Kriterien gestellt, wonach 33 Patienten einen spinalen und elf einen bulbären Verlaufstyp zeigten, bei vier der Patienten lagen keine Angaben vor. Bei 40 Patienten war die ALS sporadisch aufgetreten und bei zwei Patienten familiär (von sechs Patienten lagen keine Daten vor). Die durchschnittliche Zeit seit Diagnose betrug 33 ± 42 Monate im Bereich zwischen 1 und 240 Monaten [Tabelle 1].

Ein Beatmungsgerät wurde von 20 Patienten genutzt, wobei sich zwei Patienten invasiv beatmen ließen. Die Ernährung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) erfolgte bei fünf Patienten [Tabelle1].

Kontrollen – Gruppe 1 (K 1)

Es nahmen 58 gesunde Kontrollpersonen (K1 für AAT und d2) teil, 34 weibliche und 24 männliche. Ihr mittleres Alter betrug 67 Jahre im Bereich zwischen 42 und 85 Jahren [Tabelle 1].

Von dieser Gruppe hatten neun einen Hauptschulabschluss, 17 einen Realschulabschluss, fünf hatten das Abitur und 25 ein abgeschlossenes Studium. Zwei hatten keine Angaben gemacht [Tabelle1].

In dieser Gruppe lag die mittlere verbale Intelligenz als Maß des Bildungsstandes (WST-IQ) bei einem Niveau von 113,02 in einem Bereich zwischen 109,72 und 116,32 [Tabelle 1].

Die Patienten waren signifikant älter und zeigten eine niedrigere sprachliche Intelligenz als die erste Kontrollgruppe (K 1). Der Anteil weiblicher Personen lag bei den Patienten bei 18 von 48 (37%) Personen, in der ersten Kontrollgruppe dagegen bei 34 von 58 (58%) Personen.

Kontrollen – Gruppe 2 (K 2)

Weiterhin nahmen 18 Kontrollpersonen (K2 für RWT), sieben weibliche und elf männliche an der Studie teil. Ihr mittleres Alter betrug 55 Jahre im Bereich zwischen 35 und 71 Jahren [Tabelle 1].

In dieser Gruppe lag die verbale Intelligenz als Maß des Bildungsstandes (WST-IQ) bei einem mittleren Niveau von 110,11 in einem Bereich von 105,43 bis 114,79.

Patienten zeigten eine niedrigere sprachliche Intelligenz als die zweite Kontrollgruppe (K 2) [Tabelle 1]. Hier lag der Anteil an weiblichen Probanden bei sieben von 18 (38%) Personen.

Tabelle 1:

Soziodemographische und klinische Daten der Studienteilnehmer: Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS; N=48), Gesunde Kontrollen – Gruppe 1 (K 1; N=58) und Kontrollen – Gruppe 2 (K 2; N=18). Mittelwert ± Standardabweichung; * gibt die statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		ALS (N= 48)	**K 1 (N= 58)**	**(ALS + K1)**		**K 2 (N= 18)**	**(ALS + K2)**	
				F	**p**		**F**	**p**
Alter		60,23 ± 10,87	66,74 ± 8,4	12,1	0,001 *	54,82 ± 12,17	3,7	0,06
Geschlecht	weiblich	18	34			7		
	männlich	30	24			11		
Schul-abschluss	Hauptschule	29	9			110,11 ± 9,41		
	Realschule	9	17					
	Abitur	0	5					
	Fachhochschulreife	4	0					
	abgeschlossenes Studium	6	25					
	Sonstiges	0	2					
Verbale Intelligenz (WST-IQ) als Maß für die Bildung		96,9 ± 11,63	113,02 ± 10,59	43,6	0,00*		17,9	0,00*
Diagnose-dauer		33,45 ± 42,12						
ALS-Form	sporadisch	40						
	familiär	2						
	keine Angabe	6						
ALS-Typ	spinal	33						
	bulbär	11						
	keine Angabe	4						
Beatmung	nicht-invasiv	18						
	invasiv	2						
Künstliche Ernährung (PEG)		5						

3.2 Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen

3.2.1 Lebensverlängernde Maßnahmen (LSTQ)

Von den ALS-Patienten (N = 48) entschieden sich 12 (25%) für eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), 12 (25%) entschieden sich dagegen, und 20 (42 %) hatten sich noch nicht entschieden. Von 4 (8%) Patienten existierten keine Angaben.
Für eine nicht-invasive Maskenbeatmung (NIV) entschieden sich 28 Patienten (58%), 3 Patienten (6%) entschieden sich dagegen und 14 Patienten (29%) hatten sich noch nicht entschieden. Drei weitere Patienten machten keine Angaben (6%).
Die invasive Beatmung (IV) wurde von 3 Patienten (6%) gewünscht, von 14 Patienten (29%) abgelehnt und 22 (46%) hatten sich noch nicht entschieden. Von 9 Patienten (19%) lagen keine Angaben vor.
Insgesamt 23 (48%) ALS-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung bereits eine Patientenverfügung verfassen lassen, um ihren derzeitigen Willen bezüglich der lebensverlängernden Maßnahmen zu dokumentieren.

3.2.2 Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen (SAHD)

Von den ALS-Patienten (N = 42) hatten sechs (14 %) einen schwachen Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen und keiner der Patienten zeigte einen starken Wunsch. Der Mittelwert der SAHD lag bei 3,98 ± 2,46 im Bereich zwischen 0 und 10.

3.2.3 Angst vor dem Tod (Frage 90/94 des LSTQ)

Von den Patienten (N = 48) gaben 8 (16,7%) an Angst vor dem Tod zu haben. Weitere 13 Patienten (27%) wollten keine Angaben zu der Frage machen. Die Übrigen 27 Patienten (56%) gaben an keine Angst vor dem Tod zu haben.

3.3 Einflussfaktoren auf die Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen

3.3.1 Einflussfaktoren auf Entscheidungen zu lebensverlängernden Maßnahmen

Es zeigte sich, dass keiner der Tests zu kognitiven Fähigkeiten (AAT, d2, RWT) einen signifikanten Einfluss auf die Inanspruchnahme zu lebensverlängernden Maßnahmen (PEG, NIV, IV) hatte [Tabelle 2, 3, 4].

Die Depressivität (ADS-K) hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Entscheidungen der Patienten [Tabelle 5].

Für die Lebensqualität zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Entscheidung bezüglich der Inanspruchnahme einer PEG ($F = 3,99$, $p = 0,03$) [Tabelle 5]. Nachdem das Ergebnis signifikant war, musste in diesem Fall ein Post-Hoc Test nach Tukey durchgeführt werden. Dieser Test diente dazu, festzustellen, zwischen welchen der drei möglichen Antworten eine Signifikanz bestand. Das Ergebnis zeigte, dass der signifikante Unterschied des beobachteten Mittelwertes zwischen „gegen eine PEG entschieden“ (MW 61,67) und „ noch nicht entschieden“ (MW 75,55) bestand. Nach Bonferroni-Korrektur wäre der Wert nicht signifikant.

Ein Trend zeigte sich ebenfalls bezüglich der Entscheidung zur nicht-invasiven Maskenbeatmung (NIV). Dieses Ergebnis erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau [Tabelle 5]. Auf die Entscheidung zur invasiven Beatmung (IV) hatte die Lebensqualität keinen Einfluss [Tabelle 5].

Es zeigte sich, dass der Bildungsstand (WST- IQ, als Maß für die verbale Intelligenz) keinen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung zu lebensverlängernden Maßnahmen (PEG, NIV, IV) hatte [Tabelle 6].

Tabelle 2:

Zusammenhang von kognitiven Fähigkeiten der Patienten und ihrer Entscheidung für eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG; Pro/Contra/unentschlossen). Kognitive Fähigkeiten: Aufmerksamkeit anhand des d2-Aufmerksamkeitstest (verpasste Antworten, d2-misses; falsch positive Antworten, d2-false alarms), Sprachverständnis anhand des Aachener Aphasie Test (AAT), Wortflüssigkeit anhand des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Untertest P-Wörter, RWT-P; Untertest Tiere, RWT-Ti; Untertest Kategorienwechsel Sportarten-Früchte, RWT-SF). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD); * gibt die statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
d2-misses	Patienten, die für PEG sind	6	17,33	26,32	0,27	0,77
	Patienten, die gegen PEG sind	11	10,36	16,23		
	Unentschlossene	12	12,25	16,68		
d2-false alarms	Patienten, die für PEG sind	6	6,33	7,06	1,21	0,31
	Patienten, die gegen PEG sind	11	2,00	1,61		
	Unentschlossene	12	5,58	8,66		
AAT	Patienten, die für PEG sind	12	26,5	3,00	0,65	0,53
	Patienten, die gegen PEG sind	12	27,92	2,39		
	Unentschlossene	20	26,75	3,93		
RWT-P	Patienten, die für PEG sind	2	14,00	5,66	1,78	0,20
	Patienten, die gegen PEG sind	8	14,38	5,15		
	Unentschlossene	10	10,40	4,03		
RWT-Ti	Patienten, die für PEG sind	2	35,50	10,61	1,28	0,30
	Patienten, die gegen PEG sind	8	27,00	9,10		
	Unentschlossene	10	25,80	6,25		
RWT-SF	Patienten, die für PEG sind	2	21,50	4,95	1,18	0,33
	Patienten, die gegen PEG sind	8	18,00	3,67		
	Unentschlossene	10	16,60	4,48		

Tabelle 3:

Zusammenhang von kognitiven Fähigkeiten der Patienten und ihrer Entscheidung für eine nicht-invasive Maskenbeatmung (NIV; Pro/Contra/unentschlossen). Kognitive Fähigkeiten: Aufmerksamkeit anhand des d2-Aufmerksamkeitstest (verpasste Antworten, d2-misses; falsch positive Antworten, d2-false alarms), Sprachverständnis anhand des Aachener Aphasie Test (AAT), Wortflüssigkeit anhand des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Untertest P-Wörter, RWT-P; Untertest Tiere, RWT-Ti; Untertest Kategorienwechsel Sportarten-Früchte, RWT-SF). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD); * gibt die statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
d2-misses	Patienten, die für NIV sind	16	9,88	14,72	0,37	0,70
	Patienten, die gegen NIV sind	3	15,00	22,52		
	Unentschlossene	10	16,10	23,21		
d2-false alarms	Patienten, die für NIV sind	16	4,63	7,71	0,11	0,90
	Patienten, die gegen NIV sind	3	2,67	1,16		
	Unentschlossene	10	4,20	5,87		
AAT	Patienten, die für NIV sind	28	27,00	3,56	0,26	0,77
	Patienten, die gegen NIV sind	3	28,33	2,89		
	Unentschlossene	14	26,79	2,97		
RWT-P	Patienten, die für NIV sind	12	11,83	4,49	1,05	0,37
	Patienten, die gegen NIV sind	3	16,33	6,66		
	Unentschlossene	5	12,4	4,67		
RWT-Ti	Patienten, die für NIV sind	12	27,83	6,53	0,94	0,41
	Patienten, die gegen NIV sind	3	27,67	6,35		
	Unentschlossene	5	22,80	8,70		
RWT-SF	Patienten, die für NIV sind	12	17,50	4,46	0,18	0,84
	Patienten, die gegen NIV sind	3	18,33	0,58		
	Unentschlossene	5	16,60	4,04		

Tabelle 4:

Zusammenhang von kognitiven Fähigkeiten der Patienten und ihrer Entscheidung für eine invasive Beatmung (IV; Pro/Contra/unentschlossen). Kognitive Fähigkeiten: Aufmerksamkeit anhand des d2-Aufmerksamkeitstest (verpasste Antworten, d2-misses; falsch positive Antworten, d2-false alarms), Sprachverständnis anhand des Aachener Aphasie Test (AAT), Wortflüssigkeit anhand des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Untertest P-Wörter, RWT-P; Untertest Tiere, RWT-Ti; Untertest Kategorienwechsel Sportarten-Früchte, RWT-SF). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD); * gibt die statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
d2-misses	Patienten, die für IV sind	1	12,00		0,00	1,00
	Patienten, die gegen IV sind	10	11,30	16,79		
	Unentschlossene	14	11,36	20,81		
d2-false alarms	Patienten, die für IV sind	1	4,00		0,11	0,90
	Patienten, die gegen IV sind	10	5,20	9,56		
	Unentschlossene	14	3,79	5,27		
AAT	Patienten, die für IV sind	3	27,00	1,73	0,63	0,54
	Patienten, die gegen IV sind	14	27,93	2,20		
	Unentschlossene	22	26,59	4,19		
RWT-P	Patienten, die für IV sind	0			3,12	0,10
	Patienten, die gegen IV sind	8	15,12	5,19		
	Unentschlossene	9	11,22	3,90		
RWT-Ti	Patienten, die für IV sind	0			0,42	0,53
	Patienten, die gegen IV sind	8	25,88	8,20		
	Unentschlossene	9	28,22	6,74		
RWT-SF	Patienten, die für IV sind	0			0,08	0,78
	Patienten, die gegen IV sind	8	18,00	3,67		
	Unentschlossene	9	17,44	4,36		

Tabelle 5:

Zusammenhang von psychosozialer Anpassung, wie subjektiver Lebensqualität (SEIQoL) und Depression (ADS-K) der Patienten und ihrer Entscheidung zu lebensverlängernden Maßnahmen, wie perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), nicht-invasive Maskenbeatmung (NIV) und invasive Beatmung über ein Tracheostoma (IV; Pro/Contra/unentschlossen). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD); * gibt die statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009

		N	MW	SD	F	p
ADS-K	Patienten, die für PEG sind	12	10,75	7,41	1,79	0,18
	Patienten, die gegen PEG sind	12	7,00	4,71		
	Unentschlossene	20	7,15	5,06		
SeiQoL	Patienten, die für PEG sind	11	66,76	10,85	3,99	0,03*
	Patienten, die gegen PEG sind	10	61,66	14,20		
	Unentschlossene	15	75,55	12,31		
ADS-K	Patienten, die für NIV sind	28	7,86	5,43	0,08	0,92
	Patienten, die gegen NIV sind	3	9,00	4,00		
	Unentschlossene	14	7,57	6,07		
SEIQoL	Patienten, die für NIV sind	23	72,45	12,50	3,02	0,06
	Patienten, die gegen NIV sind	3	53,69	21,90		
	Unentschlossene	10	67,14	11,08		
ADS-K	Patienten, die für IV sind	3	13,00	11,79	1,51	0,23
	Patienten, die gegen IV sind	14	6,64	4,72		
	Unentschlossene	22	7,82	5,82		
SEIQoL	Patienten, die für IV sind	3	62,43	14,08	2,07	0,15
	Patienten, die gegen IV sind	11	62,92	14,08		
	Unentschlossene	18	72,59	13,07		

Tabelle 6:

Zusammenhang von Bildungsstand gemessen anhand des Wortschatztest (WST-IQ als Maß für die verbale Intelligenz) der Patienten und ihrer Entscheidung zu lebensverlängernden Maßnahmen, wie perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), nicht-invasive Maskenbeatmung (NIV) und invasive Beatmung über ein Tracheostoma (IV; Pro/Contra/unentschlossen). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD); * gibt die statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
WST-IQ	Patienten, die für PEG sind	10	91,80	14,05	2,23	0,12
	Patienten, die gegen PEG sind	10	102,00	10,25		
	Unentschlossene	17	97,18	8,86		
	Patienten, die für NIV sind	24	98,29	10,64	1,50	0,24
	Patienten, die gegen NIV sind	3	106,00	12,53		
	Unentschlossene	11	93,73	12,73		
	Patienten, die für IV sind	3	93,67	18,15	1,32	0,28
	Patienten, die gegen IV sind	11	101,09	10,52		
	Unentschlossene	18	94,72	9,82		

3.3.2 Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren und dem Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen

Die Korrelation zwischen kognitiven Fähigkeiten (AAT, d2, RWT) und dem Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen (SAHD) von ALS-Patienten zeigte keine statistische Signifikanz [Tabelle 7].

