

Abteilung für Neurologie  
Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

**Longitudinale Effekte  
der nichtinvasiven Heimbeatmung bei der  
Amyotrophen Lateralsklerose –  
eine prospektive Untersuchung bei 61 Patienten**

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

vorgelegt von

**Dirk Westebbe**  
Hemer

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Albert C. Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Radermacher

Tag der Promotion: 19. Januar 2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Grundlagen der amyotrophen Lateralsklerose.....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Geschichte der amyotrophen Lateralsklerose.....	2
1.1.2. Epidemiologie.....	2
1.1.3. Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.1.4. Pathophysiologie.....	3
1.1.5. Diagnosestellung.....	5
1.1.6. Therapie.....	5
<b>1.2. Nichtinvasive Heimbeatmung.....</b>	<b>6</b>
1.2.1. Geschichte der Heimbeatmung.....	6
1.2.2. Pathophysiologie der Atempumpe bei chronischer respiratorischer Insuffizienz.....	6
1.2.3. Klinische Symptome einer Hypoventilation.....	7
<b>1.3. Beatmung .....</b>	<b>8</b>
1.3.1. Funktion der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB).....	8
1.3.2. Indikationskriterien.....	9
1.3.3. Kontraindikationen für eine Maskenbeatmung.....	11
1.3.4. Die nichtinvasive Überdruckbeatmung (nIPPV) / Maskenbeatmung.....	11
1.3.5. Wirkmechanismen der ISB auf den Organismus.....	11
1.3.6. Wie lange sollte beatmet werden?.....	11
1.3.7. Sterben am Respirator.....	12
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Patientenkollektiv .....</b>	<b>13</b>
2.1.1. Gesamtkollektiv.....	13
2.1.2. Spinale und bulbäre Patienten.....	13
2.1.3. Gruppe S und Gruppe B.....	15
2.1.4. Patienten mit spinalen und maximal bulbären Symptomen zu Beginn der Beatmung.....	16
2.1.5. Langzeitbeatmung von mindestens 19 Monaten.....	16
2.1.6. Langzeitbeatmung von mindestens 10 Monaten (Gruppe S und Gruppe B).....	17
<b>2.2. Beatmungsgeräte / Vitalkapazitätsmeßgeräte / BGA-Messungen .....</b>	<b>18</b>
2.2.1. Beatmungsgeräte.....	18
2.2.2. Spirometrische Messungen.....	18
2.2.3. Blutgasanalyse.....	19
<b>2.3. Untersuchungszeiträume .....</b>	<b>19</b>
<b>2.4. Tests.....</b>	<b>20</b>
<b>2.5. Statistik.....</b>	<b>22</b>
<b>Abbildung 6-10.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Allgemeine Informationen .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Signifikanzen des Gesamtkollektivs .....</b>	<b>25</b>
3.2.1. Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Woche (U2).....	25
3.2.2. Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Monat (U3).....	25
3.2.3. Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 4 Monaten (U4).....	26
3.2.4. Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 7 Monaten (U5).....	26
3.2.5. Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 10 Monaten (U6).....	26

# Inhaltsverzeichnis

<b>3.3. Signifikante Testwert-Verbesserungen der Gruppen S und B.....</b>	<b>26</b>
3.3.1. Signifikanzen der Gruppe S.....	26
3.3.1.1 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Woche (U2).....	26
3.3.1.2 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Monat (U3).....	27
3.3.1.3 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 4 Monaten (U4).....	27
3.3.1.4 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 7 Monaten (U5).....	27
3.3.1.5 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 10 Monaten (U6).....	27
3.3.2. Signifikanzen der Gruppe B.....	27
3.3.2.1 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Woche (U2).....	27
3.3.2.2 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Monat (U3).....	27
3.3.2.3 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 4 Monaten (U4).....	27
<b>3.4. Abbildungen und Tabellen .....</b>	<b>28</b>
3.4.1. Allgemeine Informationen .....	28
3.4.2. Erläuterungen der Abbildungen 6 - 25.....	28
<b>Abbildungen 11-30.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabellen 3-13 .....</b>	<b>44</b>
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1. Einleitung .....</b>	<b>51</b>
4.1.1. Warum nichtinvasive Beatmung?.....	51
4.1.2. Welchen Gruppen nützt diese Beatmung? .....	52
4.1.3. Welchen Gruppen von Patienten nützt diese Beatmung nicht?.....	53
4.1.4. Wie kann den Patienten unter 4.1.3 geholfen werden?.....	54
4.1.5. Ethische Dimensionen der Beatmung? .....	54
4.1.6. Wie sieht die Zukunft aus?.....	56
4.1.6.1 Problemlose Patienten.....	56
4.1.6.2 Problematische Patienten - wie behandelt man sie?.....	57
4.1.6.3 Frühe versus späte Beatmung.....	58
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>70</b>
<b>8. Lebenslauf .....</b>	<b>71</b>

## Abkürzungen

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALS 2-Gen	Alsin-Gen
BDI	Beck's Depression Inventory
BGA	Blutgasanalyse
Ca	Calcium
Cl	Chlor
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Cu	Kupfer
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelerkrankungen
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EMG	Elektromyographie
fALS	familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
FVC	forcierte Vitalkapazität
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Gruppe B	ALS-Patienten mit ausgeprägter bis schwerer bulbärer Symptomatik
Gruppe S	ALS-Patienten mit fehlender bis leicht ausgeprägter bulbärer Symptomatik
h	Stunde
H <sub>2</sub> O	Wasser
I.U.	Internationale Units
i.v.	intravenös
IPPB	intermittierent positive pressure ventilation
IPPV	intermittierent positive pressure ventilation
ISB	intermittierende Selbstbeatmung
K	Kalium
K <sup>+</sup>	ionisiertes Kalium
Kir4.1	astroglialer Ionenkanal
kPa	Kilopascal
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Fallzahl
Na	Natrium
nIPPV	non invasive positive pressure Ventilation
Norris	Schweregrad der ALS nach Norris
NPPV	Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	Wert
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Druck
PCV	pressure controlled Ventilation
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
pH	Meßwert für Säure und Basen-Konzentration
Pl <sub>max</sub>	maximaler statistischer Inspirationsdruck

pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Druck
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSV	pressure support Ventilation
RNAi	interfering RNA
sALS	sporadische Amyotrophe Lateralsklerose
sALS	sporadische Amyotrophe Lateralsklerose
SIMV	unterstützte intermittierende Ventilation
SOD	Superoxiddismutase
SSS	Stanford Sleep Scale
Std	Stunden
tHb	totales Hämoglobin
TK	Totalkapazität
U	Untersuchungszeitpunkt
U1	Untersuchungszeitpunkt: wenige Tage vor der Beatmung
U2	Untersuchungszeitpunkt: eine Woche nach Beatmungsbeginn
U3	Untersuchungszeitpunkt: 1 Monat nach Beatmungsbeginn
U4	Untersuchungszeitpunkt: 4 Monate nach Beatmungsbeginn
U5	Untersuchungszeitpunkt: 7 Monate nach Beatmungsbeginn
U6	Untersuchungszeitpunkt: 10 Monate nach Beatmungsbeginn
U7	Untersuchungszeitpunkt: 13 Monate nach Beatmungsbeginn
U9	Untersuchungszeitpunkt: 19 Monate nach Beatmungsbeginn
U21	Untersuchungszeitpunkt: 55 Monate nach Beatmungsbeginn
USA	United States of Amerika
VAS	visuelle Analogskala
VC	Vitalkapazität
VCV	volume controlled ventilation
VK	Vitalkapazität
VK / VC	Vitalkapazität
Vps	(Vesicular protein sorting factors)
Zn	Zink

## **1. Einleitung**

In dieser Beatmungsstudie soll gezeigt werden, ob unter nichtinvasiver Beatmung bei ALS-Patienten eine Lebensqualitätsverbesserung zu bestimmen ist. Hierbei wurden insgesamt 61 ALS Patienten in dieser prospektiven Studie eingeschlossen und bis zu 19 Monate betreut.

## **1.1. Grundlagen der amyotrophen Lateralsklerose**

### **1.1.1 Geschichte der amyotrophen Lateralsklerose**

Im frühen 19. Jahrhundert berichtete Charles Bell über Patienten, die allein Läsionen im Bereich des motorischen bzw. sensiblen Systems zu haben schienen. Er beschrieb u.a. eine Patientin die eine Tetraparese mit Schluck und Sprechstörungen entwickelte mit Muskelzuckungen und erhöhtem Speichelfluss. Im Gegensatz blieben die Funktionen der Sinnesorgane, des Gedächtnisses und der Sensibilität offensichtlich normal. Die Autopsie ergab, dass lediglich der vordere Anteil des Rückenmarks verändert gewesen war. Später wurden Patienten mit rein motorischer Erkrankung von Cruveilhier, Luys, Hayem, Charcot und Marie beschrieben (Dengler et al. 2000) Die ersten umfassenden Beschreibungen stammen von Charcot (1869). Er stellte u.a. heraus, dass die zentrale Motorik in Form einer Spastik, als auch in Form von Rückenmarksläsionen insbesondere der grauen Substanz, vorlag. Er stellte weiter heraus, dass die Patienten nur eine 1-3 jährige Überlebenszeit aufwiesen und im Verlauf, Kau-, Schluck- und Sprechstörungen befallen sind. Weiterhin stellte Charcot fest, dass ALS-Patienten trotz ihrer Immobilität nicht zu Dekubitalulzera neigen. Die grundlegende Bedeutung der Beiträge, die Charcot zur Beschreibung der ALS geliefert hat, spiegelt sich in der Tatsache wieder, dass die Erkrankung in großen Teilen Europas, aber auch in den französischsprachigen Teilen der Welt heute noch Charcot-Erkrankung genannt wird (Dengler et al. 2000).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Inzidenz der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) liegt weltweit bei 0,8 und 2,6 / 100.000. Die Prävalenz der ALS liegt weltweit bei etwa 3-8 / 100.000. Dies entspricht etwa einer Zahl von derzeit 6.000 Erkrankten in Deutschland und 20.000 in den USA. Die Krankheit verläuft immer unaufhaltsam progredient. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 2-4 Jahre. 19-39 % der ALS- Patienten überleben 5 Jahre und 8-22 % 10 Jahre ihre Erkrankung nach Diagnosestellung. Die wenigen vorliegenden Zahlen weisen darauf hin, dass die Lebenserwartung bei jüngeren ALS-Patienten größer ist als bei denjenigen, die im höheren Alter erkranken. Weitere negative Prädiktoren für die Lebenserwartung sind bulbärer Beginn und niedrige Vitalkapazität (Dengler et al. 2000).

Patienten, bei denen Läsionen des ersten Motoneurons dominieren, zeigen eine mittlere Lebenserwartung von 35 Monaten, gegenüber denjenigen mit vorwiegend Läsionen des zweiten Motoneurons (Thysnes 1994). Das Haupterkrankungsalter für die ALS liegt nach der Mehrzahl der Statistiken zwischen 50 und 70 Jahren, wobei der Häufigkeitsgipfel um das 60.