Ebenfalls keine statistische Signifikanz fand sich in der Korrelation zwischen psychosozialer Anpassung (Lebensqualität und Depression) und dem Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen [Tabelle 7].

Die Korrelation zwischen Bildungsstand (WST-IQ, als Maß für die verbale Intelligenz) und dem Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen zeigte ebenfalls keine statistische Signifikanz [Tabelle 7].

3.3.3 Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren und Todesangst

Die Korrelation der kognitiven Tests (AAT, d2, RWT) mit der Angst vor dem Tod (LSTQ) zeigte keine statistische Signifikanz.

Die Korrelation zwischen psychosozialer Anpassung (Lebensqualität und Depression) und Todesangst zeigte bezogen auf die Lebensqualität keine statistische Signifikanz. Eine positive Signifikanz bestand bezüglich der Depressivität, in dem Sinne, dass eine höhere Depressivität mit einer erhöhten Angst vor dem Tod korreliert [Tabelle 7].

Die Korrelation zwischen Bildungsstand (WST) und der Todesangst (Frage 90/94 LSTQ) der ALS-Patienten zeigte keine statistische Signifikanz [Tabelle 7].

Tabelle 7:

Korrelation von kognitiven Funktionen, Bildungsstand, Lebensqualität, Depressivität, Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen (SAHD) sowie der Angst vor dem Tod (Frage 90/94, LSTQ) der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS). Kognitive Funktionen: Aufmerksamkeit anhand des d2-Aufmerksamkeitstest (verpasste Antworten, d2-misses; falsch positive Antworten, d2-false alarms), Sprachverständnis anhand des Aachener Aphasie Test (AAT), Wortflüssigkeit anhand des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Untertest P-Wörter, RWT-P; Untertest Tiere, RWT-Ti; Untertest Kategorienwechsel Sportarten-Früchte, RWT-SF). Bildungsstand anhand des Wortschatztest (WST-IQ, als Maß für die verbale Intelligenz), Lebensqualität anhand des Schedule for the evaluation of individual quality of life (SEIQoL) und Depressivität anhand der allgemeinen Depressionsskala (ADS-K). * gibt die statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

	SAHD			**LSTQ (Frage 90/94)**		
	N	**r**	**p**	**N**	**r**	**p**
Kognitive Tests						
d2-misses		0,31	0,11		0,20	0,34
d2- false alarms	29	-0,16	0,41	25	-0,004	0,99
RWT-P		0,42	0,07		0,49	0,06
RWT-Ti		0,35	0,14		-0,16	0,55
RWT-SF	19	0,28	0,25	16	-0,40	0,13
AAT	42	0,17	0,29	35	-0,15	0,40
Weitere Tests						
WST	36	0,19	0,26	29	-0,28	0,14
SEIQoL	35	-0,21	0,23	30	-0,15	0,44
ADS-K	42	0,12	0,44	35	0,45	0,00*

3.4 Kognition bei ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen

3.4.1 kognitive Testungen

Testung der demenziellen Veränderungen (MMST)

Im Minimental-Status-Test erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 19,7 ± 1,8 im Bereich zwischen 14 und 21 Punkten. Demnach wies keiner von ihnen eine signifikante fronto-temporale Demenz auf.

Testung der verbalen Flüssigkeit

Die ALS-Patienten (AP: N = 21) zeigten signifikante Unterschiede in allen drei Untertests des RWT (P-Wörter: RWT-P, Tiere: RWT-Ti, Kategorienwechsel Sportarten-Früchte: RWT-SF) im Vergleich zu den Kontrollen der Gruppe 2 (K2: N = 18) [Tabelle 8]. Dieser Unterschied bliebe auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant.

Tabelle 8:

Verbale Flüssigkeit der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS; N=21) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe 2 (K2; N = 18) anhand von drei Untertests des Regensburger Wortflüssigkeitstest (Untertest P-Wörter, RWT-P; Untertest Tiere, RWT-Ti; Untertest Kategorienwechsel Sportarten-Früchte, RWT-SF). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), * gibt die statistische Signifikanz mit $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
RWT-P	ALS	21	12,52	4,76		
	K	18	18,06	3,62	16,23	0,000*
RWT-Ti	ALS	21	27,33	7,76		
	K	18	35,62	7,81	11,11	0,002*
RWT-SF	ALS	21	17,76	4,16		
	K	18	24,33	3,76	26,44	0,000*

Testung des Sprachverständnis

Die Patienten (N = 48) zeigten keine signifikanten Unterschiede (F = 1,25; p = 0,27) im Test zum Sprachverständnis im Vergleich zu gesunden Personen (K1; N = 42) der Kontrollgruppe 1 [Tabelle 9].

Tabelle 9:

Testung des Sprachverständnis der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS; N=48) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (K 1; N = 42) anhand eines Untertests des Aachener Aphasie Test (AAT). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), * gibt die statistische Signifikanz mit $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
AAT	ALS	48	26,92	3,36		
	K1	42	27,60	2,18	1,25	0,27

Testung der Aufmerksamkeit

Die ALS-Patienten (N = 31) zeigten einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen (K1; N = 57) in der Testung der Aufmerksamkeit. Dieser Unterschied bezog sich auf die falsch negativen Antworten (misses) [Tabelle 10, Abbildung 1]. Dieser signifikante Wert wäre nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant.

Die Daten eines Patienten wurden aus der Wertung herausgenommen, da diese mit einem Wert von 70 mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt waren. Es ist anzunehmen, dass er eventuell die Testinstruktionen nicht verstanden hatte.

Tabelle 10:

Aufmerksamkeit der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS; N = 31) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (K 1; N = 57) anhand einer adaptierten Version des d2- Aufmerksamkeitstest (verpasste richtige Antworten, d2-misses; falsch positive Antworten, d2-false alarms). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), * gibt die statistische Signifikanz mit $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
D2-misses	ALS	31	12,26	17,80	4,29	0,04*
	K1	57	5,79	11,44		
D2-false alarms	ALS	31	5,55	9,56	0,05	0,83
	K1	57	6,12	13,15		

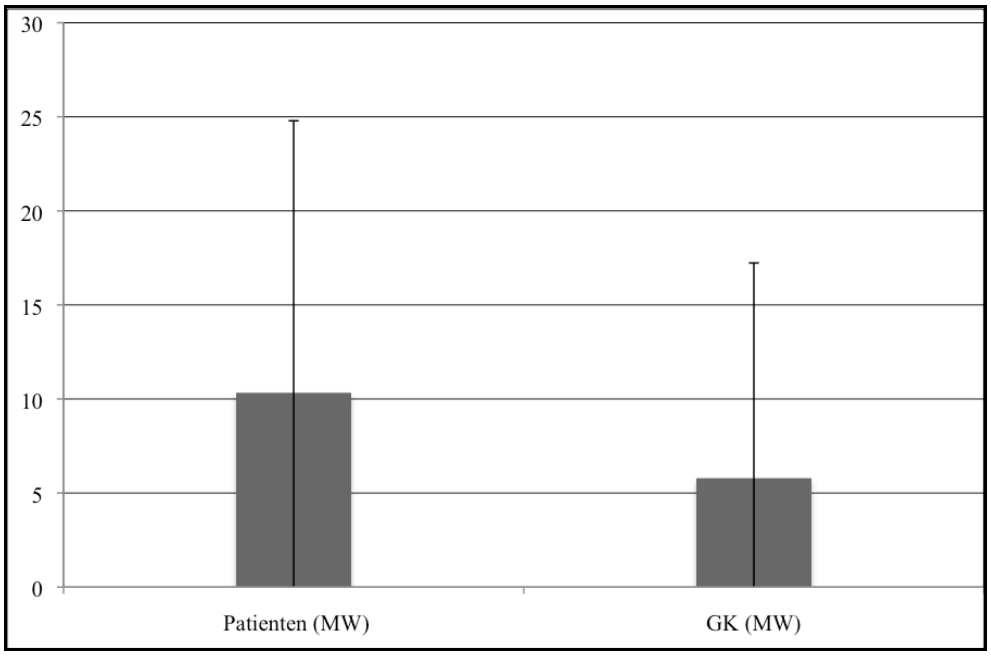

Abbildung 1:

Verpasste Antworten im d2-Aufmerksamkeitstest (d2-misses) der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS; N = 31) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (K1; N = 57). Mittelwert ± Standardabweichung. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

Zusammenhang zwischen Kognition und motorischen Einschränkungen

Es bestand kein Zusammenhang zwischen den motorischen Einschränkungen und den kognitiven Funktionen der Patienten [Tabelle 11].

3.5 Psychosoziale Anpassung : Lebensqualität und Depression

Individuelle Lebensqualität

Die ALS-Patienten (N =39) zeigten im Durchschnitt eine subjektive Lebensqualität, die sich im oberen Drittel der Skala und damit in einem Bereich befand, der eine gute Lebensqualität angibt. Der Mittelwert lag bei 69,47 ± 13,58 % mit einem Minimum von 37 und einem Maximum von 100% [Abbildung 2].

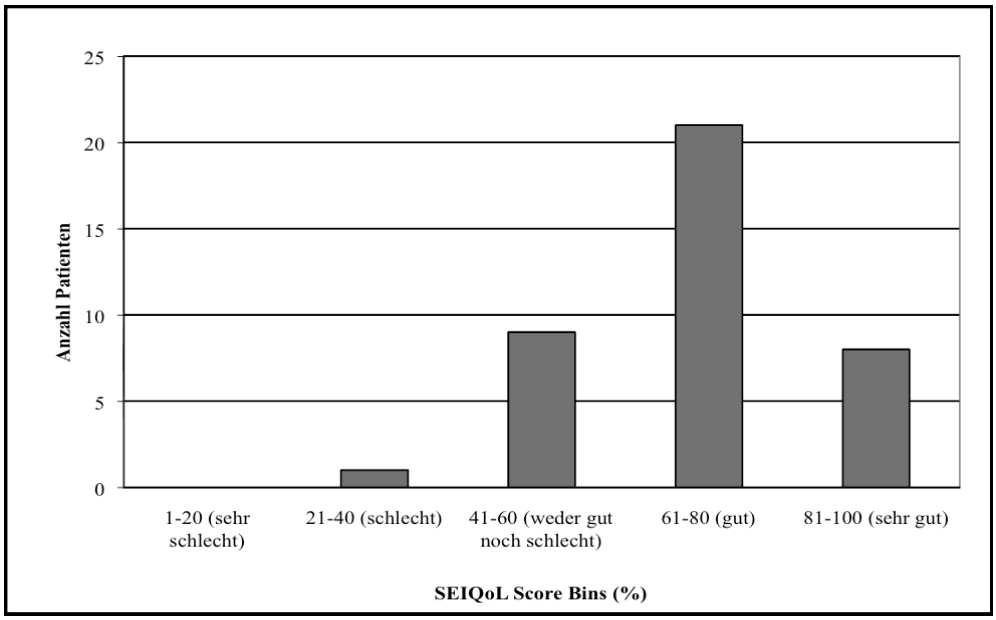

Abbildung 2:

Darstellung der subjektiven Lebensqualität der ALS-Patienten (N = 39), anhand ihrer Einschätzung im Schedule for the evaluation of individual quality of life (SEIQoL; Score: Anteil von 100%). Der Score setzt sich aus der Zufriedenheit der Patienten mit ihren wichtigsten 5 Lebensbereichen und deren relativer Wichtigkeit zueinander zusammen. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

Depressionen – ADS-K

Von den ALS-Patienten (N = 48) wiesen 8,3% (4 von 48) eine relevante depressive Symptomatik auf. Im Durchschnitt betrug der Wert der Patienten im Test 8,25 ± 5,82 im Bereich von 0 bis 23.

Zusammenhang Lebensqualität – Depressionen

Bei den Patienten (N = 39) zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang (r = - 0,49, p = 0,002) zwischen depressiven Symptomen und der Einschätzung der eigenen Lebensqualität. Je geringer die Ausprägung der depressiven Symptomatik war, desto höher war die Lebensqualität [Abbildung 3, Tabelle 11].

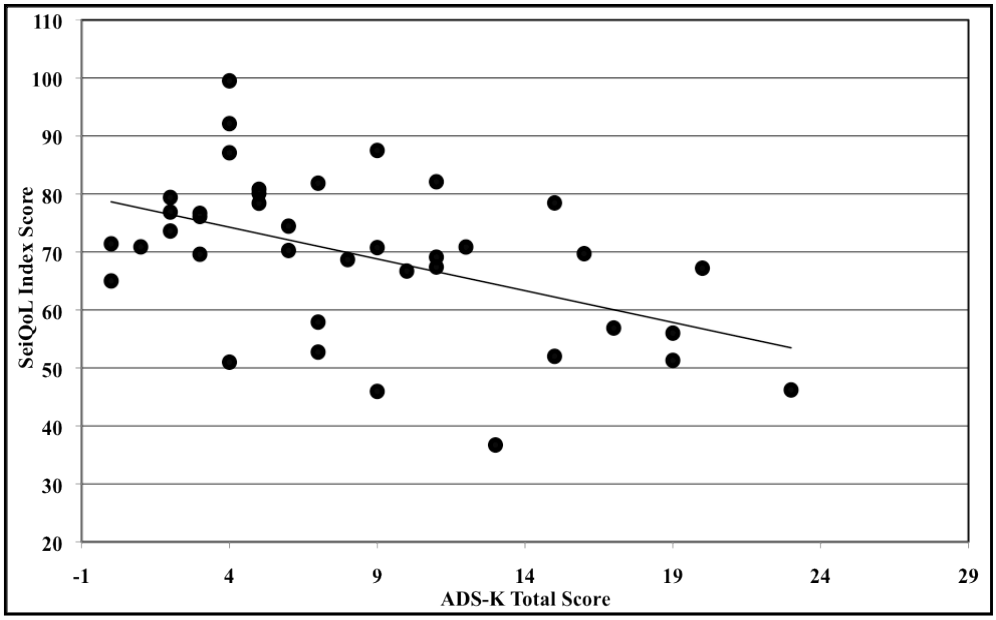

Abbildung 3:
Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen (Gesamtsummenscore der Allgemeinen Depressionsskala, ADS-K) und Einschätzung der individuellen Lebensqualität (Schedule for the evaluation of individual quality of life, SEIQoL Index Score) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (N = 39). r = - 0,49, p = 0,002. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

Zusammenhang motorische Einschränkung – psychosoziale Anpassung

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der motorischen Fähigkeit (ALS-FRS) und den depressiven Symptomen (ADS-K) der Patienten (N = 48). Auch zwischen motorischen Einschränkungen (ALS-FRS) und subjektiver Lebensqualität (SEIQoL) der ALS-Patienten (N = 39) gab es keinen signifikanten Zusammenhang [Tabelle 11].

Zusammenhang Kognition – Lebensqualität

Es gab keinen Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und der subjektiven Lebensqualität bei den Patienten [Tabelle 11].

Zusammenhang Kognition – Depressionen

Ein signifikant positiver Zusammenhang [r = 0,44, p = 0,05] bestand zwischen dem Auftreten von Depressionen und der Produktionsleistung der Patienten (N = 21) im Untertest Sportarten-Früchte des RWT [Abbildung 4, Tabelle 11]. Patienten mit einem höheren Wert im ADS-K, also einer stärkeren depressiven Symptomatik, zeigten demnach eine höhere Produktionsleistung im RWT. Nach Bonferroni-Korrektur wäre dieses Ergebnis nicht signifikant.
Ansonsten gab es keinen Zusammenhang zwischen Kognition und dem Auftreten von depressiven Symptomen.

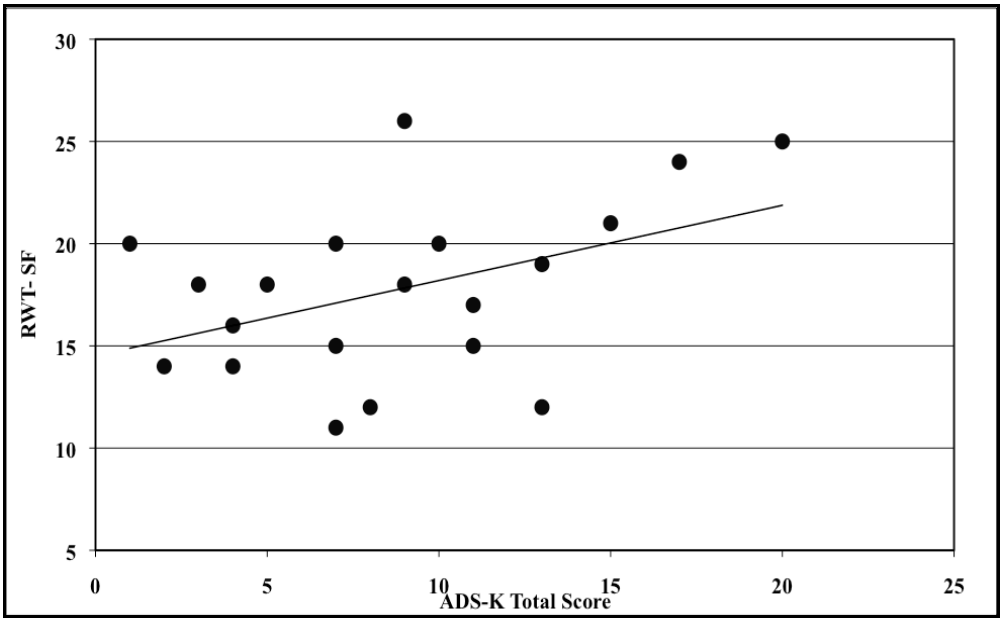

Abbildung 4:
Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen (Gesamtsummenscore der Allgemeinen Depressionsskala, ADS-K) und Produktionsleistung von Wörtern im Untertest für semantischen Kategorienwechsel des Regensburger Wortflüssigkeitstestes (RWT, Untertest Sportarten-Früchte) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS; N = 21). r = 0,44; p = 0,05. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

Tabelle 11:

Korrelation von Depression, Lebensqualität und motorischen Fähigkeiten mit kognitiven Fähigkeiten der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS). Depressionen gemessen anhand der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K), Lebensqualität anhand des Schedule for the evaluation of individual quality of life (SEIQoL), motorische Fähigkeiten anhand der ALS-functional rating scale (ALS-FRS), kognitive Fähigkeiten: Sprachverständnis gemessen anhand des Aachener Aphasie Test (AAT), Aufmerksamkeit anhand des d2-Aufmerksamkeitstest (verpasste Antworten, d2-misses; falsch positive Antworten, d2-false alarms), Wortflüssigkeit anhand des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Untertest P-Wörter, RWT-P; Untertest Tiere, RWT-Ti; Untertest Kategorienwechsel Sportarten-Früchte, RWT-SF). * gibt die statistische Signifikant für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

	ADS-K			**SEIQoL**			**ALS-FRS**		
	N	**r**	**p**	**N**	**r**	**p**	**N**	**r**	**p**
Kognitive Tests									
AAT	48	0,02	0,92	39	-0,06	0,69	48	-0,12	0,40
d2-miss		-0,03	0,88		-0,11	0,58		0,27	0,15
d2- false alarms	31	-0,23	0,23	27	0,19	0,35	31	0,18	0,34
RWT-P		0,04	0,88		-0,25	0,34		-0,40	0,07
RWT-Ti		0,23	0,32		-0,21	0,43		-0,11	0,63
RWT-SF	21	0,44	0,05*	17	0,19	0,46	21	-0,36	0,11
Weitere Tests									
ALS-FRS	48	0,04	0,80	39	0,08	0,64	-	-	-
SEIQoL	39	-0,49	0,002*	-	-	-	-	-	-

3.6 Unterschiede zwischen bulbärer und spinaler Verlaufsform

3.6.1 Unterschiede in den Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen

Die deskriptive Analyse zeigte, dass weniger Patienten mit bulbärer ALS gegen die lebensverlängernden Maßnahmen waren, als Patienten mit spinaler ALS. Keiner der bulbären Patienten war schon entschieden gegen eine PEG und nur einer (2 %) gegen IV. Demgegenüber waren 32% der Patienten mit spinaler ALS gegen eine PEG und 35%

gegen eine IV. Patienten mit bulbärer ALS waren auch eher positiv den lebensverlängernden Maßnahmen gegenüber eingestellt (45% für eine PEG), als Patienten mit der spinalen Verlaufsform (18% für eine PEG) jedoch nicht in Bezug auf die nicht-invasive Maskenbeatmung, welcher beide Gruppen eher positiv gegenüberstanden [Tabelle 12].

Viele Patienten waren jedoch auch noch unentschlossen zum Zeitpunkt der Befragung. Dies galt für beide Gruppen gleichermaßen.

Tabelle 12:

Prozentuale Darstellung der Einstellung zu lebensverlängernden Maßnahmen, wie perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), nicht-invasive Beatmung (NIV) und invasive Beatmung (IV) von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) mit spinaler Verlaufsform (PS, N = 43) im Vergleich zu Patienten mit bulbärer Verlaufsform (PB, N = 11). Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

	Patienten, die für PEG sind	**Patienten, die gegen PEG sind**	**Unentschlossene**	**Keine Angaben**
PS (N = 34)	6 (17,6 %)	11 (32,4 %)	14 (41,2 %)	3
PB (N = 11)	5 (45,5 %)	0	5 (45,5 %)	1
	Patienten, die für NIV sind	**Patienten, die gegen NIV sind**	**Unentschlossene**	**Keine Angaben**
PS (N = 34)	20 (58,8 %)	3 (8,8 %)	9 (26,5 %)	2
PB (N = 11)	6 (54,5 %)	0	4 (36,4 %)	1
	Patienten, die für IV sind	**Patienten, die gegen IV sind**	**Unentschlossene**	**Keine Angaben**
PS (N = 34)	2 (5,9 %)	12 (35,3 %)	14 (41,2 %)	6
PB (N = 11)	1 (9,1 %)	1 (1,9 %)	6 (54,5 %)	3

3.6.2 Unterschiede bezüglich dem Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen (SAHD)

Es konnte kein signifikanter Unterschied ($F = 1,71$; $p = 0,20$) zwischen Patienten mit bulbärer ($N = 10$) und jenen mit spinaler ($N = 31$) ALS bezüglich ihres Wunsches nach lebensverkürzenden Maßnahmen (SAHD) festgestellt werden [Tabelle 13].

Tabelle 13:

Wunsch nach beschleunigtem Versterben anhand des Schedule of attitudes towards hastened death (SAHD) bei Patienten mit spinaler Amyotropher Lateralsklerose (ALS; PS; N = 31) und jenen mit bulbärer ALS (PB; N = 10). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), * gibt die statistische Signifikant für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
SAHD	PB	10	2,80	2,04		
	PS	31	4,39	2,53	1,71	0,20

3.6.3 Unterschiede bezüglich der Todesangst (LSTQ, Frage 90/94) der Patienten

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (F = 2,44; p = 0,10) zwischen bulbären (N = 6) und spinalen (N = 27) ALS-Patienten, was ihre Angst vor dem Tod betrifft [Tabelle 14].

Tabelle 14:

Unterschiede in der Ausprägung von Todesangst gemessen anhand des Life sustaining treatment Qustionnaire (LSTQ) bei Patienten mit spinaler Amyotropher Lateralsklerose (ALS; PS; N = 27) im Vergleich zu Patienten mit bulbärer ALS (PB; N = 6). Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), * gibt die statistische Signifikant für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
LSTQ - Frage nach Todesangst	PB	6	2,00	1,55		
	PS	27	1,67	1,07	2,44	0,10

3.6.4 Unterschiede der Kognition zwischen bulbärer und spinaler Verlaufsform

Patienten mit bulbärer Verlaufsform der ALS (N = 7/9) zeigten signifikant häufiger falsch positive Angaben im d2 (F = 17,56, p < 0,01), als Patienten mit spinaler Verlaufsform (N = 23/30) [Tabelle 15, Abbildung 5]. Auch nach Bonferroni-Korrektur bliebe der signifikante

Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestehen. Für keine der anderen kognitiven Tests (AAT, d2 falsch negative) bestand ein Unterschied zwischen den Verlaufsformen.
Es bestand auch kein Unterschied zwischen Patienten mit spinaler Verlaufsform und jenen mit bulbärer Verlaufsform bezüglich ihres Bildungsstandes (WST) [Tabelle 15].

Tabelle 15:

Kognitive Leistungen der Patienten mit spinaler Verlaufsform (PS; N = 34, nicht alle Patienten konnten alle Testungen durchführen) im Vergleich zu Patienten mit bulbärer Verlaufsform (PB; N = 11, nicht alle Patienten konnten alle Testungen durchführen) der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Kognitive Fähigkeiten: Aufmerksamkeit gemessen anhand des d2-Aufmerksamkeitstest (verpasste Antworten, d2-misses; falsch positive Antworten, d2-false alarms), Sprachverständnis gemessen anhand des Aachener Aphasie Test (AAT), verbale Intelligenz gemessen anhand des Wortschatztest (WST-IQ) Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), * gibt die statistische Signifikant für $p \leq 0,05$ an. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

		N	MW	SD	F	p
Kognitive Tests						
D2-misses	PS	23	11,70	16,03		
	PB	7	15,86	24,53	0,28	0,60
D2- false alarms	PS	23	2,48	2,09		
	PB	7	16,43	16,18	17,56	0,00*
AAT	PS	34	27,18	3,36		
	PB	11	26,00	3,77	0,96	0,33
Weitere Tests						
WST-IQ	PS	30	98,13	10,58		
	PB	9	91,44	13,84	2,40	0,13

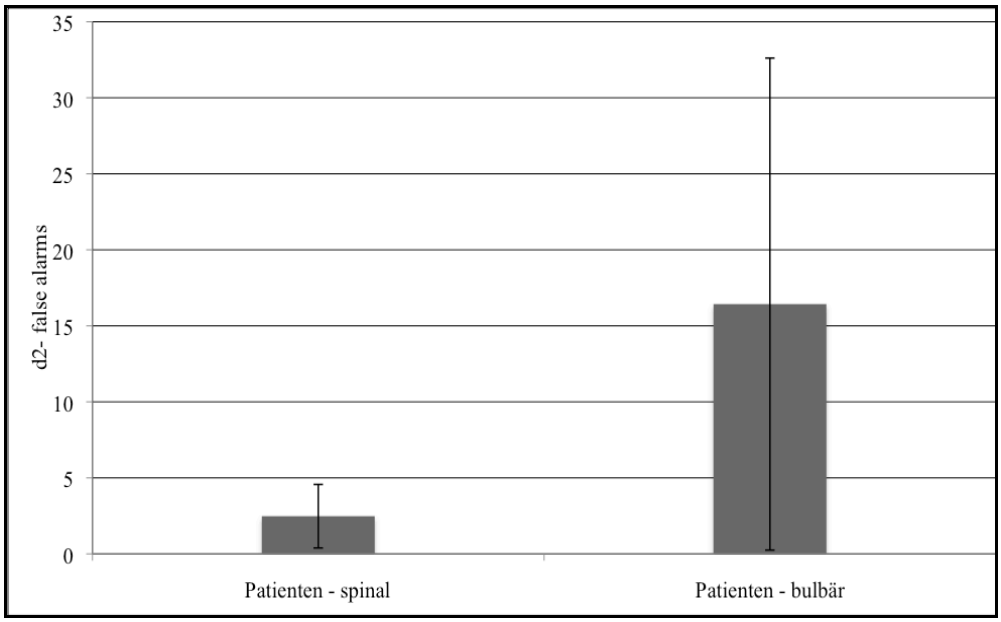

Abbildung 5:

Falsche Antworten im d2-Aufmerksamkeitstest (d2–false alarms) der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose mit spinaler Verlaufsform (PS; N = 23) im Vergleich zu denjenigen mit bulbärer Verlaufsform (PB; N = 7). Mittelwert ± Standardabweichung. Klinik für Neurologie, Universität Ulm, 2009.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang von kognitiver Leistungsfähigkeit, Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen, Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen, Todesangst, Lebensqualität und Depression bei ALS-Patienten untersucht. Damit soll geklärt werden, inwiefern eine eventuelle frontale Dysfunktion bei ALS-Patienten zu einer Fehleinschätzung der eigenen Situation führen könnte und damit zu einem (aus Sicht eines Gesunden) eventuell unangemessenen Lebenswillen [Zimmerman et al., 2007]. Außerdem wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit bulbärer und jenen mit spinaler ALS gezogen, da bei Patienten mit bulbärem Beginn der Erkrankung häufiger kognitive Einschränkungen und eventuell daher auch häufiger Fehleinschätzungen zu erwarten sind.