Lebensjahr liegt (Kurland 1973, Dengler et al. 2000). Das mittlere Erkrankungsalter der familiären Form der ALS liegt mit 46 Jahren niedriger, und das Geschlechtsverhältnis ist aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges ausgeglichen (Dengler et al. 2000).

### **1.1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Weniger als 10% der Patienten mit ALS weisen eine positive Familienanamnese auf (familiäre Form der ALS, fALS), während bei über 90% der Erkrankten keine weiteren Erkrankungen in der Familie auftreten; es handelt sich um die sporadische Form der ALS (sALS). Ätiologie und Pathogenese der sALS sind bis heute nicht bekannt.

Die charakteristischen pathologischen Veränderungen bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) bestehen in einer progredienten Degeneration des ersten und zweiten motorischen Systems des pyramidal-motorischen Systems und seines Zielorgans, der Skelettmuskulatur. Weiterhin können noch Veränderungen in der Haut und in der Leber nachgewiesen werden (Dengler et al. 2000). Etwa 10% aller ALS-Erkrankungen stellen hereditäre Fälle dar, zumeist einem autosomal-dominanten Erbgang folgend und nach klinischen Kriterien nicht von sporadischen Erkrankungen zu unterscheiden. Genetische Studien zeigten initial bei 40% der untersuchten betroffenen Familien ein Linkage zum Kupfer/Zink Superoxiddismutase-Gen (Cu/Zn-SOD1) auf Chromosom 21 (Siddique 1989, Siddique, 1991, Deng 1993).

Etwa 20% aller familiären ALS-Fälle (fALS) beruhen auf einer der verschiedenen bisher unbekanntes SOD-Mutationen. Der Krankheitsverlauf bzw. die Krankheitsdauer kann innerhalb einer Familie sehr heterogen ausgeprägt sein (Orrell 1995). Insgesamt zeigen sich bei ca. 1% aller ALS-Erkrankten eine Mutation im Gen der cytosolischen Cu/Zn Superoxid-dismutase (Cu/Zn SOD) (Rosen et al. 1993) und es wird angenommen, dass weniger als 1% aller ALS Erkrankten eine Mutationen im Alsingen (ALS2-Gen) (Hadano et al. 2001) zeigen.

### **1.1.4 Pathophysiologie**

Die Kenntnisse zur Pathophysiologie und –biochemie der ALS-Erkrankung stützen sich auf Untersuchungen von Tiermodellen transgener Mäuse, die Mutationen im menschlichen Cu/Zn SOD Gen tragen (Ludolph 2000). Diese Tiere entwickeln fokale periphere Paresen und sterben – wie der Mensch – an einer respiratorischen Insuffizienz. Das erste ultrastrukturelle Merkmal der kranken Motoneurone ist eine Vakuolisierung des Zellsomas, der Dendriten und proximalen Axonen, die von den Mitochondrien ausgeht. Erste Verluste der Muskelkraft treten gleichzeitig mit dem Auftreten dieser Schädigung der Mitochondrien auf. Im Weiteren Verlauf kommt es zu einer Mikrogliaaktivierung, einem Verlust der Motoneurone, einer

reaktiven Astroglie und schließlich, nach Verlust von 30-50 % der Neurone, zum Auftreten von Paresen. (Ludolph 2000) Ralph et al gelang es, die Expression des veränderten SOD1-Proteins bei Mäusen zu unterdrücken, indem er die erkrankten Motoneurone mit interfering RNA (RNAi) infizierte, welches zu einer spezifischen und effektiven Reduktion der mutierten SOD1-RNA führte. Die Mäuse wiesen eine Verzögerung des Krankheitsbeginns von 100% und eine Verlängerung der Überlebensrate von 80% auf (Ralph 2005). Eine andere Arbeitsgruppe identifizierte bei transgenen Mäusen einen astroglialen Ionenkanal (Kir4.1), der die perineurale K<sup>+</sup>-Konzentration reguliert. Verlust oder Blockade von Kir4.1 führt in unterschiedlichen Paradigmen zu erhöhter extrazellulärer K<sup>+</sup>-Konzentration, Störungen neuronaler Aktivität und neuronalem Zelltod (Neusch 2005). Im Jahre 2001 konnte das ALS2 (Alsin)-Gen identifiziert werden, das als Ursache der ALS in Familien in Nordafrika und Kuwait v.a. verantwortlich ist. Das ALS2-Gen hat eine wahrscheinliche Rolle bei bestimmten Transportfunktionen innerhalb der Nervenzelle (axonaler Transport). Eine Zuordnung von einzelnen Mutationen im ALS2-Gen zu den klinischen Symptomen hat gezeigt, dass bestimmte Mutationen zu einer sehr gutartigen Form der ALS mit ausschließlicher Degeneration des 1. Motoneurons führt, die in Europa unter der klinischen Bezeichnung einer Primären Lateralsklerose (PLS) bekannt ist. Für die fALS sind bisher 8 Genorte auf verschiedenen Chromosomen durch genetische Kopplungsanalysen identifiziert worden. An den 8 ALS-Genorten sind bisher 2 Genprodukte charakterisiert worden (SOD 1, ALS2). Die verantwortlichen Gene an den verbleibenden 6 Genorten sind noch unbekannt (Rosen 1993, Hadano 2001, Hentati 1998, Chance 1998, Hosler 2000, Hand 2002, Ruddy 2003, Sapp 2003). Kühnlein et al. beschrieb 2005 den Ersten in Europa detektierte Fall einer juvenilen ALS bei nachgewiesener ALSin-Mutation. (Kühnlein 2005) 2005 konnte mittels Tiermodell ein Defekt im Gen Vps54 als Ursache für den Verlust der Nervenzellen bei der transgenen „Wobbler“-Maus identifiziert werden. Das Protein Vps (Vesicular protein sorting factors) ist ein notwendiger Baustein für die Verankerung des Vesikels an seinen Zielort Golgimembran. Der Bauplan für eines dieser Moleküle ist im Gen Vps54 gespeichert. Ist es defekt, können die Vesikel ihr Ziel nicht finden. Warum der resultierende Vesikelstau innerhalb der Zelle zu einer Nervenschädigung führt, ist noch nicht vollständig verstanden. (Schmitt-John 2005) Umweltfaktoren konnten für die ALS-Erkrankung bislang nicht identifiziert werden. Allerdings konnten zwei neuere epidemiologische Studien nachweisen, dass sowohl der Dienst in der amerikanischen Armee als auch das Spielen in der italienischen Profifussball-Liga Risikofaktoren für die Entwicklung der ALS sind (Armong 2004, Chio 2005). Eine Verbindung von physischer Aktivität und dem Risiko eine ALS zu entwickeln konnte in einer Studie ausgeschlossen werden (Veldink 2005).

### **1.1.5 Diagnosestellung**

Die Diagnosestellung der ALS erfolgt weitgehend nach klinischen Kriterien. Wesentliche Hilfestellung leistet die Elektromyographie (EMG). Die übrigen technischen Untersuchungen dienen dem differentialdiagnostischen Ausschluss ähnlicher Krankheitsbilder (Dengler et al. 2000). Die Diagnose wird seit 1998 nach den revidierten El Escorialkriterien von 1994 eingeteilt (Brooks 1994, Chaudhuri 1995, World Federation of Neurology 1998).

### **1.1.6 Therapie**

Prinzipiell ist zwischen kausal orientierter pharmakologischer Therapie und palliativer Behandlung, die auch symptomatische Therapieansätze mit einschließt, zu unterscheiden. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat am 01.04.2002 Leitlinien herausgegeben. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung (Borasio et al. 2002). Als Therapiemöglichkeiten wurde von der DGN u.a. folgendes angegeben:

#### **▪ Pharmakologische Therapie**

Die neuroprotektiven Therapieansätze sind nur im Falle des Riluzols in doppelblind placebokontrollierten Studien belegt. Es gibt zahlreiche erfolgreiche neuroprotektive Strategien beim Tier (Cu/Zn SOD Modell), von denen hier – obwohl beim Menschen nicht belegt – die pragmatische Therapie mit Antioxidantien (Vitamin E) und Kreatin in Dosen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei Langzeitanwendung unbedenklich sind, als Leitlinie für die ärztliche fachneurologische Anwendung erwähnt ist.

- Rilutek (2 x 50 mg)
- Vitamin E (1000 mg/die)
- Kreatin etwa 1 Woche 2 x 5 g, drei Wochen 2 x 2 g, dann eine Woche keine Einnahme  
oder: 5g/Tag mit 1 Tag Pause die Woche

#### **▪ Symptomatische (palliative) Therapie**

Prinzipien der symptomatischen (palliativen) Therapie

- Erhalt der Autonomie des Patienten unter Wahrnehmung der ärztlichen Fürsorgepflicht
- Frühzeitige Aufklärung des Patienten nach Diagnosesicherung, auch im Beisein der Angehörigen
- Patientenverfügung (Diskussion alle 6 Monate) und Vorsorgevollmacht, falls vom Patienten erwünscht

- **Physikalische Therapie** (Krankengymnastik und Ergotherapie)
- **Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz**
  - z.B. bei chronischer Hypoventilation mittels nichtinvasive Heimbeatmung
- **Therapie der Dyspnoe**

## **1.2 Nichtinvasive Heimbeatmung**

### **1.2.1 Geschichte der Heimbeatmung**

Eine Beteiligung der Atemmuskulatur tritt bei allen neuromuskulären Erkrankungen auf. Sie ist in der Regel die wesentlichste und mit Abstand die bedrohlichste Komplikation. Dies gilt besonders für rasch progrediente Erkrankungen wie ALS oder Duchenne Muskeldystrophie. Die Poliomyelitisepidemie der 50er-Jahre führte erstmals zur Einrichtung von Beatmungsstationen. Bei den eingesetzten Respiratoren handelte es sich um Tankrespiratoren (sogenannte "Eiserne Lunge"). Ab den 60er-Jahren folgte eine rasante Entwicklung der Positivdruckbeatmungstechniken, die in Verbindung mit modernen Narkoseverfahren die Grundlage für heutige Operationsverfahren und intensivmedizinische Behandlungen darstellen. In den 70er- und 80er-Jahren wurde die Erforschung der Atempumpe (bestehend aus Atemzentrum, neurale Verbindungen, Atemmuskulatur, knöcherner Thorax) verstärkt aufgenommen. Aufgrund der Erkenntnisse wurde Beatmung unter dem Aspekt der Entlastung der Atempumpe, d.h. zur Verbesserung einer Hypoventilation und der Hyperkapnie angewandt. Neu war der verstärkte Einsatz von positiver Druckbeatmung. (Karg et al. 2000) In den letzten 20 Jahren wurden kleinere, sichere, mobile und einfacher zu bedienende Überdruckbeatmungsgeräte entwickelt, die somit die technischen Voraussetzungen für eine Beatmung unter nichtstationären Bedingungen geschaffen haben. (Kinnear et al. 1994) In den 90er-Jahren haben sich in Deutschland mehrere Beatmungszentren etabliert und zur Arbeitsgemeinschaft für Heimbeatmung und Respiratorentwöhnung e.V. zusammengeschlossen. Die Zahl der nichtinvasiv beatmeten Patienten ist seither deutlich angestiegen. Die Überlegenheit der nichtinvasiven Beatmung in so genannten Beatmungsstationen bei chronischen Behinderungen hat sich erwiesen. (Karg et al. 2000)