4.1 Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen

Zur Ermittlung des Patientenwillen von ALS-Patienten und möglicher Einflussfaktoren sollte hier untersucht werden, wie stark der Einfluss der kognitiven Einschränkungen auf die Entscheidungsfindung bezüglich lebensverlängernder und lebensverkürzender Maßnahmen ist.

Keiner der untersuchten Faktoren der Kognition hatte einen Einfluss auf die Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen, so zum Beispiel darauf, ob sich ALS-Patienten für oder gegen eine nicht-invasive Beatmung entschieden, oder ob sie sich noch nicht entschieden hatten. Auch bei der Entscheidung bezüglich einer invasiven Beatmung oder einer PEG hatte keiner der untersuchten Faktoren einen signifikanten Einfluss. Demnach können wir in unserer Studie keinen Zusammenhang zeigen zwischen frontaler Dysfunktion und dem (aus der Sicht eines Gesunden) unangemessenen Willen das Leben mit Hilfe von entsprechenden Maßnahmen zu verlängern.

Für die ALS gibt es jedoch, wie auch für viele andere Erkrankungen die Diskussion, ob Patienten mit kognitiven Einschränkungen alleine in der Lage sind, ihre Entscheidungen zu treffen [Zimmerman et al., 2007]. Einschränkung der frontalen Funktionen, zu denen auch die kognitiven Funktionen gehören, die bei der situationsgerechten Ausführung und Beurteilung von Handlungen benötigt werden [Brun et al., 1994], können zu einem veränderten Urteilsvermögen führen [Strong et al., 2009]. Sind kognitive Funktionen beeinträchtigt, kann dies dazu führen, dass die Personen nicht mehr sozial angepasst handeln und denken. Persönlichkeitsveränderungen, enthemmtes Verhalten und gestörtes Urteilsvermögen sind typisch [Strong et al., 2009]. In besonders starkem Ausmaß ist dies bei der frontalen Demenz zu sehen [Janssen et al., 2002]. Es wäre möglich, dass Patienten mit ALS Defizite der kognitiven Fähigkeiten aufweisen was möglicherweise bei einigen Patienten auch zu einem veränderten Urteilsvermögen führen könnte. Es wird seit langem diskutiert, wie der Verlauf der Erkrankung ALS und die kognitiven Veränderungen zusammenhängen. Da viele der ALS-Patienten in irgendeinem Bereich ihres Lebens „extrem“ sind, beispielsweise sehr viel Extremsport betreiben oder bezüglich ihrer Arbeit „extrem“ sind [Scarmeas et al., 2002], könnte man zu der Vermutung gelangen, dass eine Veranlagung zu frontaler Veränderung schon vorher besteht und diese Personen anfälliger für die Erkrankung ALS sind. Die Frage wäre demnach, was zuerst da ist, die ALS oder die frontale Veränderung. Eine frontale Veränderung kann durch erhöhte Risikofreudigkeit in Erscheinung treten. Es wäre beispielsweise möglich, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen der Erkrankung ALS und der Erkrankung ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) [Lulé et al., 2008b]. Die beiden Erkrankungen haben einige Gemeinsamkeiten, wie etwa eine gesteigerte physische und psychische Aktivität. Zudem haben beide Erkrankungen gemeinsam, dass sie eine Glutamat-Hyperaktivität und eine Dopamin-Hypoaktivität aufweisen, welche wiederum zu frontaler Dysfunktion im Sinne von Unaufmerksamkeit und einer defekten kognitiven Kontrolle führen [Lulé et al., 2008b].

Es gibt die Meinung, dass Patienten mit kognitiven Einschränkungen ihre Entscheidungen nicht selber treffen können, und Angehörige und Ärzte, von beispielsweise Alzheimer-Patienten, versuchen sollten, eine einheitliche Entscheidung im Sinne des Patienten zu treffen [Karlawish et al., 1999]. Entsprechend werden diese häufig nicht nach ihrer eigenen Meinung gefragt [Wagemans et al., 2010]. Für ALS-Patienten ist ein solches Vorgehen entsprechend unserer Studienergebnissen nicht erforderlich, da sie ihre Entscheidungen

unabhängig von subklinischen Defiziten treffen können. Des Weiteren wissen wir aus vorherigen Studien, dass ein Gesunder die Situation und die Lebensqualität eines ALS-Patienten signifikant schlechter einschätzt, als es dieser selbst tut [Kübler et al., 2005]. Es ist demnach die Frage, ob Angehörige von ALS-Patienten überhaupt eine angemessene Entscheidung bezüglich des Einsatzes von lebensverlängernden Maßnahmen fällen könnten. Die vorliegende Studie legt nahe, dass dies der ALS-Patient sehr wohl auch trotz leichter kognitiver Einschränkungen entscheiden kann. Eine solche Aussage kann jedoch nicht automatisch auf den Fall der fortgeschrittenen kognitiven Einschränkung in Form einer Frontotemporalen Demenz erweitert werden. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit FTD nicht eingeschlossen. Inwiefern Entscheidungsfindung durch eine FTD beeinflusst wird, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Insgesamt würden sich in der vorliegenden Studie die ALS-Patienten für die verschiedenen lebensverlängernden Maßnahmen unterschiedlich entscheiden, wenn die medizinische Indikation gegeben ist. Es würden sich 58% für eine nicht-invasive Maskenbeatmung (NIV) entscheiden, 25% der Patienten für eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), und 6% für eine invasive Beatmung (IV) über ein Tracheostoma. Diese Daten stimmen weitgehend mit bisherigen Daten aus der Literatur überein, wonach sich viele Patienten (56%) für eine nicht-invasive Beatmung entscheiden würden [Rabkin et al., 2000], jedoch nur ein geringer Anteil, etwa zwei Prozent, auch ein Tracheostoma akzeptieren würde [Lechtzin et al., 2004]. Der Anteil der Patienten, der eine PEG akzeptieren würde, war in unserer Studie jedoch bedeutend kleiner, als in früheren Arbeiten, in denen etwa 42 Prozent eine PEG in Anspruch nehmen würden [Rabkin et al., 2000]. Ein Grund dafür, dass sich nur wenige Patienten für die lebensverlängernden Maßnahmen wie PEG und IV entscheiden würden, könnte die Befürchtung sein, dass beispielsweise die invasive Beatmung ihre Lebensqualität einschränken könnte [Young et al., 1994]. Es ist jedoch wichtig schon frühzeitig über die künstliche Beatmung zu informieren, da viele der ALS-Patienten schon zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose eine Schwäche der Atemmuskulatur aufweisen [Lyall et al., 2001]. Ein weiterer Faktor, der möglicherweise für die Patienten gegen die invasive Beatmung spricht ist, dass die Patienten Angst vor dem Verlust von Autonomie und Kontrolle haben [Ganzini et al., 1998; Lulé et al., 2008a]. Außerdem könnten sich die Patienten möglicherweise vor den chirurgischen Risiken fürchten, die mit dem Einsatz eines Tracheostomas einhergehen [Lechtzin et al., 2004]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten noch über Jahre

hinweg weiterleben können, wenn sie Gebrauch von der invasiven Beatmung machen [Hayashi et al., 2003]. Außerdem hat sich gezeigt, dass Patienten mit invasiver Beatmung durchaus eine hohe Lebensqualität haben können [Lulé et al., 2008a]. Ohne invasive Beatmung ist die Bronchopneumonie bei ALS-Patienten eine der häufigsten Todesursachen [Hayashi & Oppenheimer, 2003]. Auch die Nutzung einer PEG ist schon frühzeitig in Erwägung zu ziehen, da diese den Ernährungsstatus verbessern und somit das Überleben sichern kann [Kasarksis et al., 1999]. Diese schwerwiegenden Entscheidungen müssen die Patienten treffen und dies möchten sie bevorzugt auch alleine entscheiden [Young et al., 1994]. Trotz der früh im Verlauf der ALS gegebenen Notwendigkeit einer Entscheidungsfestlegung waren die meisten Patienten in der aktuellen Studie noch unsicher in Bezug auf ihre Entscheidung bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen wie NIV, IV und PEG. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die Vorstellung einer invasiven Beatmung beispielsweise für viele Patienten sehr unangenehm ist, und sie sich so lange wie möglich keine Gedanken zu diesem Thema machen wollen. Nur die frühzeitige Entscheidung und die Festlegung dieser in einer Patientenverfügung kann die größtmögliche Autonomie des Patienten sichern und den Willen des Patienten wahren [Silveira et al., 2010]. Je klarer der Patientenwunsch ist, desto weniger Konflikte kann es über die Entscheidung geben [Richter et al., 2001]. Doch selbst wenn dieser klar ist, wird nicht immer und konsequent danach gehandelt, in Russland ist dies beispielsweise besonders häufig der Fall. Eine Erklärung könnte sein, dass dort sehr autoritäre Einstellungen vorherrschen [Richter et al., 2001]. Ein weiteres Problem der Patienten ist, dass viele von ihnen sich erst dann Gedanken über eine mögliche Patientenverfügung machen, wenn sie schon nicht mehr die Fähigkeit haben, eine solche Entscheidung zu treffen zum Beispiel aufgrund kardiovaskulärer Probleme [Silveira et al., 2010]. Bei fortgeschrittener kognitiver Einschränkung ist ebenfalls eine Entscheidungsfindung erschwert [Silveira et al., 2010]. Selbst wenn eine Patientenverfügung vorhanden ist, kann es immer noch sein, dass die Präferenzen zum Zeitpunkt des Aufsetzens der Patientenverfügung andere sind, als später, wenn diese zum Einsatz kommt [Karlawish et al., 1999]. Patienten zeigen eine Änderung der Prioritäten im Verlauf der ALS (response shift) [Lulé et al., 2008a] und nur eine dynamische Patientenverfügung, die in regelmäßigen Abständen an den Willen angepasst wird, kann ermöglichen, dem Willen des Patienten bestmöglich zu entsprechen.

In unserer Studie hatten sich bereits 23 Patienten für eine Patientenverfügung entschieden und diese verfasst, auch wenn sie, wie oben erwähnt, angaben noch unsicher in Bezug auf ihre Entscheidung bezüglich lebensverlängernden Maßnahmen wie NIV, IV und PEG zu sein. Dies zeigt, dass immerhin die Hälfte der Patienten ihren Willen in Bezug auf einzelne Aspekte festgelegt hat, falls einmal der Zeitpunkt kommt, an dem sie nicht mehr selber entscheiden können. Der Anteil an Patienten mit Patientenverfügung könnte aber möglicherweise noch größer sein, wenn sie besser informiert würden. Wenn besser über Prognose und Krankheitsverlauf informiert und kommuniziert wird, dann ermöglicht dies den Angehörigen und Patienten eine bessere und leichtere Entscheidungsfindung [Saraiya et al., 2008]. Auch wenn sich manche ALS-Patienten und ihre Betreuer nicht genügend aufgeklärt fühlen [Wicks & Frost, 2008], ist anzumerken, dass ALS-Patienten insgesamt schon eine bessere Aufklärung und Information zu lebensverlängernden Maßnahmen und Patientenverfügungen erhalten, als andere Patienten mit infauster Prognose [Astrow et al., 2008]. Es scheint also nicht primär an mangelnder Aufklärung zu liegen, dass nur etwa die Hälfte der Patienten eine Patientenverfügung verfasst hat. Eventuell ist die Unsicherheit über die Auswirkungen der endgültigen Entscheidung einer der primären Faktoren.

Wir haben weiterhin untersucht, wie viele der ALS-Patienten den Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen hatten und ob es Zusammenhänge zwischen den kognitiven Einschränkungen der ALS-Patienten und diesem Wunsch gab. So zeigte sich, dass ein geringer Anteil von 14 % (sechs von 42) einen schwachen und keiner der Patienten einen starken Wunsch nach einer Lebensverkürzung hatte. Auch Kühnlein und Kollegen konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass es nur bei sehr wenigen Patienten den Wunsch nach arztassistiertem Tod oder Euthanasie gibt [Kühnlein et al., 2008]. Ebenfalls scheint es nur selten Suizidgedanken zu geben [Neudert, 2004]. Einen Zusammenhang zwischen kognitiven Einschränkungen und dem nicht vorhandenen Wunsch dem Leben ein Ende zu bereiten konnten wir entgegen unserer Annahme nicht feststellen. Unsere Annahme beruhte auf der Überlegung, dass die frontalen Veränderungen, die teilweise bei ALS-Patienten zu beobachten sind, möglicherweise dazu führen könnten, dass Patienten mit ALS ein verändertes Urteilsvermögen aufweisen [Strong et al., 2009], welches dazu führen könnte, dass einzelne Patienten ihre Lebensqualität subjektiv als sehr gut bewerten und somit weniger lebensmüde wären und dementsprechend weniger den Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen hätten. Es könnte hypothetisiert werden, dass ALS-

Patienten, würden sie das volle Ausmaß ihrer Erkrankung begreifen, ihr Leben beenden wollen würden. Unsere Studie bestätigt jedoch keinen solchen Zusammenhang von kognitiven Einschränkungen und stärkerem Lebenswunsch. Auch Maessen et al. untersuchten Einflussfaktoren auf die Entscheidungen bezüglich lebensverkürzender Maßnahmen, wie Euthanasie und PAS, und fanden heraus, dass folgende Faktoren positiv mit der Entscheidung assoziiert waren: fehlende Aussicht auf Besserung, Verlust der Würde, Angst vor Erstickung, sowie Abhängigkeit und Erschöpfung. Nicht mit der Entscheidungsfindung assoziiert war das Gefühl, Familien und Freunden zur Last zu fallen [Maessen et al., 2009]. Auch gab es in der Arbeit von Maessen keinen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und dem Wunsch nach Euthanasie oder PAS [Maessen et al., 2009]. Wir können in der aktuellen Studie bestätigen, dass sich kein Einfluss der Depressivität als Maß der psychosozialen Anpassung auf die Entscheidungsfindung, sowohl zu lebensverlängernden, als auch zu lebensverkürzenden Maßnahmen, zeigt. Einzig für die subjektive Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Entscheidung bezüglich einer PEG dahingehend, dass Patienten mit einer höheren Lebensqualität eher eine PEG in Betracht ziehen als solche mit einer niedrigen Lebensqualität. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf multiples Testen zurückzuführen. Sollte es sich dennoch um einen statistisch relevanten Unterschied handeln, dann würde dies bedeuten, dass lebensverlängernde Maßnahmen von solchen Patienten eher in Betracht gezogen werden, denen es relativ gut geht. Somit hätte das Wohlergehen eines Patienten einen stärkeren Einfluss auf Entscheidungen zu lebensverlängernden Maßnahmen als kognitive Einschränkungen. Auf den Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen hatte die Lebensqualität keinen Einfluss.

Im Rahmen unserer Studie wurde zudem untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionen, sowie anderen Faktoren, wie psychosoziale Anpassung und Bildungsstand der ALS-Patienten und ihrer Angst vor dem Tod gibt. Quantitativ gaben 27 der 48 Patienten (56%) an, keine Angst vor dem Tod zu haben und nur 8 (16%) gaben an mäßige bis starke Todesangst zu haben. Für die Kognition konnte kein Zusammenhang gezeigt werden, was darauf hinweist, dass eine frontale Dysfunktion der Patienten nicht als Erklärung für eine geringe Ausprägung von Todesangst, wie sie in der prospektiven longitudinalen Studie gezeigt werden konnte [Sonja Sorg, persönliche Kommunikation], herangezogen werden kann.

Ebenfalls konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Bildung (verbaler Intelligenz) und Todesangst zeigen, was im Widerspruch zu Ergebnissen von Maessen et al. steht, die zeigen konnten, dass sich Patienten mit höherer Bildung eher für lebensverkürzende Maßnahmen, wie Euthanasie oder PAS entscheiden, was eventuell eher auf eine geringere Todesangst hinweisend sein könnte. Auch auf einen Zusammenhang zwischen Schulbildung und dem Wunsch nach lebensverlängernden oder lebensverkürzenden Maßnahmen gab es in der vorliegenden Studie keine Hinweise.

Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen der Depressivität als Beispiel für die psychosoziale Anpassung und der Todesangst der Patienten in dem Sinne, dass eine stärkere Depressivität mit einer höheren Angst vor dem Tod zusammenhängt. Dies ist ein wichtiger Punkt, da depressive Zustände bei terminal kranken Patienten oftmals übersehen werden (Passik et al., 1998), man aber durch eine Behandlung dieser Zustände den Patienten möglicherweise einen Teil ihrer Angst nehmen könnte.

Zusammenfassend kann aus der aktuellen Studie geschlossen werden, dass die psychosoziale Anpassung (subjektive Lebensqualität und Depressivität) stärkere Prädiktoren für die Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder- und verkürzender Maßnahmen bei der ALS darstellen, als kognitive Einschränkungen.

4.2 Kognition und psychosoziale Anpassung

Wir haben untersucht, ob es Zusammenhänge gibt zwischen den kognitiven Fähigkeiten von ALS-Patienten und ihrer subjektiven Einschätzung der Lebensqualität, sowie ihrer Depressivität. Wir haben vermutet, dass stärkere kognitive Defizite mit einer positiveren Einschätzung der Lebensqualität aufgrund einem veränderten Urteilsvermögen einhergehen könnte [Strong et al., 2009] im Vergleich zu der von Patienten ohne Defizite.

Entsprechend unserer Erwartung zeigte sich in der Testung der subjektiven Lebensqualität, dass die Patienten ihre Lebensqualität im Mittel im oberen Drittel der Skala einschätzten. Dies bedeutet, dass sie ihre Lebensqualität im Durchschnitt als gut bewertet haben. Dieses Ergebnis geht konform mit früheren Erkenntnissen, wonach viele ALS-Patienten ihre Lebensqualität als zufriedenstellend bis gut bewerten [Lulé et al., 2008a]. In ihrer Studie zeigen Lulé et al. sogar, dass die subjektive Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung ansteigen kann, sodass zum Beispiel beatmete Patienten eine höhere subjektive Lebensqualität aufweisen, als nicht beatmete Patienten [Lulé et al., 2008a], was unter

anderem auf sekundäre Effekte der Beatmung wie eine Reduzierung der Tagesmüdigkeit zurückzuführen ist. Der Einsatz von lebensverlängernden Maßnahmen kann demnach direkt auch positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben.

In unserer Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen motorischer Einschränkung und subjektiver Lebensqualität festgestellt werden. Dies zeigten auch Simmons und Kollegen [Simmons et al., 2000]. Für Patienten mit ALS scheinen psychologische und existentielle Faktoren wichtiger zu sein für die subjektive Lebensqualität als die körperlichen Funktionen [Lulé et al., 2008a; Simmons et al., 2000], was eine Erklärung für den fehlenden Zusammenhang darstellen könnte. Entsprechend konnten wir unsere Hypothese nicht bestätigen, wonach kognitive Defizite mit einer höheren Einschätzung der Lebensqualität einhergehen. Ein solcher Zusammenhang wurde bisher noch nicht untersucht, soweit uns bekannt ist.

Für die Depressivität zeigte sich, entsprechend unserer Annahme, dass nur ein geringer Anteil, der leicht über dem der Allgemeinbevölkerung liegt, relevante depressive Symptome aufweist. Dieses Ergebnis entspricht aktuellen Studienergebnissen, die besagen, dass etwa 9-11 % der Patienten eine relevante depressive Symptomatik aufweisen [Lulé et al., 2008a]. Auch Moore und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die meisten ALS-Patienten trotz der Schwere der Erkrankung und der Lebensumstände keine Depression entwickeln [Moore et al., 1998]. Eine mögliche Erklärung für dieses geringe Auftreten von Depressionen, trotz der infausten Prognose bei einer Erkrankung wie ALS, könnte sein, dass Patienten mit einer solchen Erkrankung verschiedene Mechanismen entwickeln, um depressive Gefühle aus ihrem Bewusstsein auszublenden [Brown & Mueller, 1970], sowie als eine Abwehrstrategie die Verleugnung anwenden [Moore et al., 1998]. Des Weiteren können aufgrund eines hohen Bildungsniveaus gute Copingstrategien genutzt werden [Lulé et al., 2008a]. Auf der anderen Seite finden sich aber auch Daten in der Literatur, die diese These widerlegen und besagen, dass es bei ALS-Patienten häufig zu Depressionen kommt, und dass diese im Verlauf der Erkrankung zunehmen [Simmons et al., 2005].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten mit einer guten Betreuung und Behandlung der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, zu erklären sein. Eine gut organisierte multidisziplinäre Behandlung ist wichtig für die Lebensqualität der ALS-Patienten [Simmons et al., 2005]. Die Lebensqualität steht wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten von Depressionen, wie unsere Daten und die früherer Studien zeigen [Lulé et al., 2008a]. Die Patienten in dieser Studie wurden alle im gleichen

Krankenhaus rekrutiert und somit auch von den gleichen Ärzten behandelt, was eventuell zu einem homogeneren Bild führt als es der Fall gewesen wäre, wenn sie aus unterschiedlichen Krankenhäusern rekrutiert worden wären.

Wir konnten in unserer Studie ebenfalls entsprechend früherer Erkenntnisse zeigen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen motorischen Einschränkungen und dem Auftreten von depressiven Zuständen bei ALS-Patienten gibt [Lulé et al., 2005; Rabkin et al., 2000]. Es ist also keine gesteigerte Rate von Depressivität bei schlechter werdenden körperlichen Funktionen im Verlauf der Erkrankung zu erwarten. Möglicherweise hängen diese Faktoren aus dem gleichen Grund nicht zusammen, aus dem sich die motorischen Einschränkungen auch nicht auf die Lebensqualität auswirken, nämlich, weil psychologische und existentielle Faktoren für die Patienten eventuell wichtiger sind, als körperliche [Lulé et al., 2008a; Simmons et al., 2000].

Es wurde hier auch untersucht, inwieweit kognitive Fähigkeiten und das Auftreten von depressiven Symptomen miteinander in Zusammenhang stehen. Die Vermutung, dass kognitive Defizite mit geringer Depressionsrate einhergehen, konnte nicht bestätigt werden. Es konnte jedoch ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen einer stärkeren depressiven Symptomatik und einer höheren Produktionsleistung in einem Untertest des Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT). Dieses Ergebnis erscheint paradox und würde bedeuten, dass depressive Menschen besser Worte generieren können als Gesunde. Nach Durchführung einer Bonferroni-Korrektur würde diese Signifikanz aber nicht bestehen bleiben, was darauf hinweist, dass dieses Ergebnis eventuell durch multiples Testen entstanden ist und als falsches Ergebnis zu werten ist. Dieser Zusammenhang von kognitiver Funktion und dem Auftreten von Depressionen wurde bislang in der Literatur unseres Wissens noch nicht untersucht. Da aber die subjektive Lebensqualität auch nicht mit den kognitiven Funktionen zusammenhängt und die subjektive Lebensqualität wiederum in direktem Zusammenhang mit der Depressivität steht [Lou et al., 2003], ist anzunehmen, dass die Depressivität auch keinen Zusammenhang mit den kognitiven Fähigkeiten aufweist.

Zuletzt wurde noch der Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Depressionsrate untersucht. Wie schon weiter oben erwähnt, konnte die eingangs formulierte Annahme bestätigt werden, dass eine hohe Lebensqualität mit einer geringen Depressionsrate einhergeht. Dieses Ergebnis unterstützt frühere Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen depressiven Zuständen und geringer Lebensqualität fanden [Lou et al., 2003; Lulé et al., 2008a].

Zusammenfassend konnte die Studie zeigen, dass ALS-Patienten eine hohe Lebensqualität und niedrige Depressionsrate aufweisen, was sich auch bei progredienter Einschränkung der Motorik nicht zwangsweise ändert. Diese gute psychosoziale Anpassung steht auch nicht mit kognitiven Defiziten im Zusammenhang. Demnach kann die Hypothese, dass kognitive Defizite zu einer verzerrten Wahrnehmung der Lebenssituation führen, die zu einer (unangemessenen) positiven Lebenseinstellung führen, nicht bestätigt werden.

4.3 Vergleich der Kognition von ALS-Patienten mit Kontrollen

Obwohl der Vergleich der kognitiven Leistungen zwischen Patienten und Kontrollen nicht primär zur Hauptfragestellung der Arbeit gehörte, muss dieser zur Interpretation der Studienergebnisse durchgeführt werden. Nur so können die Konsequenzen eventueller kognitiver Defizite auf lebensverlängernde und –verkürzende Maßnahmen diskutiert werden.

Im Test zur verbalen Flüssigkeit hatten ALS-Patienten signifikant schlechtere Werte als die Kontrollen. Dieses Ergebnis bestätigt unsere Annahme, dass die in unserer Studie eingeschlossenen ALS-Patienten Defizite in der verbalen Flüssigkeit aufweisen. Sie gehen auch konform mit bisherigen Erkenntnissen von Abrahams und Mitarbeiter, die zeigen, dass gerade bezüglich der verbalen Flüssigkeit besonders signifikante Defizite bestehen [Abrahams et al., 2000; Abrahams et al., 2005a]. Es gibt zwar die Meinung, dass Patienten weniger Defizite präsentieren, wenn die Tests zur Messung der kognitiven Funktionen an die motorischen Beeinträchtigungen angepasst werden [Lomen-Hoerth et al., 2003] und Patienten schneller als kognitiv beeinträchtigt eingestuft werden, wenn dies nicht der Fall ist [Massman et al., 1996]. Dennoch zeigen die meisten Studien, dass trotz Anpassung der Tests an motorische Einschränkungen kognitive Defizite bei ALS-Patienten auftreten, besonders die verbale und nicht-verbale Flüssigkeit betreffend [Irwin et al., 2007; Kew et al., 1993; Ludolph et al., 1992; Schreiber et al., 2005]. Wir haben Patienten ausgeschlossen, deren Sprachmotorik bereits erheblich eingeschränkt war und somit kann dieser Faktor als Fehler ausgeschlossen werden.

Zur Testung des Sprachverständnis wurde ein Teil des Aachener Aphasie Testes bei den Patienten durchgeführt und die Ergebnisse mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dieser Test wurde durchgeführt um sicherzustellen, dass die Patienten alle in

der Lage waren die Anweisungen und Aufgaben zu verstehen. Defizite in diesem Bereich wurden als Ausschlusskriterium für unsere Studie herangezogen. Hier zeigte sich in Übereinstimmung mit unserer Annahme, dass sich ALS-Patienten statistisch nicht signifikant von gesunden Personen bezüglich ihres Sprachverständnisses unterscheiden. Der Nachweis über das Vorhandensein von Defiziten das Sprachverständnis betreffend ist in der Literatur nach unserem Kenntnisstand noch nicht beschrieben worden, nimmt jedoch gerade an Bedeutung zu [persönliche Kommunikation mit Laura Goldstein].

Die Testung der Aufmerksamkeit als weitere kognitive Funktion wurde anhand einer neu entwickelten Fassung des d2-Aufmerksamkeitstests durchgeführt, welche allein durch Augenmotorik zu steuern war. Hier zeigten die Patienten ein signifikant schlechteres Ergebnis als die Kontrollen. Diese Signifikanz blieb jedoch nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur nicht bestehen und könnte demnach auf multiples Testen zurückzuführen sein. Somit können wir unsere Hypothese, wonach es signifikante Defizite in der Aufmerksamkeit bei ALS-Patienten gibt, nicht direkt bestätigen. Dies geht konform mit früheren Erkenntnissen von Ludolph und Mitarbeitern, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der ALS-Patienten bei der Durchführung des d2-Aufmerksamkeitstest feststellen konnten [Ludolph et al., 1992]. Das Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu vielen bisherigen Erkenntnissen in der Literatur, wonach die Aufmerksamkeit zu den exekutiven Funktionen zählt und diese am häufigsten Defizite aufweisen [Abrahams et al., 1997, Hanagai et al., 2002]. Auch Abe et al. zeigen, dass die kognitiven Defizite sich durch Unaufmerksamkeit und Defizite der exekutiven Funktionen darstellen [Abe et al., 1997]. Ebenso zeigen Pinkhardt und Mitarbeiter, dass schon früh im Verlauf der Erkrankung eine verminderte Aufmerksamkeit der ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen zu beobachten ist [Pinkhardt et al., 2008]. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist die Tatsache, dass ALS-Patienten mit schweren kognitiven Defiziten aus der Studie ausgeschlossen worden waren. Ein weiterer Faktor könnte sein, dass dieser neue Test erstmals allein durch Augenmotorik zu steuern war und keinerlei motorische Beeinträchtigung die Ergebnisse beeinflussen konnten. Auch in einigen anderen Studien wurden die Tests an mögliche motorische Einschränkungen angepasst. Trotzdem mussten die Patienten bei Hanagasi et al. in der Lage sein für den Aufmerksamkeitstest (Continuous performance test) Tasten am Computer zu drücken [Hanagasi et al., 2002]. Auch bei Abrahams et al. wurde die Aufmerksamkeit gemessen, indem die Patienten Farben und Wörter benennen mussten, wobei die Patienten motorisch

in der Lage sein mussten zu sprechen [Abrahams et al., 1997]. Eine Wiederholung der Aufmerksamkeitstests aus der Literatur unter ähnlich angepassten Bedingungen würde klären können, wie unsere Ergebnisse in Relation zu den bisher beschriebenen Defiziten in der Aufmerksamkeit bei ALS-Patienten zu interpretieren sind.