### **1.2.2 Pathophysiologie der Atempumpe bei chronischer respiratorischer Insuffizienz**

Neuromuskuläre Erkrankungen führen aufgrund der Schwäche der Einatemmuskulatur zu einer verminderten Atembreite, einer restriktiven Ventilationsstörung mit niedriger Vital- (VK = atembare Lungenluft) und totaler Lungenkapazität (TK = gesamte Lungenluft). Bei

noch kompensierter Atempumpenstörung wird durch eine Steigerung der Atmung der  $p\text{CO}_2$ -Werte im Normbereich gehalten, eine Hyperkapnie ( $p\text{CO}_2$ - Erhöhung) tritt erst bei dekompenzierter Störung auf. Da sich im Schlaf die Hypoventilation deutlich verstärkt, wird eine nächtliche Messung empfohlen. Oft sind die Werte tagsüber noch normal, nachts im Schlaf jedoch schon deutlich erhöht. Im weiteren Verlauf der ALS- Erkrankung reicht die Kraft für die Belüftung der Lunge nicht mehr aus, und es kommt zur Minderbelüftung (Hypoventilation) und zur Retention von  $\text{CO}_2$  (Hyperkapnie). Da die Hypoventilation zunächst während des Schlafs auftritt, hat dies meist eine Schlaffragmentierung und einen Schlafentzug zur Folge. Im weiteren Verlauf tritt die Hypoventilation dann auch im Wachzustand auf. Diese chronische „Unterbeatmung“ führt in der Lunge zu Schleimansammlungen mit Verlegung der kleinen Atemwege (Mikroatelektasen). Die Folge ist, dass gehäuft Infekte auftreten. Diese Veränderungen, insbesondere die Abnahme der Atemmuskulatur, führen zu einer Dekompensation der Atempumpe d.h. zur ventilatorischen Ateminsuffizienz mit Hyperkapnie ( $\text{CO}_2$  Anstieg) und meist nur geringer Hypoxämie (Sauerstoffmangel). Die Dekompensation der Atempumpe ist durch Schwäche und/oder Ermüdung der Atempumpe bedingt. (Karg et al 2000) Bei chronisch bestehender Hyperkapnie ( $\text{CO}_2$ -Erhöhung) und Hypoxämie ( $\text{O}_2$ -Erniedrigung) ist die Sensibilität der Chemorezeptoren für  $\text{CO}_2$  entsprechend reduziert. Somit fehlt den ALS-Patienten in diesem Zustand der physiologische Hauptstimulus des Atemzentrums. Die Atemstimulierung erfolgt somit durch die peripheren  $\text{O}_2$ -Rezeptoren im Karotissinus bei einer Hypoxie. Eine  $\text{O}_2$ -Therapie würde in so einem Fall zur weiteren Abnahme des Atemantriebs mit Zunahme der Hypoventilation und konsekutiver Hyperkapnie führen. (Schönhöfer 1997, Kellogg 1964, Gay, 1995) Das Auftreten einer chronischen Hyperkapnie (Verschiebung des Schwellenwertes für  $\text{CO}_2$  im Atemzentrum) schützt somit vor tödlicher Ermüdung, bereitet jedoch eine Vielzahl von Beschwerden. (Karg et al. 2000)

### **1.2.3 Klinische Symptome einer Hypoventilation**

Klinische Symptome einer Hypoventilation sind u.a. Zunahme von Atemnot, erhöhte Atemfrequenz mit niedrigem Atemzugvolumina (rapid shallow breathing), der Einsatz der Atemhilfsmuskulatur am Hals, so genannte paradoxe Atmung mit Einziehung des Bauches während der Einatmung und so genannte respiratorische Alternans mit wechselnder abdomineller und thorakaler Atmung. Der Betroffene berichtet über Schlafstörungen, morgendlichen Kopfschmerz, Einschlafneigung am Tage, mangelnder Leistungsfähigkeit mit Konzentrationsstörung, depressiver Verstimmungen, Appetitmangel und Gewichtsabnahme. Diese sehr unspezifischen Symptome lassen primär nicht unbedingt an eine Atmungsstörung denken. Luftnot als Hinweis auf ein Atemproblem wird hier seltener genannt. (Karg et al. 2000)

Weitere Symptome, die aufgrund einer chronischen Hypoventilation auftreten können, sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1** (Bockelbrink 1991)  
Symptome chronischer respiratorischer Insuffizienz

- Schlafstörungen (Ein- und Durchschlafstörungen, Alpträume)
- Müdigkeit und Einnicken am Tage
- morgendlicher Kopfschmerz, Abgeschlagenheit
- zunehmender Leistungsabfall, Konzentrationsstörungen
- Nervosität, Hyperhidrosis, Tremor
- Depressionen, Angstzustände
- Tachykardie und Tachypnoe
- sichtbarer Einsatz der auxiliären Atemmuskulatur
- Dyspnoe, z.B. beim Sprechen, Stimmveränderungen
- hartnäckige Bronchialverschleimung
- rezidivierende oder persistierende respiratorische Infekte
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- rezidivierende Gastriden
- persistierende Ödeme
- Kopf-, Nacken und Gliederschmerzen
- Sehstörungen, Schwindelanfälle, Synkopen
- Zyanose

## 1.3 Beatmung

### 1.3.1 Funktion der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB)

Die intermittierende Beatmung über Maske führt zur Entlastung und Erholung der Atempumpe. Hierdurch kommt es zu einer Zunahme der Muskelkraft während der Spontanatmungsphasen. Hierdurch sollen v.a. die symptomatischen Beschwerden, die aufgrund einer chronischen respiratorischen Insuffizienz entstehen (Tabelle 1), gelindert werden. (Schlamp 1998, Buhr-Shinner 1995, Cazzolli 1996, Moss 1993, Howard 1989) Primäres Ziel einer nichtinvasiven Maskenbeatmung sollte jedoch die Verbesserung der Lebensqualität darstellen. (Borasio 1998, Winterholler 1997, Pinto 1995, Buhr-Shinner 1995, McDonald 1996, Andersen 2005, Kurt 2005). Es konnte gezeigt werden, dass die intermittierende Beatmung sogar eine lebensverlängernde Maßnahme darstellen kann. (Kleopa 1999, Bach 1995, Pinto 1995, Sherman 1994, Aboussouan 1997, Andersen 2005) Zusätzlich soll durch intermittierende Beatmung die Empfindlichkeit des Atemzentrums und in Folge dessen der Atemantrieb verbessert werden. (Bye 1990, Piper 1996) 90 - 100 % beatmeter ALS-Patienten seien laut einiger Studien mit der Beatmung zufrieden, jedoch wurde in einem Teil dieser Studien auch invasiv beatmet. (Bach 1993, Cazzolli 1996, Oppenheimer 1993)

### 1.3.2 Indikationskriterien

Es liegen heute noch keine kontrollierten Untersuchungen zum optimalen Beatmungsbeginn vor. Lediglich gibt es Richtlinien oder herausgegebene Empfehlungen. Diese reichen von einer Minderung der Vitalkapazität (VK)  $<1\%$  bis zu  $50\%$  des Erwartungswertes (Winterholler 2001).

Schlamp vertritt die Auffassung, dass sich die Indikation einer intermittierenden Selbstbeatmung (ISB) nach der subjektiven Symptomatik orientieren sollte und erst in zweiter Linie an objektiv messbare Parameter (Blutgase und Vitalkapazität). Irrelevant erscheint für ihn der Befund von Tagesblutgase, die weder mit den Beschwerden des Patienten noch mit deren Linderung korrelieren würden. (Schlamp 1998).

Von den bayerischen Muskelzentren in der DGM sind folgende Empfehlungen zur Heimbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen herausgegeben worden:

Die Indikation zur Heimbeatmung sollte gestellt werden aufgrund:

- subjektiver Symptomatik des Patienten
- objektiverer medizinischer Parameter wie Lungenfunktion und Blutgase
- bei Wunsch des Patienten nach ausführlicher Aufklärung über die Erkrankung und die Konsequenzen der Beatmung (Winterholler 1997)

Als messbare Parameter, die eine mechanische Unterstützung der Eigenatmung gewährleisten sollen, verwenden hierzu die bayerischen Muskelzentren in der DGM die "Richtlinien zur Indikation und Durchführung der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB)" von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie: Als Grenze für eine evtl. nötige mechanische Unterstützung der Eigenatmung sind ein  $p\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$  und ein  $p\text{O}_2 < 60\text{mmHg}$  zu sehen. Als Richtwert gelten eine Einschränkung der Vitalkapazität (VK) auf unter  $20\%$  des Soll-Wertes und ein maximaler statistischer Inspirationsdruck ( $P_{\text{Imax}} < 3\text{kPa}$  (beim Erwachsenen)). (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie 1994, Winterholler 1997)

Winterholler verwandte in einer Studie (Winterholler 2001) als Indikation zur ISB bei neuromuskulären Erkrankungen die herausgegebenen Richtlinien der Arbeitsgruppe für Heim- und Langzeitbeatmter (Laier-Groeneveld 1994). Er hat sie wie folgt modifiziert: Die Indikation zur Beatmung wurde aufgrund folgender Kriterien gestellt:

- Vorherige Intubation aufgrund akuter respiratorischer Dekompensation oder eines operativen Eingriffs mit nachfolgender Weaning-Problematik,
- erhebliche Dyspnoe und/oder nächtliche Atemstörung,

- Hyperkapnie >50mmHg und/oder Hypoxämie <60mmHg am Tag,
- Vitalkapazität (VK) <20%

In einer Übereinstimmungs-Konferenz wurde im August 1999 folgende Indikations-Empfehlungen für eine nichtinvasive positive Druckbeatmung herausgegeben (Consensus conference 1999):

1. Es sollten Symptome wie Atemnot, morgendliche Kopfschmerz usw. vorliegen und eines der folgenden Punkte unter a-c
2. a:  $p\text{CO}_2 \geq 45\text{mmHg}$   
 b: nächtliche Sauerstoffsättigung sollte  $\leq 88\%$  für 5 aufeinander folgende Minuten betragen  
 c: max. inspiratorischer Druck <60 cm/H<sub>2</sub>O oder FVC <50%

Eine weitere Empfehlung für eine effektive und komplikationsarme nichtinvasive Beatmung bei ALS-Patienten ist in der Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2** (Schönhofer 1998):

Voraussetzungen für eine effektive und komplikationsarme nichtinvasive Beatmung bei ALS-Patienten unter Berücksichtigung psychosomatischer und psychosozialer Aspekte

**Psychosomatische Aspekte**

- Kooperationsfähigkeit
- Erhaltene Autonomie
- Relativ frühe Zwerchfellbeteiligung
- Erhaltener Hustenstoß und Schluckakt
- Wenig tracheobronchiale Sekretproduktion
- Hämodynamische Stabilität
- keine oder nur geringe bulbäre Symptomatik
- keine groben Gesichtsdeformitäten

**Psychosoziale Aspekte**

- Geschultes Pflegepersonal
- Intakte soziale und räumliche Umgebung
- ärztliche Betreuung



### **1.3.3 Kontraindikationen für eine Maskenbeatmung**

Als Kontraindikation für eine Maskenbeatmung unter häuslichen Bedingungen haben die bayerischen Muskelzentren in der DGM folgende Empfehlungen herausgegeben:

- schwere Schluckstörungen mit Aspirationsneigung
- qualitative und quantitative Störungen des Bewusstseins, Demenz, Debilität
- Magen- und Duodenalulzera, erheblicher gastroösophagealer Reflux, rezidivierendes Erbrechen: Maskenbeatmung erst nach erfolgreicher Behandlung dieser Störungen
- kardiopulmonale Dekompensation

### **1.3.4 Die nichtinvasive Überdruckbeatmung (nIPPV) / Maskenbeatmung**

Bei leichter bis mäßiger symptomatischer Einschränkung der Atemfunktion sollte zunächst immer versucht werden intermittierend mit der Maskenbeatmung zu beginnen. Nach einer Gewöhnungsphase mit stufenweise zunehmender Beatmungsdauer während des Tages, sollte eine Beatmung während der gesamten Nacht und in Ruhephase während des Tages angestrebt werden. Die Beatmungsmasken ermöglichen eine relativ belastungsarme Beatmung bereits in den Frühstadien der Ateminsuffizienz. Nach Angaben in der Literatur werden sie von 80% der Patienten gut toleriert. Mit dieser Beatmung lassen sich v.a. Symptome der nächtlichen Ateminsuffizienz beseitigen (Winterholler 1997).

### **1.3.5 Wirkmechanismen der ISB auf den Organismus**

Als mögliche Mechanismen für eine Verbesserung der respiratorischen Gesamtsituation bei Patienten mit chronischer Hypoventilation durch Anwendung der ISB werden v.a. folgende 3 Hypothesen diskutiert: (Hill 1993, Robert 1993, Roussos 1992)

- Die Entlastung der Atemmuskulatur während der ISB könnte zu einer gesteigerten Kontraktilität mit verbesserter Ventilation im beatmungsfreien Intervall führen
- Verhinderung einer Adaptation der CO<sub>2</sub>-Rezeptoren
- Minderung der sekundären Organveränderungen (Mikroatalektasen, negative
- Beeinflussung der Atemmuskulatur durch Hyperkapnie und Azidose)

### **1.3.6 Wie lange sollte beatmet werden?**

Hierzu gibt es keine klaren Hinweise. Es gibt Aussagen, dass bereits bei einer Beatmung von 18 Stunden pro Tag die Grenzen einer praktikablen nichtinvasiven Beatmung erreicht seien. (Robert 1993) Bach beschreibt sogar die Möglichkeit einer 24h nichtinvasiven Beatmung über ein Mundstück. (Bach 1994)

### **1.3.7 Sterben am Respirator**

Bei einem nicht beatmeten ALS-Patienten kommt es in der Endphase des Krankheitsverlaufs aufgrund der chronischen ventilatorischen Insuffizienz und der damit verbundenen Adaptationsmechanismen häufig Hyperkapnie induziert zur Schläfrigkeit, ohne jedoch schweregradige Beeinträchtigungen zu haben. (Schönhofer 1997)

Auch bei der Maskenbeatmung eines bewusstseinsklaren Patienten, die nicht ununterbrochen durchgeführt werden kann und zu unterschiedlichem Ausmaß Maskenundichtigkeiten (Leckagen) aufweist, manifestiert sich präfinal eine zunehmende respiratorische Insuffizienz als Ausdruck der progredienten Erschöpfung der Atemmuskulatur. Die durch eine gleichzeitig zunehmende Hyperkapnie verursachte CO<sub>2</sub>-Narkose ermöglicht dem Patienten ein humanes Sterben, ohne dabei bewusst die Dyspnoe und die Todesangst zu erleben. (Schönhofer 1998)

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Gesamtkollektiv

Es wurden insgesamt 61 Patienten mit einer wahrscheinlichen oder definitiven ALS-Diagnose nach den El Escorial Kriterien in diese Beatmungsstudie eingeschlossen, die Zeichen einer nächtlichen Hypoventilation zeigten. Eine nächtliche nichtinvasive positive Druck- Beatmung (nocturnal noninvasive positive pressure ventilation = NPPV) war indiziert, wenn mindestens ein Symptom einer nächtlichen Hypoventilation vorlag (Tabelle 3,7,8). (Miller 1999, Borasio 1997). Insgesamt wiesen 61 Patienten (44 Männer und 19 Frauen) diese Kriterien auf. Das Erkrankungsalter der eingeschlossenen ALS-Patienten lag bei 26 bis 69 Jahren (Mittelwert: 57,0 Jahre). Sie wurden nach durchschnittlich 38 Monaten beatmet (0,5-320, Median: 27,0) (Tabelle 3). 33 ALS-Patienten verstarben nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 54 Monaten (17 bis 334 Monaten; Median: 36 Monate) (Abbildung 10) im Alter von 31 bis 75 Jahren (Mittelwert: 61 Jahre). Ihre Beatmungsdauer (Abbildung 9) betrug durchschnittlich 10 Monate (0,1-55,4 Monate, Median: 7 Monate).

Unter den insgesamt 33 verstorbenen ALS-Patienten waren 22 Männer, und 11 Frauen (Tabelle 3). Die Männer erkrankten im Alter von 26 - 76 Jahren (Mittelwert: 57 Jahre), die Frauen im Alter von 41-72 Jahren (Mittelwert: 58 Jahre). Durchschnittlich wurden die Männer nach 39 Monaten (0,5 – 320 Monate) und die Frauen nach 35 Monaten (15 – 73 Monate) beatmet. Die Männer verstarben nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 60 Monaten (20 – 334 Monate) im Alter von 31-75 Jahren (Mittelwert: 60 Jahre) und die Frauen nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 46 Monaten (17 – 118 Monate) im Alter von 59 bis 74 Jahren (Mittelwert: 64 Jahre). Die durchschnittliche Beatmungsdauer der verstorbenen Männer lag bei 10 Monaten (0,2 – 55 Monate) und die der Frauen bei 12 Monaten (0,1 – 47 Monate).

#### 2.1.2 Spinale und bulbäre Patienten

45 der insgesamt 61 eingeschlossenen beatmeten ALS-Patienten wiesen einen **primär spinalen Erkrankungsbeginn** auf (Tabelle 3). Sie erkrankten im Alter von 26 – 72 Jahren (Mittelwert: 55 Jahren) und wurden nach durchschnittlich 43 Monaten (0,5 – 320 Monate, Median: 30 Monate) beatmet. Von diesen insgesamt 45 Patienten verstarben 22 Patienten (15 Männer und 7 Frauen) nach durchschnittlich 66 Monaten (17 – 334 Monate, Median: 45

Monate) im Alter von 31 – 74 Jahren (Mittelwert: 59 Jahren). Sie wurden durchschnittlich 12 Monaten (0,1 – 55,4 Monate, Median 6 Monate) beatmet.

32 der 45 ALS-Patienten mit einem spinalen Erkrankungsbeginn waren männlich und 13 waren weiblich. Die Männer erkrankten im Alter von 26 – 72 Jahren (Mittelwert: 54 Jahre) und wurden nach durchschnittlich 44 Monaten (0,5 – 320 Monate) beatmet. Die Frauen erkrankten im Alter von 41 – 72 Jahren (Mittelwert 56 Jahre) und wurden nach durchschnittlich 38 Monaten (15 – 73 Monate) beatmet.

Unter den insgesamt 22 verstorbenen ALS-Patienten mit einem spinalen Erkrankungsbeginn waren 15 Männer und 7 Frauen. Die Männer verstarben nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 74 Monaten (20 – 334 Monate) im Alter von 31-75 Jahren (Mittelwert: 56 Jahre) und die Frauen nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 52 Monaten (17 – 118 Monate) im Alter von 54 bis 74 Jahren (Mittelwert: 64 Jahre). Die durchschnittliche Beatmungsdauer der verstorbenen Männer lag bei 12 Monaten (0,6 – 55 Monate), die der Frauen bei 14 Monaten (0,1 – 47 Monate).

16 der insgesamt 61 beatmeten ALS - Patienten wiesen einen **primär bulbären Erkrankungsbeginn** auf. Sie erkrankten im Alter von 55 – 76 Jahre (Mittelwert: 63 Jahren) und wurden nach durchschnittlich 25 Monaten (10 – 36 Monate, Median: 26 Monate) beatmet. 11 der 16 Patienten (7 Männer und 4 Frauen) verstarben nach einer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 30 Monaten (12 – 46 Monate, Median: 30) im Alter von 59 – 75 Jahren (Mittelwert: 66 Jahre). Sie wurden durchschnittlich 6 Monate (0,2 – 21,2 Monate, Median: 5 Monate) beatmet.

11 der 16 ALS-Patienten mit einem bulbären Erkrankungsbeginn waren männlich und 5 waren weiblich. Die Männer erkrankten im Alter von 55 – 76 Jahren (Mittelwert: 64 Jahre) und wurden nach durchschnittlich 25 Monaten (10 – 38 Monate, Median: 26 Monate) beatmet. Die Frauen erkrankten im Alter von 55 – 70 Jahren (Mittelwert: 61 Jahre) und wurden ebenfalls nach durchschnittlich 25 Monaten (10 – 38 Monate) beatmet.

Unter den insgesamt 11 verstorbenen ALS-Patienten mit einem bulbären Erkrankungsbeginn, waren 7 Männer und 4 Frauen. Die Männer verstarben nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 29 Monaten (22 – 36 Monate) im Alter von 61-75 Jahren (Mittelwert: 67 Jahre) und die Frauen nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 32 Monaten (28-46 Monate) im Alter von 59 bis 73 Jahren (Mittelwert: 64 Jahre). Die durchschnittliche Beatmungsdauer der verstorbenen Männer lag bei 6 Monaten (0,2 – 14,3 Monate) und die der Frauen bei 8 Monaten (1,2 – 21,2 Monate).

### 2.1.3 Gruppe S und Gruppe B

Wir unterteilten die Patienten in zwei Hauptgruppen, die Aufschluss über den bulbären Ausprägungsgrad zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt der Beatmung geben sollten. Hierfür verwendeten wir aus der Norris-Scale die drei bulbären Kriterien „Schlucken, Kauen und Sprechen“. Jedes dieser drei Kriterien ist mit einem Punktwert von 0 bis 3 zu bewerten. Somit konnte ein ALS-Patient mit rein spinalen und somit fehlenden bulbären Zeichen einen maximalen Punktwert von "neun" erzielen.