Zusammenfassend können wir sagen, dass kognitive Defizite in der verbalen Fluenz bei ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden auftreten, jedoch nicht in der Aufmerksamkeit und im Sprachverständnis. Dies hat wichtige Implikationen für die Fragestellung der Studie. Ausgehend von diesen Ergebnissen kann angenommen werden, dass Patienten verstehen, was für Anforderungen in der Studie in Bezug auf den verbalen Kontext an sie gestellt wurden und sie konnten wahrscheinlich auch ihre Aufmerksamkeit lange genug aufrecht erhalten, um den Anweisungen der Studie folgen zu können. Dass sich dies auch auf Anforderungen des Alltags bezieht, kann vermutet werden. Subklinische Defizite in der verbalen Fluenz werden eventuell lediglich in neuropsychologischen Tests erkannt und haben möglicherweise keinen Einfluss darauf, wie die Patienten ihren Alltag bewältigen können und ob es Schwierigkeiten bei der Interpretation von (verbaler) Information gibt. Dies könnte erklären, warum sich in der vorliegenden Studie die kognitiven Fähigkeiten nicht auf die Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und -verkürzender Maßnahmen auswirken.

4.4 Unterschiede zwischen bulbärer und spinaler Verlaufsform

Wir haben untersucht, inwieweit sich Patienten mit bulbärer ALS und Patienten mit spinaler ALS unterscheiden, was ihre kognitiven Funktionen betrifft. Der Vergleich zeigte, dass Patienten mit bulbärer ALS signifikant schlechter in Tests zu kognitiven Funktionen abschnitten, als Patienten mit spinaler ALS. Dieses Ergebnis stimmt mit unserer Hypothese und mit den meisten Ergebnissen aus der Literatur überein, die besagen, dass Patienten mit bulbärer Verlaufsform häufiger kognitive Defizite aufweisen als Patienten mit spinaler Verlaufsform [Schreiber et al., 2005; Strong et al., 1999]. Es gibt allerdings auch Daten, die keine Unterschiede zwischen bulbärer und spinaler Verlaufsform der ALS bezüglich der kognitiven Funktionen zeigen [Ringholz et al., 2005].

Die in unserer Studie beschriebenen Defizite betrafen ein Kriterium des d2, nämlich die falsch positiven Antworten. Diese stehen nicht für die Aufmerksamkeit direkt, sondern für die frontale Inhibition einer Handlung und demnach die cerebrale Hemmung, die dafür

sorgt, dass eine geplante Reaktion unterdrückt werden kann. Entsprechend kann geschlussfolgert werden, dass die Patienten mit bulbärer Verlaufsform der ALS kognitive Defizite in Form einer frontalen Enthemmung aufweisen. Diese Unterschiede zur Gruppe mit spinaler Verlaufsform würden auch nach Korrektur für multiple Testungen signifikant bleiben. Keine Unterschiede konnten wir bezüglich der Aufmerksamkeit, des Sprachverständnisses, sowie des Bildungsstandes (verbale Intelligenz) zeigen.

Eine mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten von kognitiven Defiziten bei Patienten mit bulbärer ALS ist, dass die kortikalen Bereiche, in denen diese Form beginnt, im Kortex eine viel größere Repräsentation haben, als beispielsweise die Beine oder Arme, an denen die spinale Verlaufsform beginnt. Dadurch könnte sich eine Schädigung an diesen Stellen viel schneller und stärker auf die kognitiven Funktionen auswirken, als bei der spinalen Verlaufsform. Die Tatsache der subtilen kognitiven Einschränkungen bei der bulbären Verlaufsform entsprechen den Ergebnissen von Röttig und Mitarbeitern, sowie auch denen vieler anderer Arbeiten [Röttig et al., 2006].

Es stellt sich die Frage, ob bulbäre Patienten mit signifikant stärkeren kognitiven Einschränkungen auch Unterschiede bezüglich ihrer Entscheidungsfindung zu lebensverlängernden oder -verkürzenden Maßnahmen zeigen. Dies konnte, wie zuvor erwähnt, nicht statistisch ausgewertet werden, da die Gruppengrößen zu ungleichmäßig waren. Quantitativ betrachtet standen die Patienten mit bulbärer Verlaufsform den lebensverlängernden Maßnahmen positiver gegenüber als diejenigen mit spinaler Verlaufsform. Es war auch zu erkennen, dass viel weniger bulbäre Patienten schon entschieden gegen die lebensverlängernden Maßnahmen waren.

Einzig bei der nicht-invasiven Maskenbeatmung waren beide Gruppen gleichermaßen positiv eingestellt. Auch Kühnlein et al. konnten zeigen, dass die nicht-invasive Maskenbeatmung bei ALS-Patienten weitestgehend akzeptiert ist [Kühnlein et al., 2008].

Patienten mit bulbärer ALS zeigten stärkere kognitive Defizite und dementsprechend eher Zeichen einer frontalen Enthemmung, und sie entschieden sich prozentual häufiger für lebensverlängernde Maßnahmen als Patienten mit spinaler ALS. Dies könnte wiederum dazu führen, dass sie unbekümmerter werden und entsprechend eine veränderte Einstellung gegenüber ihrem eigenen Leben aufweisen [Janssen et al., 2002]. Möglicherweise entschieden sie sich häufiger für die lebensverlängernden Maßnahmen, weil sie positiver eingestellt waren und ihre Krankheit unbekümmerter wahrnahmen, als Patienten mit weniger starken kognitiven Einschränkungen. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied

zwischen Patienten mit bulbärem und spinalen Verlauf in ihren Wünschen nach lebensverkürzenden Maßnahmen und ihrer Todesangst.
Entsprechend könnten die kognitiven Defizite Einfluss auf die Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen haben, jedoch keinen starken Einfluss auf Todesangst und den Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen. Dies steht eventuell in einem gewissen Widerspruch zu der Aussage der Arbeit, dass kognitive Einschränkungen keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung haben. Da der Vergleich zwischen Patienten mit bulbärer und spinaler Verlaufsform lediglich quantitativ erfolgte, ist zu diesem Punkt keine endgültige Aussage möglich. Zukünftige Studien sollten der Frage, inwiefern Unterschiede in der Entscheidungsfindung zwischen den Verlaufsformen gegeben sind und inwiefern diese auf Unterschiede in der Kognition zurückzuführen sind, nachgehen.

4.5 Kritik an der Studie

Es sollen einige Einschränkungen dieser Studie erwähnt werden, um eine angemessene Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen.
Die Befragung der Patienten fand nur einmalig statt. Es ist somit eine Querschnittsstudie und kann nur als Momentaufnahme angesehen werden. Gerade aber Prozesse der Entscheidungsfindung bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen finden nicht unbedingt nur zu einem einzigen Zeitpunkt statt, sondern können sich im Verlauf der Erkrankung verändern. Über diese Prozesse ist bislang jedoch noch wenig bekannt [Wagemans et al., 2010]. Da es sich um eine Querschnittstudie handelt, konnte demnach über die Veränderung nichts in dieser Studie gesagt werden. Die longitudinale prospektive Studie, in deren Rahmen die Daten erhoben wurden, wird dieser Frage nachgehen können. Auch die Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten könnten im Laufe der Zeit fortschreiten [Robinson et al., 2006], was hier nicht untersucht werden konnte.
Die Patienten wurden zu Zeitpunkten aufgesucht, die sie sich selbst aussuchen konnten und zu denen sie somit wahrscheinlich auch in guter Verfassung waren, was zumindest einen Teil der Ergebnisse in eine positivere Richtung verschieben könnte. So wäre es möglich, dass die subjektiv empfundene Lebensqualität in eine positivere Richtung verschoben wurde, ebenso, wie die Angaben der depressiven Symptome in einen niedrigeren Bereich.

Alle Patienten wurden aus der gleichen Ambulanz rekrutiert, was zu einem Fehler bezüglich der Einschätzung der medizinischen Versorgung und Pflege führen könnte, da sie von den gleichen Ärzten betreut wurden und über die Ambulanz eine sehr gute Beratung bekamen. Für Patienten, die von niedergelassenen Ärzten und Neurologen betreut werden, die eventuell in ihrer ganzen beruflichen Laufbahn maximal 1-2 ALS-Patienten betreuen, könnte das eventuell anders aussehen.
Außerdem wurden die Untersuchungen der Patienten von mindestens zwei verschiedenen Personen durchgeführt, was zumindest bei den offenen Testungen (SEIQoL) möglicherweise zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben könnte.
Die relativ geringe Populationsgröße von 48 Patienten fällt zudem besonders ins Gewicht, da nicht alle Patienten alle Testungen aufgrund von bulbären Problemen durchführen konnten, was wiederum zu einer noch kleineren Fallzahl für einzelne Testungen führt.
Die gesunden Kontrollgruppen wurden nicht nach Alter und Schulbildung an die Patientengruppe angepasst. Dies könnte möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse der kognitiven Tests gehabt haben. Da der Vergleich zwischen Patienten und gesunden Personen in den kognitiven Tests jedoch nicht die Hauptfragestellung der Arbeit darstellt, ist diese Einschränkung nicht primär entscheidend. Einige Aussagen bleiben von diesen Einschränkungen unberührt, wie beispielsweise der Vergleich zwischen bulbären und spinalen ALS-Patienten, sowie die gesamte Auswertung des Einflusses von Kognition auf Entscheidungen zu lebensverlängernden und -verkürzenden Maßnahmen, da diese nur innerhalb der Patientengruppe verglichen wurden.

4.6 Schlussfolgerung

In den Niederlanden versterben 20% der ALS-Patienten an Euthanasie [Veldink et al., 2002]. In Deutschland gibt es zwar von Seiten des Gesetzes das Verbot der aktiven Sterbehilfe, aber dennoch kann auch hier eine Fehleinschätzung der Situation und damit verbundene Entscheidung schwerwiegende Folgen haben. Gerade deswegen ist es besonders wichtig, die Frage nach möglichen Einschränkungen in der Urteilsfähigkeit der ALS-Patienten bestmöglich zu klären. Um dies auf einer guten Ebene diskutieren zu können war es wichtig, nicht nur den direkten Vergleich zwischen kognitiven Fähigkeiten und Entscheidungsfindung zu ziehen, sondern auch herauszustellen, wie sich die kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu Kontrollen darstellen.

Entsprechend unserer Hypothese konnten wir zeigen, dass die Zahlen aus der Literatur für das Auftreten kognitiver Defizite mit unseren Daten zumindest weitestgehend übereinstimmen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es besonders die verbale Flüssigkeit betreffend hoch signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gibt. Die Aufmerksamkeit betreffend konnten wir keine Unterschiede feststellen, wobei sich hier auch frühere Erkenntnisse aus der Literatur nicht decken. Was das Sprachverständnis betrifft konnten keine Defizite festgestellt werden, was wichtig ist, da dies zeigt, dass alle Patienten in unserer Studie wahrscheinlich auch die Anweisungen der Tests verstanden haben.

Unsere Haupthypothese konnte nicht bestätigt werden, wonach das Auftreten kognitiver Defizite und die bisher berichtete hohe Lebensqualität und geringe Depressionsrate in direktem Zusammenhang miteinander stehen, was wiederum einen direkten positiven Einfluss auf den Einsatz lebensverlängernder Maßnahmen hat. Es konnte zwar gezeigt werden, dass subjektive Lebensqualität und Depressionsrate in direktem Zusammenhang miteinander stehen, jedoch nicht, dass diese beiden Faktoren auch mit dem Vorhandensein kognitiver Defizite zusammenhängen. Genauso wenig hatten bestehende kognitive Defizite oder subjektive Lebensqualität und Depressionsrate einen Einfluss auf die Entscheidungen zu lebensverlängernden Maßnahmen, wie perkutane endoskopische Gastrostomie, nicht-invasive Maskenbeatmung oder invasive Beatmung. Des Weiteren hatten die kognitiven Defizite auch keinen Einfluss auf den Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen oder die Todesangst der Patienten.

Da wir gezeigt haben, dass die kognitiven Funktionen beziehungsweise Einschränkungen dieser Funktionen keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung der ALS-Patienten haben, können wir vermuten, dass Einschränkungen der Kognition nicht unbedingt ein Argument sein müssen, warum Patienten ihre Entscheidungen nicht treffen sollten. Wären die Entscheidungen stark von den kognitiven Defiziten beeinflusst, so müsste man überlegen, ob die Patienten rational genug mit ihrer Situation umgehen können.

Im Hinblick auf die aktuelle Diskussion über die Entscheidungsfähigkeit von ALS-Patienten bezüglich der Entscheidungen zu lebensverlängernden und –verkürzenden Maßnahmen könnte diese Studie einen Beitrag leisten in dem Sinne, dass der Patientenwille beachtet werden sollte, auch bei vorliegenden leichten kognitiven Einschränkungen. Die Arbeit sollte damit als Ausgangspunkt für weitere Forschungen in der Richtung dienen.

Wir konnten ebenfalls zeigen, dass unsere Hypothese, wonach Patienten mit bulbärer Verlaufsform der ALS häufiger kognitive Defizite aufweisen als Patienten mit spinaler Verlaufsform der ALS, entsprechend unserer Ergebnisse zutrifft. Sie zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse in der Inhibition von Handlungen im d2-Test, als diejenigen mit spinaler Verlaufsform. Auch scheint es Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen zu geben, was die Inanspruchnahme von lebensverlängernden Maßnahmen betrifft. Diesen standen Patienten mit bulbärer Verlaufsform positiver gegenüber, als diejenigen mit spinaler Verlaufsform. Die Einstellung zu lebensverkürzenden Maßnahmen und die Todesangst betreffend gab es jedoch keinerlei Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Da die Patienten mit bulbärer Verlaufsform quantitativ positiver den lebensverlängernden Maßnahmen gegenüberstanden und ebenfalls Defizite der frontalen Inhibition aufwiesen, wäre es möglich, dass es in dieser Gruppe von Patienten Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionen und Entscheidungsfindung zu lebensverlängernden Maßnahmen gibt. Da es für diesen Zusammenhang in der vorliegenden Studie nur quantitative, aber keine statistisch nachweisbaren Beweise gibt, ist die Frage, ob Patienten mit bulbärer Verlaufsform uneingeschränkt in der Lage sind ihre Entscheidungen alleine zu treffen, nicht zu beantworten. Weitere Forschung in diese Richtung könnte helfen diese Vermutung zu verifizieren oder zu widerlegen.
Die longitudinale prospektive Studie, im Rahmes derer diese Daten erhoben wurden, wird ebenfalls mehr Klarheit über die Prozesse der Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen bringen, die bisher noch wenig beleuchtet wurden [Wagemans et al., 2010]. Unsere Ergebnisse geben erste Impulse zu der Frage, welche Faktoren anscheinend keinen Einfluss haben.