Die 2 Gruppen (Gruppe S und Gruppe B) setzen sich wie folgt zusammen:

Die Patienten der Gruppe S wiesen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt der Beatmung (U1 bis U6) einen Punktwert von 6 bis 9 und die Patienten der Gruppe B einen Punktwert von 0 bis 5 auf.

Patienten der Gruppe S weisen somit spinale bis wenig bulbäre Symptome auf und Patienten der Gruppe B weisen ausgeprägte bis maximale bulbäre Symptome auf.

Von den insgesamt 61 Patienten dieser Beatmungsstudie konnten 53 Patienten (36 Männer und 17 Frauen) in diese 2 Gruppen eingeschlossen werden. Von den übrigen 8 Patienten fehlten die Norris-Scale-Daten entweder komplett oder waren nur unzureichend vorhanden (Tabelle 3). Die Gruppe S bestand aus 30 (22 Männern und 8 Frauen) und die Gruppe B aus 23 (15 Männern und 8 Frauen) ALS-Patienten (Tabelle 3). **Kein Patient musste nach den obigen Kriterien zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6 von der Gruppe S in die Gruppe B verlegt werden.** Somit blieben alle Patienten 10 Monate in derselben Gruppe.

Es lässt sich somit zeigen, dass bei der Gruppe S die ersten Erkrankungssymptome im Alter von 26 bis 76 Jahren (Mittelwert: 59 Jahre) und bei der Gruppe B im Alter von 32-70 Jahren (Mittelwert: 54 Jahre) auftraten. Die Patienten aus der Gruppe S wurden nach durchschnittlich 29 Monaten (0,5-73 Monate, Median 26 Monate) und aus der Gruppe B nach durchschnittlich 47 Monaten (17-320 Monate, Median: 28 Monate) beatmet (Tabelle 3).

Im Verlauf der Untersuchung verstarben von den insgesamt 55 Patienten 27 beatmete ALS-Patienten. Von diesen 27 ALS-Patienten waren 13 ALS-Patienten in der Gruppe S und 14 ALS-Patienten in der Gruppe B. Die 13 verstorbenen ALS-Patienten aus der Gruppe S sind nach einer durchschnittlichen Beatmungszeit von 17 Monaten (0,3-21,2 Monate, Median: 7 Monate) und nach einer insgesamten Erkrankungszeit von 63 Monaten (1-118 Monate, Median: 36 Monate) verstorben (Tabelle 3, Abbildung 7,9,10). Die 14 verstorbenen ALS-Patienten aus der Gruppe B sind nach einer durchschnittlichen Beatmungszeit von 7 Monaten

(0,2-55; Median) und nach insgesamt 50 monatiger Erkrankungszeit (12-334 Monate, Median: 37 Monate) verstorben. (Tabelle 3, Abbildung 8-10)

#### **2.1.4 Patienten mit spinalen und maximal bulbären Symptomen zu Beginn der Beatmung**

12 der 53 Patienten (9 Männer und 3 Frauen) wiesen zu Beginn der Beatmung in den 3 Bereichen "Kauen, Schlucken, Sprechen" (siehe 2.1.3) keine bulbären Symptome auf. Diese 12 ALS-Patienten wiesen somit zu Beginn der Beatmung nur "spinale" Symptome auf. Sie erkrankten im Alter von 26 – 70 Jahren (Mittelwert: 56 Jahre) und wurden nach durchschnittlich 33 Monaten (5,5 – 73 Monate, Median: 26 Monate) beatmet. 4 dieser 12 ALS Patienten mit rein spinalen Symptomen sind während der Beatmungsstudie verstorben. Sie erkrankten im Alter von 55 Jahren (26 – 70 Jahre) und verstarben nach einer durchschnittlichen Beatmungszeit von 22 Monaten (6 – 47 Monaten, Median: 21 Monate) nach insgesamt 62 monatiger Erkrankungszeit (25 – 118 Monate, Median: 52 Monate) (Abbildungen 9,10).

3 der 53 Patienten (1 Mann und 2 Frauen) zeigten in allen 3 Bereichen zu Beginn der Beatmung nach den oben beschriebenen Norris-Kriterien "Kauen, Schlucken, Sprechen" einen jeweiligen Punktwert von null und somit maximal bulbäre Symptome. Diese 3 ALS-Patienten zeigten somit maximal bulbäre Symptome (siehe 2.1.3). Sie erkrankten im Alter von 59-70 Jahren (Mittelwert: 66 Jahre) und wurden nach durchschnittlich 37 Monaten (29-51 Monate, Median: 30 Monate) beatmet. 2 dieser 3 ALS Patienten (1 Mann und 1 Frau) mit maximal bulbären Symptomen sind während der Beatmungsstudie verstorben. Bei beiden traten die ersten Erkrankungssymptome im 70. Lebensjahr auf. Nach 29 bzw. 30 Monaten wurden sie für 1 bzw. 7 Monate (Mittelwert und Median-Wert: 4 Monate) beatmet (Abbildung 9). Sie verstarben beide im 73. Lebensjahr nach einer Gesamterkrankungszeit von 31 und 37 Monaten (Mittelwert und Median-Wert: 34 Monate) (Abbildung 10).

#### **2.1.5 Langzeitbeatmung von mindestens 19 Monaten**

In der Beatmungsstudie konnten 8 Langzeitbeatmungspatienten (5 Männer und 3 Frauen) eingeschlossen werden die bis zum Untersuchungszeitpunkt U9 (=19 Monate) regelmäßig mit wenigen Unterbrechungen an der Studie teilnahmen.

Zusätzlich brach 1 Proband die Studie nach der Untersuchung U5 (7 Monate) ab, er verstarb nach einer 21 monatiger Beatmungszeit und einer Gesamterkrankungszeit von 46 Monaten. 1 Patient brach nach 4 Monaten und ein weiterer Patient direkt nach der U1-Untersuchung die

Beatmungsstudie vorzeitig ab. Eine weitere Patientin suchte nach einer bestehenden 13 monatigen Beatmungszeit erstmalig unsere Beatmungsambulanz auf. Diese 3 Patienten wurden nach Abschluss der Beatmungsstudie 21, 24 und 43 Monate beatmet.

7 der 8 Langzeitbeatmungspatienten hatten einen primär spinalen Erkrankungsbeginn (siehe 2.1.2, Tabelle 3) und alle 8 Patienten hatten zu Beginn der Beatmung wenig bis fehlende bulbäre Symptome und erfüllten die Kriterien der "Gruppe S" (siehe 2.1.3).

Weiterhin erkrankten die 8 Langzeitbeatmungspatienten im Alter von 60 Jahren und wurden nach durchschnittlich 36 Monaten (Median: 35 Monate) beatmet. 4 der 8 Langzeitbeatmungspatienten verstarben nach einer durchschnittlichen Beatmungszeit von 43 Monaten (Median: 43 Monate) im Alter von 67 Jahren. Diese 4 Patienten mit spinalem Beginn wurden 33, 39, 47 und 55 Monate (Mittelwert: 44 Monate) beatmet (Tabelle 3). Sie verstarben nach einer Erkrankungsdauer von insgesamt 86 Monaten (Median: 89 Monate). 2 der 4 verstorbenen Langzeitbeatmungspatienten sind zum Zeitpunkt U1 spinal gewesen (nach den Norris-Kriterien, siehe 2.1.3). Die 4 noch lebenden Langzeitbeatmungspatienten wurden zum Ende der Beatmungsstudie bereits 20, 24, 37 und 56 Monate beatmet (Mittelwert: 34 Monate).

## **2.1.6 Langzeitbeatmung von mindestens 10 Monaten**

### **(Gruppe S und Gruppe B)**

Betrachtet man alle 53 beatmeten Patienten (lebende und verstorbene) der Gruppen S und B (2.1.3), die mindestens 10 Monate beatmet wurden (Tabelle 3), so lässt sich aufzeigen, dass 15 Patienten (47 %) aus der Gruppe S und 9 Patienten (39 %) aus der Gruppe B mindestens 10 Monate beatmet wurden. 8 lebende Patienten der Gruppe S und 5 lebende Patienten der Gruppe B wurden zum Abschluss der Studie weniger als 10 Monate beatmet, und sie besitzen somit noch die Möglichkeit, mindestens 10 Monate beatmet zu werden. Damit besteht eine maximale Wahrscheinlichkeit von 77%, dass Patienten aus der Gruppe S (23 von 30 Patienten) mindestens 10 Monate beatmet werden können und eine maximale Wahrscheinlichkeit von 61% (14 von 23 Patienten), dass Patienten aus der Gruppe B mindestens 10 Monate beatmet werden können.

Die mittlere Wahrscheinlichkeit, mindestens 10 Monate beatmet zu werden, beträgt für Patienten der Gruppe S somit 63 % und für Patienten der Gruppe B 50 % (Abbildung 25).

Aus der **Gruppe S** zeigten in der Voruntersuchung U1 27 % (4 der 15 Patienten) einen pCO<sub>2</sub> Werte von < 45 mmHg und 67 % (10 der 15 Patienten) eine Vitalkapazität von > 40 % (Tabelle 3, Abbildung 25).

Bei 44 % (4 der 9 Patienten) der **Gruppe B**-Patienten begann die Erkrankung primär spinal.  
 67 % (6 von 9 Patienten) der Gruppe B - Patienten wiesen einen pCO<sub>2</sub> Wert < 45 mmHg und  
 63 % (5 von 8 Patienten) eine Vitalkapazität von > 40 % in der Voruntersuchung U1 auf.  
 63 % (5 von 8 Patienten) der Gruppe B - Patienten wiesen beides auf, einen pCO<sub>2</sub> Wert < 45  
 mmHg und eine Vitalkapazität > 40 % (Tabelle 3, Abbildung 25).  
 Von diesen 5 Patienten zeigten 3 Patienten (60 %) einen primär spinalen Erkrankungsbeginn.

## 2.2 Beatmungsgeräte / Vitalkapazitätsmessgeräte / BGA-Messungen

### 2.2.1 Beatmungsgeräte

Für die druckunterstützte Beatmung über die Nasenmaske wurden v.a. die druckunterstützten/  
 volumenkontrollierten Beatmungsgeräte PV 401 und das Nachfolgemodell PV 403 (siehe  
 Abbildung 1) von der Firma Breas verwendet. Das druckgesteuerte Beatmungsgerät PV 403  
 verfügt über vier Beatmungsmodi: PSV, PCV, VCV und SIMV.