4.7 Zukünftiger Ausblick

Um die Aussagen aus dieser Studie bestätigen oder widerlegen zu können, ist es wichtig, dass weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden. Diese sollten als Längsschnittstudien ausgelegt sein, um Faktoren wie die Entscheidungsfindung besser beurteilen zu können, inwieweit sich solche Entscheidungen im Verlauf der Erkrankung möglicherweise verändern, und wie genau diese Prozesse der Entscheidungsfindung ablaufen. Es ist weiterhin auch wichtig genauer zu untersuchen, welche Faktoren tatsächlich Auswirkungen auf die Entscheidungen haben. In diesem Zusammenhang wäre

es interessant zu untersuchen, wie stark der Einfluss von außen stehenden Personen, wie Ärzten, Pflegern oder auch Familienmitgliedern ist.

Für die ALS-Patienten ist ein multimodales Therapiekonzept essentiell, in dem sie genau über Verlauf, Prognose und mögliche Therapieformen aufgeklärt werden [Simmons, 2005, Wicks & Frost, 2008]. Des Weiteren sollte den Patienten vermittelt werden, dass der Einsatz von therapeutischen Maßnahmen einen positiven Einfluss auf die subjektive Lebensqualität haben kann.

Eine weiterführende Erfassung der Einflussfaktoren auf die Entscheidungen eines Patienten bezüglich lebensverlängernder und -verkürzender Maßnahmen sollte Ziel von Studien sein, um den Entscheidungsprozess eines Patienten verstehen und positiv unterstützen zu können. Nur so kann der Wille des Patienten bestmöglich gewahrt werden und die Umsetzung von rechtlich möglichen Optionen der Lebensverlängerung und -verkürzung ethisch und moralisch vertretbar gestaltet werden. Der Ausschluss von kognitiven Einschränkungen als Hindernisgrund für die Umsetzung eines Patientenwillen ist dabei ein erster wichtiger Schritt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) kognitive Defizite aufweisen, und ob diese kognitiven Defizite einen Einfluss auf die Entscheidung und Einstellung zu lebensverlängernden oder -verkürzenden Maßnahmen haben. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mit Hilfe von Testungen zu Aufmerksamkeit, zu verbaler Flüssigkeit und zu Sprachverständnis gemessen. Diese Testungen waren teilweise allein durch Augenmotorik zu steuern, oder zumindest an die motorischen Einschränkungen der Patienten angepasst. Es wurde außerdem die subjektive Lebensqualität und Depressionsrate erfasst, um auch hier zu untersuchen, ob diese Faktoren mit den anderen erhobenen Faktoren in Zusammenhang stehen. Des Weiteren wurden der körperliche Status und der Faktor Todesangst erhoben. Es wurde ein Vergleich innerhalb der Patientengruppe zwischen den Patienten mit bulbärer Verlaufsform und jenen mit spinaler Verlaufsform gezogen, um zu sehen, ob sie sich unterscheiden, was die kognitiven Funktionen betrifft.

Es wurden Daten von 48 ALS-Patienten erhoben und mit denen von entweder der ersten Kontrollgruppe (K1) bestehend aus 58 gesunden Personen, oder mit denen der zweiten Kontrollgruppe (K2) bestehend aus 18 gesunden Personen, verglichen. Die Daten für Aufmerksamkeit und Sprachverständnis wurden mit denen von K1 verglichen, die Daten die verbale Flüssigkeit betreffend wurde mit denen von K2 verglichen.

Bezogen auf die verbale Flüssigkeit unterschieden sich die ALS-Patienten signifikant von den gesunden Kontrollgruppen. Was die Aufmerksamkeit betrifft, so führte eine Bonferroni-Korrektur dazu, dass es keine signifikanten Unterschiede mehr gab und im Sprachverständnis konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Innerhalb der Patientengruppe gab es auch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit bulbärer und jenen mit spinaler Verlaufsform der ALS. Diese Unterschiede deuten darauf hin, dass Patienten mit bulbärer Verlaufsform häufiger kognitive Defizite aufweisen.

Im Durchschnitt zeigten die ALS-Patienten eine gute subjektive Lebensqualität, und nur ein kleiner Anteil (8%) wies eine relevante depressive Symptomatik auf. Die Faktoren subjektive Lebensqualität und Depressionsrate standen miteinander in direktem Zusammenhang, hatten jedoch keinerlei Einfluss auf die Inanspruchnahme von lebensverlängernden Maßnahmen.

Auch die kognitiven Fähigkeiten standen in keinem Zusammenhang zur subjektiven Lebensqualität, zur Depressionsrate oder zur Todesangst. Außerdem hatten die kognitiven Fähigkeiten keinen offensichtlichen Einfluss auf die Entscheidungsfindung oder Einstellung bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen, wie der perkutanen endoskopischen Gastrostomie, der nicht-invasiven Maskenbeatmung oder der invasiven Beatmung über ein Tracheostoma, oder dem Wunsch nach lebensverkürzenden Maßnahmen.

Wenn die Entscheidungen der Patienten stark davon abhängen würden, ob diese kognitiv eingeschränkt sind oder nicht, müsste man überlegen, ob die kognitiven Defizite das Urteilsvermögen der Patienten in dem Sinne beeinflussen, dass sie nicht mehr rational mit der Situation umgehen können. Da dies jedoch nicht der Fall ist führen uns diese Ergebnisse zu dem Fazit, dass die kognitiven Defizite nicht unbedingt ein Argument sind, dass ALS-Patienten ihre Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder oder -verkürzender Maßnahmen nicht mehr alleine treffen können.

6. Literaturverzeichnis

1. Abe K., Fujimura H., Toyooka K., Sakoda S., Yorifuji S., Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci (1997); 148: 95-100
2. Abe K. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord (2000); 1: 343-347
3. Abrahams S., Leigh P.N., Kew J.J., Goldstein L.H., Lloyd C.M., Brooks D.J. A positron emission tomography study of frontal lobe function (verbal fluency) in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci (1995); 129: 44-46.
4. Abrahams S., Goldstein L.H., Kew J.J.M., Brooks D.J., Lloyd C.M., Frith C.D., Leigh P.N. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. Brain (1996); 119: 2105-2120
5. Abrahams S., Goldstein L.H., Al-Chalabi A., Pickering A., Morris R.G., Passingham R.E., Brooks D.J., Leigh P.N. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1997); 62: 464-472
6. Abrahams S., Leigh P.N., Harvey A., Vythelingum G.N., Grisé D., Goldstein L.H. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neuropsychologia (2000); 38: 734-747
7. Abrahams S., Goldstein L.H., Suckling J., Ng V., Simmons A., Chitnis X., Atkins L., Williams S.C.R., Leigh P.N. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (2005b); 252: 321-331
8. Abrahams S., Leigh P.N., Goldstein L.H. Cognitive change in ALS. A prospective study. Neurology (2005a); 64: 1222-1226
9. Aschenbrenner S., Tucha O., and Lange K.W. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). Handanweisung (2000), Hogrefe, Göttingen
10. Astrow A.B., Sood J.R., Nolan M.T., Terry P.B., Clawson L., Kub J., Hughes M., Sulmasy D.P. Decision-making in patients with advanced cancer compared with amyotrophic lateral sclerosis. J Med Ethics (2008); 34: 664-668
11. Bak T.H. and Hodges J.R. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurence or continuum? J Neurol (2001); 248: 260-279
12. Baltadzhieva R., Gurevich T., Korczyn A.D. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol (2005); 18: 487-493

13. Bodechtel G. Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder Herausgeber: Bernsmeier A., Schrader A., Struppler A. (1984),4th ed., Georg Thieme, Stuttgart, New York
14. Borasio G.D., Gelinas D.F., Yanagisawa N. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. J Neurol (1998): 245: 7-12
15. Borasio G.D. und Voltz R. Discontinuation of mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (1998); 245: 717-722
16. Brickenkamp R. d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (1962), Hogrefe, Göttingen, Toronto, Zürich
17. Brown W.A. and Mueller P.S. Psychological function in individuals with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Psychosom Med (1970); 32: 141-152
18. Brun A., Englund B., Gustafson L., Passant U., Mann D.M.A., Neary D., Snowden J.S. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiarty (1994); 57: 416-418
19. Bungener C., Piquard A., Pradat P.-F., Salachas F., Meininger V., Lacomblez L. Psychopathology in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study with 27 ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord (2005); 6: 221-225
20. Caroscio J.T., Mulvihill M.N., Sterling B., Abrams B. Amyotrophic lateral sclerosis. Its natural history. Neurol Clin (1987); 5: 1-8
21. Cedarbaum J.M. and Stambler N. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. J Neurol Sci (1997); 152: 1-9.
22. Couratier P., Sindou P., Esclaire F., Louvel E., Hugon J. Neuroprotective effects of riluzole in ALS CSF toxicity. Neuroreport (1994); 5: 1012-1014
23. Dengler R., Ludolph A.C., Zierz S., Karitzky J., Lindner A., Malessa S., Neudecker S., Tröger M. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), (2000), Georg Thieme, Stuttgart, New York. Kapitel 1 Geschichte, Epidemiologie und diagnostische Kriterien, 5-16 und Kapitel 2 Ätiologie und Pathogenese, 17-38 und Kapitel 5 Klinik und Differentialdiagnose, 59-64 und Kapitel 8 Therapie, 90-111
24. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). J Psychiatr Res (1975); 12: 189-198.

25. Ganzini L., Johnston W.S., McFarland B.H., Tolle S.W., Lee M.A. Attitudes of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and their care givers toward Assisted Suicide. N Engl J Med (1998); 339: 967-973
26. Ganzini L., Johnston W.S., Silveira M.J. The final month of life in patients with ALS. Neurology (2002); 59: 428-431
27. Garraux G., Salmon E., Degueldre C., Lemaire C., Franck G. Medial temporal lobe metabolic impairment in dementia associated with motor neuron disease. J Neurol Sci (1999); 168: 145-150
28. Gauthier A., Vignola A., Calvo A., Cavallo E., Moglia C., Sellitti L., Mutani R., Chiò A. A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. Neurology (2007); 68: 923-926
29. Gitcho M.A., Baloh R.H., Chakraverty S., Mayo K., Norton J.B., Levitch D., Hatanpaa K.J., White C.L., Bigio E.H., Caselli R., Baker M., Al-Lozi M.T., Morris J.C., Pestronk A., Rademakers R., Goate A.M., Cairns N.J. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. Ann Neurol. (2008); 63: 535–538
30. Goldstein L.H., Atkins L., Landau S., Brown R.G., Leigh P.N. Longitudinal predictors of psychological distress and self-esteem in people with ALS. Neurology (2006); 67: 1652-1658
31. Grosskreutz J., Kaufmann J., Frädrich J., Dengler R., Heinze H.J., Peschel T. Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. BMC Neurol (2006); 6: 17.
32. Hanagasi H.A., Gurvit I.H., Ermutlu N., Kaptanoglu G., Karamursel S., Idrisoglu H.A., Emre M., Demiralp T. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. Cogn Brain Res (2002); 14: 234 – 244
33. Hautzinger M. and Bailer M. Allgemeine Depressionsskala (Kurzform). (1993), Beltz Test Gesellschaft, Göttingen
34. Hayashi H. and Oppenheimer E.A. ALS patients on TPPV, totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. Neurology (2003); 61: 135-137
35. Hillemacher T., Gräßel E., Tiggers S., Bleich S., Neundörfer B., Kornhuber J., Hecht M. Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord (2004); 5: 245-249
36. Huber W., Poeck K., Weniger K., Wilmes K. Aachener Aphasie Test. (1983), Hogrefe, Göttingen

37. Irwin D., Lippa C.F., Swearer J.M. Cognition and amyotrophic lateral sclerosis. Am J Alzheimers Dis Other Demen (2007); 22: 300-312
38. Janssen J.C., Warrington E.K., Morris H.R., Lantos P., Brown J., Revesz T., Wood N., Khan M.N., Cipolotti L., Fox N.C., Rossor M.N. Clinical features of frontotemporal dementia due to the intronic tau 10(+16) mutation. Neurology (2002); 58: 1161–1168
39. Kaminski and Neisser. Dorsch Psychologisches Wörterbuch. (1994), Hans Huber, Bern
40. Karlawish J.H.T., Quill T., Meier D.E. A consensus -based approach to providing palliative care to patients who lack decision-making capacity. Ann Intern Med (1999); 130: 835-840
41. Kasarskis E.J., Scarlata D., Hill R., Fuller C., Stambler N., Cedarbaum J.M. A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. J Neurol Sci (1999); 169: 118-125
42. Kassubek J., Unrath A., Huppertz H.J., Lulé D., Ethofer T., Sperfeld A.D., Ludolph A.C. Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord (2005); 6: 213-220.
43. Kew J.J.M., Goldstein L.H., Leigh P.N., Abrahams S., Cosgrave N., Passingham R.E., Frackowiak R.S.J., Brooks D.J. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. Brain (1993); 116: 1399-1423
44. Kilani M., Micallef J., Soubrouillard C., Rey-Lardiller D., Demettei C., Dib M., Philippot P., Ceccaldi M., Pouget J., Blin O. A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord (2004); 5: 46-54
45. Krampe H., Bartels C., Victorson D., Enders C.K., Beaumont J., Cella D., Ehrenreich H. The influence of personality factors on disease progression and health-related quality of life in people with ALS. Amyotroph Lateral Scler, (2008); 9: 99 - 107
46. Kübler A., Winter S., Ludolph A.C., Hautzinger M., Birbaumer N. Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurorehabil Neural Repair (2005); 19: 182-193

47. Kühnlein P., Kübler A., Raubold S., Worrell M., Kurt A., Gdynia H.-J., Sperfeld A.-D., Ludolph A.C. Palliative care and circumstances of dying in german ALS patients using non-invasive ventilation. Amyotroph Lat Scler (2008); 9: 91-98

48. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N., Guillet P., Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet (1996); 347: 1425-1431

49. Lakerveld J., Kotchoubey B., Kübler A. Cognitive function in patients with late stage amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2008); 79: 25-29

50. Lechtzin N., Wiener C.M., Clawson L., Davidson M.D., Anderson F., Gowda N., Diette G.B. Use of non-invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord (2004); 5: 9-15.

51. Leigh P.N., Abrahams S., Al-Chalabi A., Ampong M.A., Goldstein L.H., Johnson J., Lyall R., Moxham J., Mustfa N., Rio A., Shaw C., Willey E. The management of motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2003); 74: 32-47

52. Lomen-Hoerth C., Murphy J., Langmore S., Kramer J.H., Olney R.K., Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? Neurology (2003); 60: 1094-1097

53. Lou J.-S., Reeves A., Benice T., Sexton G. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. Neurology (2003); 60: 122-123

54. Ludolph A.C., Langen K.J., Regard M., Herzog H., Kemper B., Kuwert T., Böttger I.G., Feinendegen L. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and positron emission tomography study. Acta Neurol Scand (1992); 85: 81-89

55. Lulé D., Kurt A., Jürgens R., Kassubek J., Diekmann V., Kraft E., Neumann N., Ludolph A.C., Birbaumer N., Anders S. Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (2005); 252: 1517-1524

56. Lule D., Diekmann V., Anders S., Kassubek J., Kubler A., Ludolph A.C., Birbaumer N. Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). J Neurol. (2007); 254: 519-527.