Abbildung 1:  
Breas PV 403

### 2.2.2 Spirometrische Messungen

Wir verwendeten für unsere spirometrischen Messungen das Messgerät Flowscreen,  
 Version 1.3 von der Firma Erich Jäger GmbH (siehe Abbildung 2 -Nachfolgermodell-)  
 Mit dem Flowscreen werden Funktionsstörungen des Atemsystems einfach, schnell, exakt  
 und sicher erkannt. Es können u.a. Messergebnisse der Ruhespirometrie, des  
 Atemgrenzwertes sowie der Fluss/ Volumen-Kurve bestimmt werden. Die Abbildung 3 zeigt  
 Ruhespirometrische Messergebnisse ([www.jaeger-toennies.com](http://www.jaeger-toennies.com)).



Abbildung 2: Flowscreen Pro

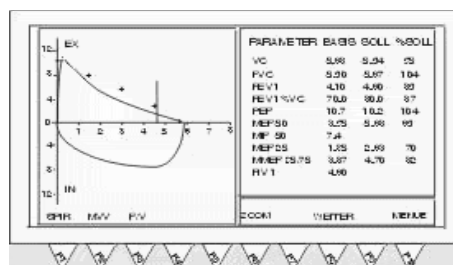


Abbildung 3: Meßergebnisse der Ruhespirometrie



### 2.2.3 Blutgasanalyse

Zur Bestimmung der Blutgasanalysen verwendeten wir das Gerät Ciba-Corning 288 von der Firma Ciba-Corning-Bayer Diagnostics (Abbildung 4). Folgende Blutgase können u.a. mit diesem Blutgas-System-Gerät bestimmt werden:  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH, Na, K, Cl/Ca, tHb

Zur arteriellen Blutentnahme verwendeten wir die Blutgas-Monovette® von der Firma Sarstedt (Abbildung 5; <http://www.sarstedt.com>). Diese Monovette enthält Calcium-balanciertes Lithium Heparin als Antikoagulant in einer Konzentration von 50 I.U. /ml. Dieses verhindert sicher eine Gerinnselbildung und ist u.a. geeignet für die Bestimmung von ionisiertem Calcium und Magnesium. Die arterielle oder venöse Blutentnahme erfolgt in der bewährten Saugkolbentechnik. Das Nennvolumen beträgt 2 ml, mit einer Graduierung in 0,5 ml. Schritten.



**Abbildung 4:** Ciba-Corning 288



**Abbildung 5:** Blutgas-Monovette® von der Firma Sarstedt

### 2.3 Untersuchungszeiträume

Die ausgewerteten ALS-Patienten nahmen an folgenden Untersuchungszeitpunkten an der Studie teil:

1. wenige Tage vor der Beatmung (U1)
2. eine Woche nach Beatmungsbeginn (U2)
3. 1 Monat nach Beatmungsbeginn (U3)
4. 4 Monate nach Beatmungsbeginn (U4)
5. 7 Monate nach Beatmungsbeginn (U5)
6. 10 Monate nach Beatmungsbeginn (U6)

Im weiteren 3 monatigen Intervall nahmen die Patienten an der Beatmungsstudie teil. In der Tabelle 3 sind alle eingeschlossenen Beatmungspatienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt aufgeführt. In der Abbildung 6 ist die kumulative Anzahl der 33

verstorbenen ALS-Patienten –die beatmet wurden- prozentual zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt dargestellt. Insgesamt konnten Patienten bis zum Untersuchungszeitpunkt U21 (55 monatige Beatmung) eingeschlossen werden.

## 2.4 Tests

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die 12 Tests von Schlafqualität, Tagesmüdigkeit, körperliche und geistige Erschöpfung und Depression (Tabelle 5, siehe 2.3) abgefragt. Weiterhin wurden der körperliche Status (Norris-Kriterien), die Blutgaswerte (pCO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub>), die Vitalkapazitätswerte (in %), sowie die Beatmungsdauer (in Std.) erfasst. Zum Zeitpunkt U1 und U2 erfolgten BGA-Messungen im stationären Bereich. Sie erfolgten in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden bei einer Beatmungspause von mindestens 30 Minuten. Zu den anschließenden Untersuchungszeitpunkten (U3-U6) erfolgte im ambulanten Bereich ebenfalls eine BGA- Bestimmung, wenn mindestens eine 30 minütige Beatmungspause vorlag.

Die Tabellen 4-6 sowie 9-11 geben einen Überblick über die einzelnen standardisierten Fragebogen-Tests. In der Tabelle 4 ist die Anzahl aller Patienten, in der Tabelle 9 die Anzahl der Gruppe S und B-Patienten angegeben, die zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten am jeweiligen Test teilgenommen haben.

In den Tabelle 5 und 10 sind die Rohdaten der Testergebnisse in Prozent angegeben (pCO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub>. Werte entsprechen absoluten Zahlen). Hierbei entspricht ein Prozentwert von **100** einem Punktwert, der für ein maximal **positives** Ergebnis benötigt wird, und ein Prozentwert von **0** einem Punktwert, der für ein maximal **negatives** Ergebnis benötigt wird.

Somit wurden die Tests, bei denen ein minimaler Punktwert ein maximales positives Ergebnis bedeutet, prozentual so umgerechnet, dass minimale Punktwerte einen maximalen Prozentwert von 100 ergaben und maximale Punktwerte einen minimalen Prozentwert von 0 ergaben. In den Tabelle 7, 8 (Gesamtkollektiv) sowie 12, 13 (Patienten der Gruppe S und B) sind die Anzahl der Patienten (in %) angegeben, die subjektiv Hypoventilationssymptome (z.B. Atemnot, Einschlafstörungen, usw.) angaben bzw. eine Verbesserung dieser Symptome zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt aufwiesen.

Folgende Tests wurden zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt durchgeführt:

Die **Visuelle Analogskala** (modifiziert von der VIS-M scale) ist eine Selbstbeurteilungs-Skala, bei der der Patient an einem 10 cm langen Strich folgendes zu beurteilen hat:

1. Wie haben Sie heute Nacht geschlafen? (Skala von sehr schlechte Nacht bis sehr gute Nacht)
2. Wie energiegeladen fühlen Sie sich heute? (Skala von „schrecklich müde“ bis „frisch und energiegeladen“)
3. Wie konnten Sie heute arbeiten? (Skala von sehr zerfahren bis sehr konzentriert)
4. Wie war heute ihre Stimmung? (Skala von sehr traurig bis sehr fröhlich)

Diese Selbstbeurteilung wurde prozentual umgerechnet (Markierung von 0 cm entspricht 0%, Markierung von 10 cm entspricht 100%). (Ott et. al. 1986)

Der **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)-Test** ist ein standardisiertes und validiertes Instrument, um das Ausmaß von Schlafstörungen zu erfassen. In diesem Test kann ein Gesamtscore von 0 bis 21 erreicht werden. Hierbei bedeutet ein Punktwert von 21 eine starke Schlafstörung. Der PSQI beinhaltet 19 Selbst- und fünf Fremdbeurteilungsfragen. Neben der Erfassung metrischer Daten wie Schlafdauer, beantworten die Probanden Fragen zur Schlafqualität auf einer vierstufigen Skala. Die Auswertung führt zu Teilergebnissen ("components"), die Aussagen zur subjektiven Schlafqualität, zur Schlaflatenz, zur Schlafdauer, zur Ursache von Schlafunterbrechungen, zur Tagesmüdigkeit und zur Verwendung von Schlafmitteln liefern. Aus der Schlafdauer und der im Bett verbrachten Zeit wird der Prozentsatz der Schlaffeffektivität ("habitual sleep efficiency") berechnet. Ein globaler Score wird durch Transformation, nicht durch einfache Addition der sieben Teilscores, berechnet. (Buysse et. al. 1998)

Die **Einschlafzeit** wurde nach den Kriterien des PSQI- Tests eingeteilt. Hierbei entspricht eine Einschlafzeit von <15 Minuten einem maximalen Punktwert und somit einem Prozentwert von 100 %. Eine Einschlafzeit von >60 Minuten entspricht einem minimalen Punktwert und somit einem Prozentwert von 0 %.( Buysse et. al. 1998)

Das **nächtliche Aufwachen** wurde nach folgenden Kriterien prozentual umgerechnet: Ein nächtliches Aufwachen von 0-mal entspricht 100 %, ein nächtliches Aufwachen von 10-mal und mehr entspricht 0 %. Dementsprechend 1-mal aufwachen = 90%, 2-mal aufwachen = 80 % usw.

Die **Stanford Sleep Scale (SSS)** ist eine hierarchische, in sieben Grade unterteilte Selbstbeurteilungsskala, die zur Einstufung der Müdigkeit dient. Die Autoren haben von 92

Versuchspersonen eine Rangfolge der Beschreibung von Müdigkeit aufstellen lassen und danach die sieben Stufen der Müdigkeit definiert. In einem Experiment korrelierte die Selbsteinschätzung gut mit den Ergebnissen parallel durchgeführter Leistungstests. Die Skala erwies sich als sensitiv genug, Schlafmangel und Erholungseffekte zu erfassen. (Hoddes et.al. 1973)

Der **Physical und Mental Fatigue-Test** erfasst den körperlichen (acht Items) und den geistigen Erschöpfungszustand (fünf Items). (Wessely 1989)

Beim **Beck's Depression Inventory (BDI)-Test** werden 21 Einzelfragen gestellt, die nach unterschiedlichen Ausprägungsgraden von Symptomen einer Depression fragen. Bei diesem Test handelt es sich um einen weit verbreiteten Fragebogen, der eine gute Einschätzung der Stimmungslage zulässt. Bei einem Ergebnis von 0-10 Punkten (100 - 84 %) soll keine Depression vorliegen, bei 11-17 Punkten (83 - 73%) eine leichte Depression, bei 18-23 Punkten (72 - 64%) eine mittelgradige Depression und bei 24 bis 63 Punkten (63 - 0%) eine schwere Depression. (Beck et. al. 1961)

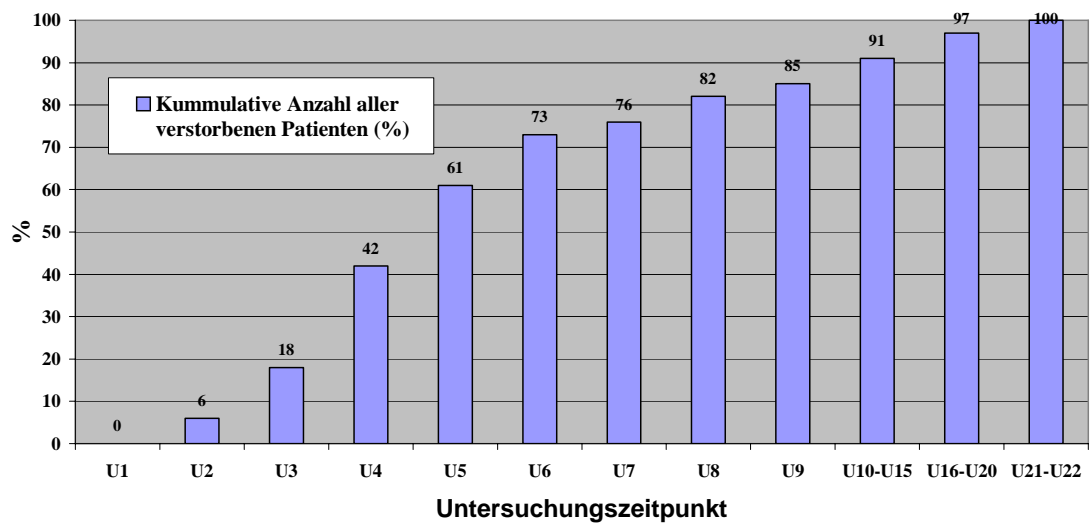
Die **Mood-Skala nach Zerssen** ist ein selbstevaluiertes Instrument. Es besteht aus 28 konträren Adjektiv-Paaren (z.B. ernst-heiter, zufrieden-unzufrieden), von denen das jeweilig zutreffende Adjektiv eines Paares anzugeben ist. Weiterhin hat man die Möglichkeit, wenn kein Adjektiv zutreffen sollte, auch dieses anzugeben. Positive Adjektive wurden mit 2 Punkten, negative Adjektive mit 0 Punkten und wenn kein Adjektiv zugeordnet werden konnte, mit einem Punkt bewertet. (von Zerssen et al. 1970)

Der körperliche Zustand wurde nach der modifizierten **Norris Neuroscale** erfasst und prozentual umgerechnet (ein maximaler Punktwert von 114 entspricht 100%, ein minimaler Punktwert von 0 entspricht 0 %). (Brooks 1994)

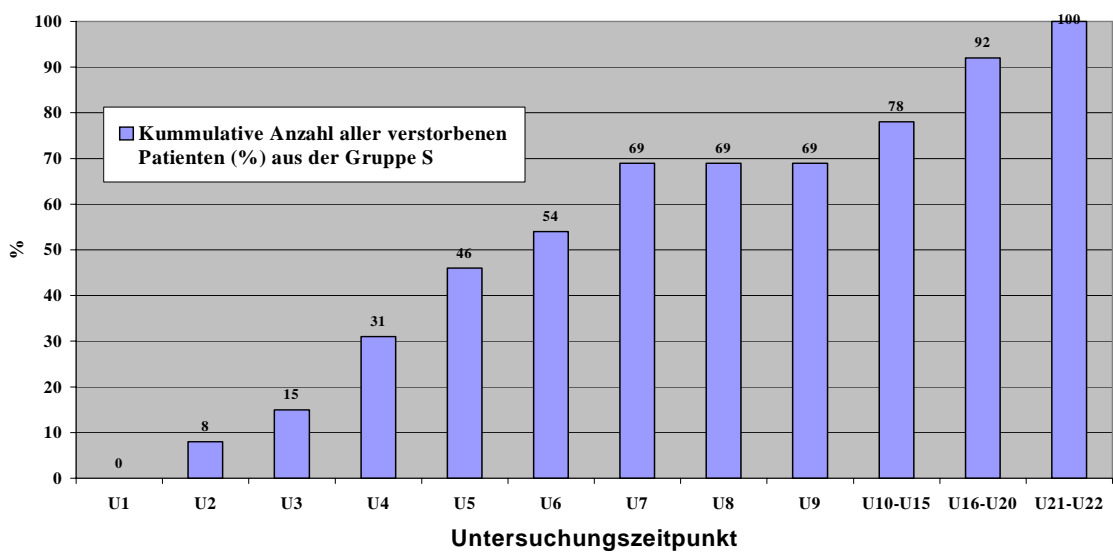
Die **Gesamtbeatmungsdauer** pro Tag wurde in Stunden erfasst.

## 2.5 Statistik

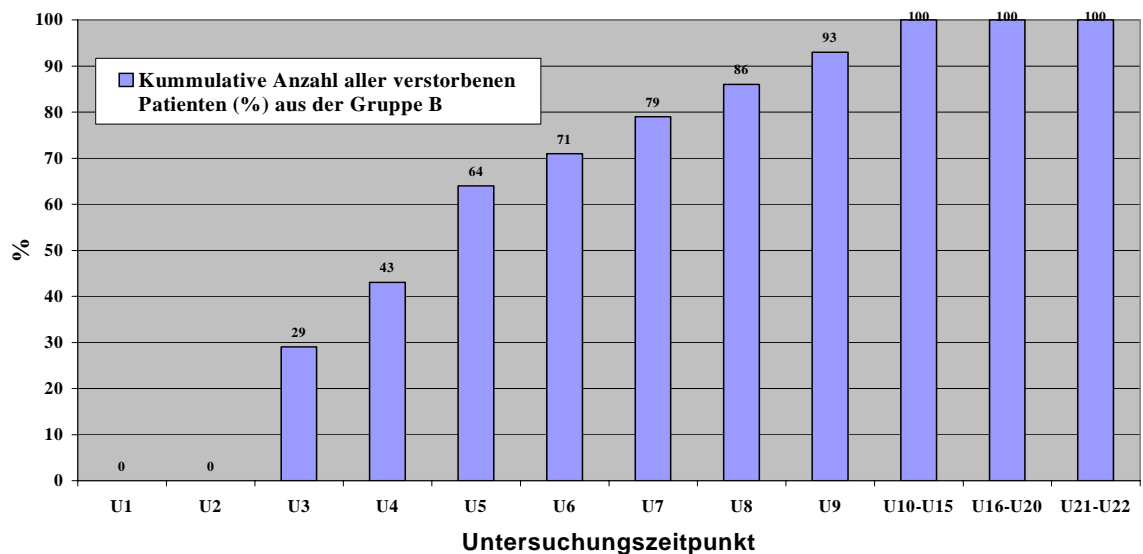
In dieser Beatmungsstudie wurde der nichtparametrische Wilcoxon -Test angewandt. Es wurden die Rohdaten (Tabellen 5,10) der Untersuchungszeitpunkte U2 bis U6 mit dem Voruntersuchungszeitpunkt U1 verglichen. Signifikanzen wurden bei einem Wert von  $p < 0,05$  bestimmt.



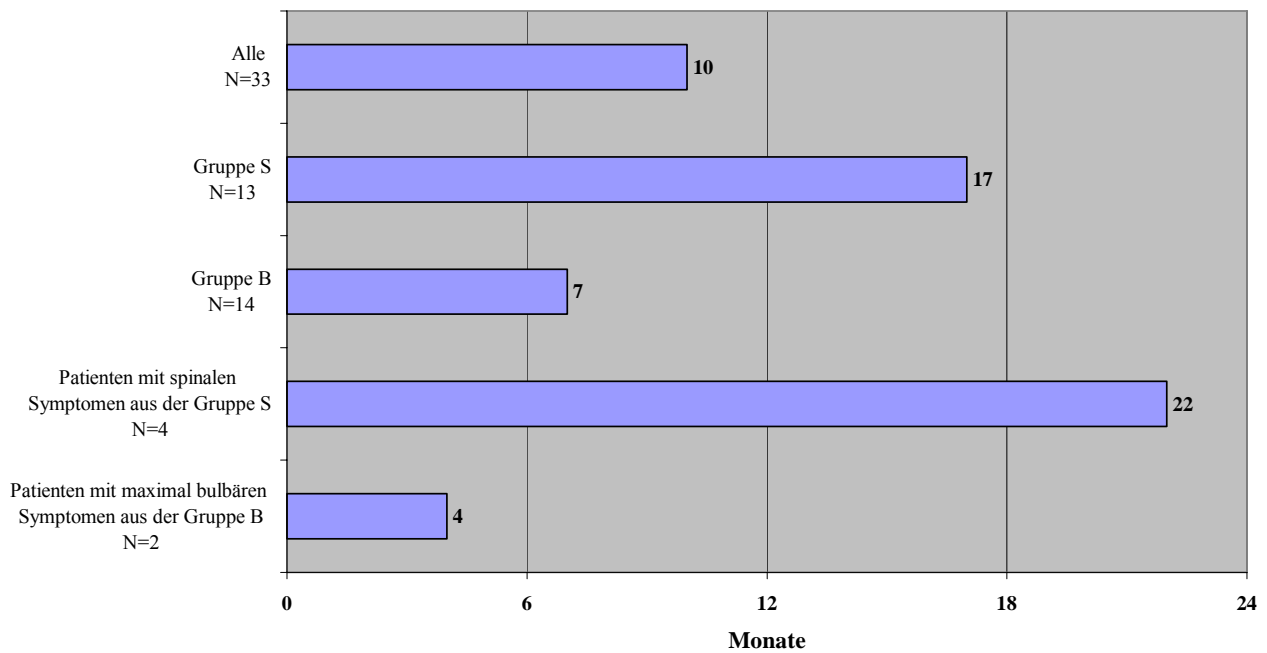
**Abbildung 6:** Kummulative Anzahl aller verstorbenen ALS-Patienten (Fallzahl = 33) in Prozent zum Untersuchungszeitpunkt U1 bis U22



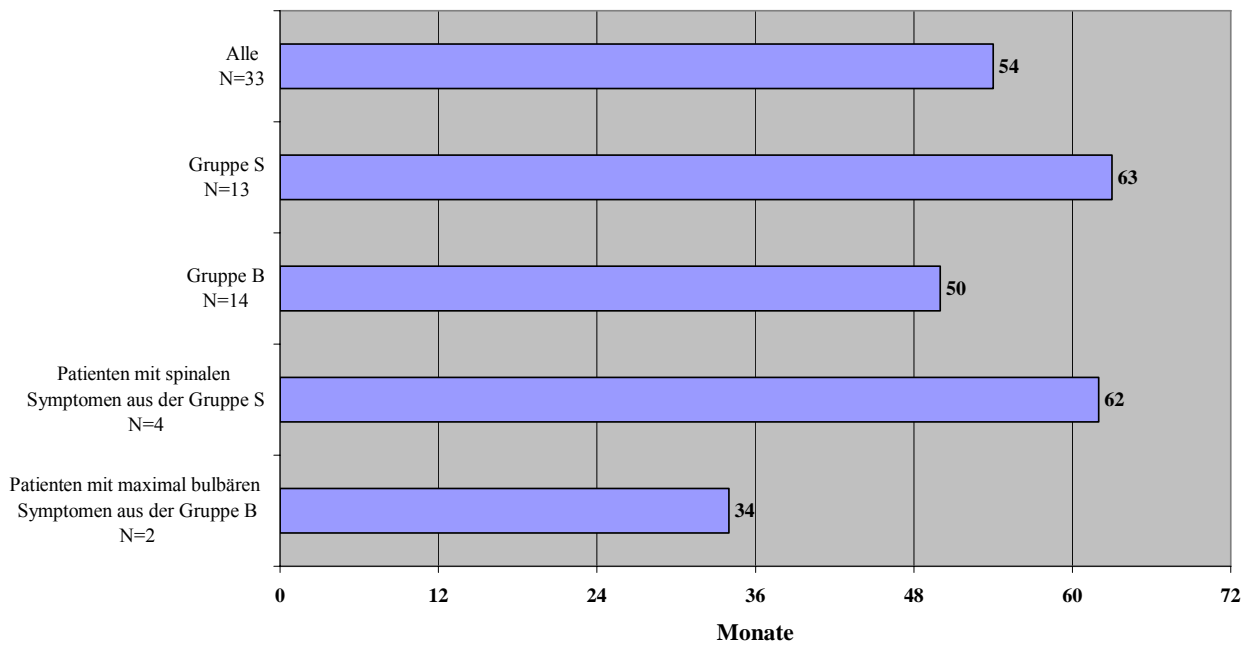
**Abbildung 7:** Kummulative Anzahl aller verstorbenen ALS-Patienten (Fallzahl = 13) in Prozent aus der Gruppe S (fehlende bis leicht ausgeprägte Bulbär-Symptomatik) zum Untersuchungszeitpunkt U1 bis U22