57. Lulé D., Häcker S., Ludolph A.C., Birbaumer N., Kübler A. Depression und Lebensqualität bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose. Deutsches Ärzteblatt (2008 a); 23: 297-403

58. Lulé D., Ludolph A.C., Ludolph A.G. Neurodevelopmental and neurodegenerative diseases – Is there a pathophysiological link? Attention-deficit/hyperactivity

disorder and amyotrophic lateral sclerosis as examples. Med Hypotheses (2008 b); 70: 1133-1138

59. Lulé D., Diekmann V., Müller H.-P., Kassubek J., Ludolph A.C., Birbaumer N. Neuroimaging of multimodal sensory stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2010); 81: 899-906
60. Lyall R.A., Donaldson N., Polkey M.I., Leigh P.N., Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Brain (2001); 124: 2000-2013
61. Maessen M., Veldink J.H., Onwuteaka-Philipsen B.D., de Vries J.M., Wokke J.H.J., van der Wal G., van den Berg L.H. Trends and determinants of end-of-life practices in ALS in the Netherlands. Neurology (2009); 73: 954-961
62. Massman P.J., Sims J., Cooke N., Haverkamp L.J., Appel V., Appel S.H. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1996); 61: 450-455
63. Mazzini L., Corrà T., Zaccala M., Mora G., Del Piano M., Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (1995); 242: 695-698
64. Meyer T., Münch C., Keil J.-P., Hempel E., Rosseau S., Borisow N., Linke P. Elektive Termination der Beatmungstherapie bei der Amyotrophen Lateralsklerose. Nervenarzt (2008); 79: 684-690
65. Moore M.J., Moore P.B., Shaw P.J. Mood disturbances in motor neuron disease. J Neurol Sci (1998); 160: 53-56
66. Mustfa N., Walsh E., Bryant V., Lyall R.A., Addington-Hall J., Goldstein L.H., Donaldson N., Polkey M.I., Moxham J., Leigh P.N. The effect of non-invasive ventilation on ALS patients and their caregivers. Neurology (2006); 66: 1211-1217
67. Neary D., Snowden J.S., Mann D.M.A., Northen B., Goulding P.J., Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1990); 53: 23-32
68. Neudert C., Oliver D., Wasner M., Borasio G.D. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (2001); 248: 612-616
69. Neudert C. Verlauf und palliativmedizinische Behandlung in der Terminalphase bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose. Dissertation (2004) Medizinische Fakultät, Universität München.

70. Newsom-Davis I.C., Lyall R.A., Leigh P.N., Moxham J., Goldstein L.H. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2001); 71: 482-487
71. Nonnenmacher S. Life-sustaining Treatment Questionnaire, Beatmungsfragebogen, eingereicht beim zwanzigsten Symposium für ALS/MND in Berlin (2009).
72. O'Boyle C.A., McGee H.M., Hickey A., O'Malley K., Joyce C.A. The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life: User Manual. (1993), 10-13, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin,
73. Ohno T., Shimizu T., Kato S., Hayashi H., Hirai S. Effect of tamsulosin hydrochloride on sympathetic hyperactivity in amyotrophic lateral sclerosis. Auton Neurosci (2001); 88: 94-98
74. Passik S.D., Dugan W., McDonald M.V., Rosenfeld B., Theobald D.E., Edgerton S. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. J Clin Oncol. (1998); 16: 1594-1600
75. Pinkhardt E.H., Jürgens R., Becker W., Mölle M., Born J., Ludolph A.C., Schreiber H. Signs of impaired selective attention in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (2008); 255: 532-538
76. Phukan J., Pender N P., Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol (2007); 6: 994-1003
77. Raaphorst J., De Visser M., Linssen W.H., De Haan R.J., Schmand B. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. Amyotroph Lateral Scler (2009); 29: 1-13
78. Rabkin J.G., Wagner G.J., Del Bene M. Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. Psychosom Med (2000); 62: 271-279
79. Radloff L.S. The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas (1977); 1: 385-401.
80. Rakowicz W.P. and Hodges J.R. Dementia and aphasia in motor neuron disease: an underrecognised association? J Neurol Neurosurg Psychiatry (1998); 65: 881-889

81. Richter J., Eisemann M., Zgonnikova E. Doctor´s authoritarianism in end-of-life treatment decisions. A comparison between Russia, Sweden and Germany. J Med Ethics (2001); 27: 186-191
82. Ringholz G.M., Appel S.H., Bradshaw M., Cooke N.A., Mosnik D.M., Schulz P.E. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. Neurology (2005); 65: 586-590
83. Robinson K.M., Lacey S.C., Grugan P., Glosser G., Grossman M., McCluskey L.F. Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2006); 77: 668-670
84. Rosenfeld B., Breitbart W., Stein K., Funesti-Esch J., Kaim M., Krivo S., Galietta M. Measuring desire for death among the medically ill: The Schedule of Attitudes toward Hastened Death. Am J Psychiatry (1999); 156: 94–100
85. Rowland L.P. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci (1998); 160: 6-24
86. Rowland L.P. and Shneider N.A. Amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med (2001); 344: 1688-700.
87. Röttig D., Leplow B., Eger K., Ludolph A.C., Graf M., Zierz S. Only sbtle cognitive deficits in non-bulbar amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol (2006); 253: 333-339
88. Sage C.A., Van Hecke W., Peeters R., Sijbers J., Robberecht W., Parizel P., Marchal G., Leemans A., Sunaert S. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited. Hum Brain Mapp (2009); 30: 3657-3675.
89. Saraiya B., Bodnar-Deren S., Leventhal E., Leventhal H. End of Life Planning and its Relevance for Patients and Oncologists' Decisions in Choosing Cancer Therapy. Cancer (2008); 113: 3540–3547
90. Scarmeas N., Shih T., Stern Y., Ottman R., Rowland L.P. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. Neurology (2002); 59: 773–775.
91. Schlamp V., Karg O., Abel A., Schlotter B., Wasner M., Borasio G.D. Nichtinvasive intermittierende Selbstbeatmung (ISB) als Palliativmassnahme bei Amyotropher Lateralsklerose. Nervenarzt (1998); 69: 1074-1082
92. Schmidt K.-H. and Metzler P. Wortschatztest (WST). (1992), Beltz, Stuttgart
93. Schreiber H., Gaigalat T., Wiedemuth-Catrinescu U., Graf M., Uttner I., Muche R., Ludolph A.C. Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. J Neurol (2005); 252: 772-781

94. Silveira M.J., Kim S.Y.H., Langa K.M. Advance directives and outcomes of surrogate decision-making before death. N Engl J Med (2010); 362: 1211-1218
95. Simmons Z., Bremer B., Robbins R.A., Walsh S.M., Fischer S. Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function. Neurology (2000); 55: 388-392
96. Simmons Z. Management strategies for patients with amyotrophic lateral sclerosis from diagnosis through death. Neurologist (2005); 11: 257-270
97. Stambler N., Charatan M., Cedarbaum J.M. Prognostic indicators of survival in ALS. Neurology (1998); 50: 66-72
98. Sterling L.E., Jawaid A., Salamone A.R., Murthy S.B., Mosnik D.M., McDowell E., Wheaton M., Strutt A.M., Simpson E., Appel S., Schulz P.E. Association between dysarthria and cognitive impairment in ALS: A prospective study. Amyotroph Lateral Scler (2009); 31: 1-6
99. Strong M.J., Grace G.M., Orange J.B., Leeper H.A., Menon R.S., Aere C. A prospective study of cognitive impairment in ALS. Neurology (1999); 53: 1665-1670
100. Strong M.J. The evidence for ALS as a multisystem disorder of limited phenotypic expression. Can J Neurol Sci (2001); 28: 285-298
101. Strong M.J., Grace G.M., Freedman M., Lomen-hoerth C., Woolley S., Goldstein L.H., Murphy J., Shoesmith C., Rosenfeld J., Leigh P.N., Bruijn L., Ince P., Figlewitz D. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler (2009); 10: 131-146
102. Tandan R. and Bradley W.G. Amyotrophic lateral sclerosis: Part 1. Clinical features, pathology and ethical issues in management. Ann Neurol (1985a); 18: 271-280
103. Tandan R. and Bradley W.G. Amyotrophic lateral sclerosis: Part 2. Etiopathogenesis. Ann Neurol (1985b); 18: 419-431
104. Turner M.R., Hammers A., Allsop J., Al-Chalabi A., Shaw C.E., Brooks D.J., Leigh P.N., Andersen P.M. Volumetric cortical loss in sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler (2007); 8: 343-347.
105. Veldink J.H., Wokke J.H.J., van der Waal G., Vianney de Jong J.M.B., van den Berg L.H. Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with

amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands. N Engl J Med (2002); 346: 1638-1644

106. Wagemans A., van Schrojenstein Lantman-de-Valk H., Tuffrey-Wijne I., Widdershoven G., Curfs L. End-of-life decisions: an important theme in the care for people with intellectual disabilities. J Intellect Disabil Res (2010); 54: 516-524.
107. Wagenknecht H. Lexikon der Psychologie. (1980), Herder KG, Freiburg
108. Wheaton M.W., Salamone A.R., Mosnik D.M., McDonald R.O., Appel S.H., Schmolck H.I., Ringholz G.M., Schulz P.E. Cognitive impairment in familial ALS. Neurology (2007); 69: 1411-1417
109. Wicks P., Turner M.R., Abrahams S., Hammers A., Brooks D.J., Leigh P.N., Goldstein L.H. Neuronal loss associated with cognitive performance in amyotrophic lateral sclerosis: an (11C)-flumazenil PET study. Amyotroph Lateral Scler (2008); 9: 43-49.
110. Wicks P. and Frost J. ALS patients request more information about cognitive symptoms. Eur J Neurol (2008); 15: 497-500
111. Young J., Marshall C., Anderson E. Amyotrophic lateral sclerosis patients´ perspectives on use of mechanical ventilation. Health Soc Work (1994); 19: 253-260
112. Zimmerman E.K., Eslinger P.J., Simmons Z., Barrett A.M. Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. Cogn Behav Neurol (2007); 20: 79-82

7. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. Albert C. Ludolph, dem ärztlichen Direktor der Klinik für Neurologie im Rehabilitationskrankenhaus Ulm bedanken. Er war mein Doktorvater und stand mir bei Fragen und Problemen hilfsbereit zur Seite.

Ganz herzlicher Dank gilt auch Frau Dr. biol. Dorothée Lulé, meiner Betreuerin, die mir das Thema zur Verfügung stellte und mich auch sonst bei allen auftretenden Problemen und Fragen jederzeit sehr unterstützte. Vielen Dank für all die schnellen Antworten und Korrekturen und die unendliche Geduld.

Auch ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau Sonja Sorg und all den anderen Mitarbeitern, die kräftig mithalfen die Daten der ALS-Patienten und der Kontrollgruppe zu erheben und sie mir zur Verfügung stellten. Besonderer Dank gilt hier Frau Sonja Sorg, die mir ebenfalls immer mit Rat und Tat zur Seite stand und mir besonders bei der statistischen Auswertung sehr weiterhalf.

Weiterer Dank gilt den ALS-Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe, die mir ihre Zeit schenkten und ohne deren Hilfe diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden, meinem Freund und meiner Familie bedanken dafür, dass sie immer für mich da sind und mich bei allem unterstützen. Mein besonderer Dank gilt hierbei Sarah Zylla, Jana Classen, Alexander Paas und meinen Eltern für die Korrektur dieser Arbeit.

8. Curriculum Vitae:

Persönliche Angaben:

Name:	Carolin Christina Heizmann
Geburtsdatum:	18.01.1984
Nationalität:	deutsch

Ausbildung und Studium:

10/2005 - 04/2012:	**Universität Ulm** Studium der Humanmedizin nach Quereinstieg 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note befriedigend (3,0) 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note gut (2,5) Gesamtnote: befriedigend (2,66)
08/2008 - 11/2011:	**Universität Ulm, Klinik für Neurologie** Klinische Promotionsarbeit mit dem Thema: „Kognitive Funktionen und ihr Einfluss auf Entscheidungen zu lebensverlängernden und lebensverkürzenden Maßnahmen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose“ Note: „Cum Laude“
04/2004 - 10/2005:	**Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn** Studium der Zahnmedizin zwecks Quereinstieg für Humanmedizin
10/2003 - 04/2004:	**Universität Köln** Studium der Mineralogie zwecks Quereinstieg für Zahnmedizin
09/1994 - 06/2003:	**Bischöfliches Pius-Gymnasium Aachen** Abitur, Note: 2,0
08/2000 - 11/2000:	**Deutsche Schule Johannesburg, Südafrika** Schulaustausch nach Südafrika
08/1990 - 07/1994:	**Annaschule in Aachen**

Praktika:

04/2011 - 01/2012:	**Krankenhaus St. Elisabeth Ravensburg** Praktisches Jahr (Lehrkrankenhaus der Universität Ulm)
02/2011 - 04/2011:	**University of the West Indies, Trinidad & Tobago** Praktisches Jahr (halbes Tertial)
09/2010 - 10/2010:	**Neurologische und Psychiatrische Praxis Dr. Heizmann/Dr. Hündgen in Aachen** Einmonatige Famulatur im Bereich Neurologie/Psychiatrie

08/2009 - 09/2009:	**Alexianerkrankenhaus Aachen** Einmonatige Famulatur im Bereich Psychiatrie
02/2009:	**Kinderarztpraxis Dr. Götz/ Dr. Boosfeld in Aachen** Zweiwöchige Famulatur im Bereich Kinderheilkunde
09/2008 - 10/2008:	**Rehabilitationskrankenhaus Ulm** Einmonatige Famulatur im Bereich Neurologie
02/2008 - 03/2008:	**Marienhospital Aachen** Dreiwöchige Famulatur im Bereich Innere Medizin

Tätigkeiten und Interessen:

04/2008 - 02/2011:	**DRK Blutspendezentrale Ulm** Tätigkeit als Nachtstudent für die Ausgabe von Blutprodukten
2003 - 2009:	**Katholische Gemeinde St. Michael in Aachen** Leiterin und ehrenamtliche Ski- und Snowboard-Lehrerin einer Jugendfahrt
2003 - 2007 :	verschiedene Promotionstätigkeiten (Hostess, Sampling, etc.)
2001 - 2005:	**RFZ Aachen der gepa (The fair trade company)** Aushilfe für Lager-, Verkaufs-, und Buchhaltungstätigkeiten
2000:	Aushilfe im Gastronomiebereich
Hobbies:	Tennis, Aerobic, Reiten, joggen

Fremdsprachen:

Englisch:	fließend
Französisch:	Grundkenntnisse
Italienisch:	Grundkenntnisse
Latein:	großes Latinum