**Abbildung 8:** Kummulative Anzahl aller verstorbenen ALS-Patienten (Fallzahl = 14) in Prozent aus der Gruppe B (ausgeprägte Bulbär-Symptomatik) zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt



**Abbildung 9:** Beatmungsdauer-Mittelwerte (Beginn der Beatmung bis Tod) in Monate verstorbener ALS- Patienten (N=Fallzahl) im Gruppenvergleich  
 Gruppe S: ALS-Patienten mit fehlender bis leicht ausgeprägter Bulbär- Symptomatik,  
 Gruppe B: ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik



**Abbildung 10:** Erkrankungsdauer-Mittelwerte (Beginn der ersten Symptome bis Tod) in Monate verstorbener ALS-Patienten (N=Fallzahl) im Gruppenvergleich.  
 Gruppe S: ALS-Patienten mit fehlender bis leicht ausgeprägter Bulbär- Symptomatik,  
 Gruppe B: ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Allgemeine Informationen**

Wir untersuchten beatmete ALS-Patienten auf ihre Lebensqualität hin. Diesbezüglich führten wir die Beatmungsstudie von Butz et al., 2003 mit einem größeren Patientenkollektiv fort.

Von den 61 eingeschlossenen Beatmungspatienten zeigten zum Untersuchungszeitpunkt U1 (Voruntersuchung) 56% eine Hyperkapnie ( $p\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$ ), 34% eine Hypoxie ( $p\text{O}_2 < 68\text{mmHg}$ ) und 68% eine Vitalkapazität von weniger als 50% (Tabelle 3).

Tabelle 4 soll einen Überblick der einzelnen standardisierten Fragebogen-Tests geben.

In den Tabellen 5 und 10 sind die Testweltergebnisse von allen Patienten sowie von den Gruppen S und B (siehe 2.1.3) in Prozent angegeben.

Die Tabellen 4 und 9 geben die Anzahl der Patienten wieder, die zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten am jeweiligen Test teilgenommen haben. In Grau unterlegt sind die signifikanten Testwertverbesserungen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt im Verhältnis zur Voruntersuchung U1.

Hierbei lässt sich erkennen, dass im Bereich der Schlafqualität bis zum Untersuchungszeitpunkt U10 signifikante Verbesserungen gegenüber der Voruntersuchung nachzuweisen sind.

### **3.2 Signifikanzen des Gesamtkollektivs**

#### **3.2.1 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Woche (U2)**

Die Tests für Schlafqualität, Tagesmüdigkeit, körperlicher und geistiger Erschöpfung und Depression zeigen zum Zeitpunkt U2 eine Signifikanz von teilweise bis zu  $p = 0,00003$ . Nur die visuelle Analogskala für geistige Erschöpfung weist zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine signifikante Verbesserung auf. Die Tests der Gruppe Schlafqualität, der Gruppe Tagesmüdigkeit, der Gruppe körperliche Erschöpfung sowie der Depressions-Test Beck's Depression Inventory (BDI) weisen zum Untersuchungszeitpunkt U2 eine hochsignifikante Testwert-Verbesserung auf. Weiterhin lässt sich eine signifikante  $p\text{O}_2$  ( $p=0,002$ ) und  $p\text{CO}_2$  ( $p=0,037$ ) Verbesserung nachweisen.

#### **3.2.2 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Monat (U3)**

Der PSQI-Test, die VAS für Schlafqualität sowie der SSS-Test (Tagesmüdigkeit) weisen zum Untersuchungszeitpunkt U3 ebenfalls hochsignifikante ( $p=0,001$ ) Testwert-Verbesserungen gegenüber U1 auf. Die Anzahl des nächtlichen Aufwachens und der BDI-Test (Depression) weisen fast hochsignifikante Testwert-Verbesserungen von  $p=0,004$  bzw.  $0,003$  auf.

### **3.2.3 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 4 Monaten (U4)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U4 (4 Monate) zeigt sich eine signifikante Verbesserung des nächtlichen Aufwachens von  $p=0,005$ . Der PSQI -Test und die VAS für körperliche Erschöpfung weisen Signifikanzen von  $p=0,021$  und  $p=0,044$  auf.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Norris-Scale eine **signifikante Verschlechterung** ( $p=0,0301$ ) aufweist.

### **3.2.4 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 7 Monaten (U5)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U5 (7 Monate) weisen der PSQI, die VAS für Schlafqualität und körperliche Erschöpfung Signifikanzen von  $p = 0,022$  bis  $p = 0,0303$  auf.

### **3.2.5 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 10 Monaten (U6)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U6 (10 Monate) weist nur der PSQI-Test eine signifikante Verbesserung von  $p=0,008$  auf.

## **3.3. Signifikante Testwert-Verbesserungen der Gruppen S und B**

Die Tabelle 9 zeigt die Anzahl der teilnehmenden Patienten der Gruppen S und B (siehe 2.1.3). Hierbei lässt sich eine Signifikanz bis 10 Monate (U6) im Bereich des PSQI-Tests bei der Gruppe S nachweisen. Weiterhin lässt sich gegenüber der Gesamtgruppe B zeigen, dass die **pCO<sub>2</sub> -Werte** der Gruppe S bis 4 Monate (U4) eine signifikante Verbesserung aufweisen ( $p=0,012$ ,  $p=0,036$ ,  $p=0,033$ ). Der **pO<sub>2</sub> -Wert** weist nur zum Untersuchungszeitpunkt U2 eine signifikante Verbesserung auf ( $p=0,003$ ).

### **3.3.1 Signifikanzen der Gruppe S**

#### **3.3.1.1 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Woche (U2)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 weisen der PSQI-Test, die VAS für Schlafqualität, der körperliche Erschöpfung-Test (physikal Fatigue score), die VAS für körperliche Erschöpfung und der BDI-Test (Depression) hochsignifikante Verbesserungen in der Gruppe S auf. Weiterhin weist noch der Depressionstest "Mood-Scale van Zerssen" eine signifikante Verbesserung ( $p=0,043$ ) gegenüber dem Voruntersuchungswert (U1) auf.



### **3.3.1.2 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Monat (U3)**

Fast hochsignifikante Verbesserungen von  $p=0,002$  bis  $p=0,007$  weisen die Tests VAS für Schlafqualität, PSQI, nächtliches Aufwachen, VAS für körperliche Erschöpfung und der BDI-Test (Depression) zum Untersuchungszeitpunkt U3 auf. Weiterhin zeigen der SSS (Tagesmüdigkeit) ( $p=0,002$ ) und die VAS für Depression ( $p=0,0151$ ) eine signifikante Verbesserung gegenüber der Voruntersuchung U1 auf.

### **3.3.1.3 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 4 Monaten (U4)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U4 weist die VAS (Schlafqualität) ( $p=0,041$ ), der PSQI-Test ( $p=0,040$ ) und die VAS für körperliche Erschöpfung ( $p=0,0218$ ) Signifikanzen auf.

### **3.3.1.4 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 7 Monaten (U5)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U5 (7 Monate) wird keine signifikante Verbesserung bei der Gruppe S nachgewiesen.

### **3.3.1.5 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 10 Monaten (U6)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U6 (10 Monate) wird nur vom PSQI -Test eine signifikante Verbesserung, trotz niedriger Fallzahl ( $N=8$ ), erhoben ( $p=0,027$ ).

## **3.3.2 Signifikanzen der Gruppe B**

### **3.3.2.1 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Woche (U2)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U2 (1 Woche) lässt sich in den Bereichen der VAS für Schlafqualität ( $p=0,0176$ ), körperliche Erschöpfung ( $p=0,0451$ ) und Depression ( $p=0,0031$ ) eine Signifikanz gegenüber U1 errechnen. Weiterhin zeigen der SSS (Tagesmüdigkeit) ( $p=0,0194$ ), physical Fatigue score ( $p=0,0214$ ), und die Mood-Scale van Zerssen ( $p=0,015$ ) signifikante Verbesserungen auf.

### **3.3.2.2 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 1 Monat (U3)**

Zum Untersuchungszeitpunkt U3 (1 Monat) zeigen SSS (Tagesmüdigkeit) ( $p=0,0259$ ) und VAS für Schlafqualität ( $p=0,0409$ ) Signifikanzen auf.

### **3.3.2.3 Signifikante Testwert-Verbesserungen nach 4 Monaten (U4)**

Zum Zeitpunkt U4 wies der PSQI-Test eine Signifikanz von  $p=0,043$  auf.

## **3.4 Abbildungen**

### **3.4.1 Allgemeine Informationen**

Die Tabellen 5 und 10 geben die Rohwerte in Prozent vom Maximalwert an (siehe 2.4). Die Tabellen 6 und 11 geben den prozentualen Anteil der Patienten wieder, die eine Testwert-Verbesserung in den jeweiligen Test-Scores gezeigt haben. Die Abbildungen 11 - 14 und 23 - 24 sind Testwartergebnisse in Prozent (aus Tabelle 5 und 10).

Die Abbildungen 15 - 22 geben den **prozentualen Anteil der Patienten** wieder, der einen verbesserten Test-Score aufgezeigt haben (aus Tabelle 6 und 11).

Die Anzahl der teilnehmenden Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt lässt sich aus der Tabelle 4 und 9 entnehmen.

Die Abbildungen 21 bis 24 sollen anhand der beiden Gruppen S und B (siehe Tabelle 9-11 und 2.1.3) Aufschluss geben, wieso nach 4 monatiger Beatmung die VAS für geistige Erschöpfung (VAS- mental) und die Vitalkapazitätsmessung (VC %) abnimmt.

### **3.4.2 Erläuterungen der Abbildungen 11 - 30**

#### **Abbildung 11**

In der Abbildung 11 sind der PSQI- Test und die Einschlafzeit in Prozent mit den Rohdaten des  $\text{PCO}_2$ -Wertes dargestellt. Hierbei ist zu erkennen, dass die Schlafqualität von PSQI und die Einschlafzeit bis zum Untersuchungszeitpunkt U4 (4 Monate) eine prozentuale Verbesserung aufweisen. Parallel dazu weist der  $\text{pCO}_2$ -Wert eine Verschiebung in den Normalbereich ( $<45$  mmHg) auf. Erst zum Untersuchungszeitpunkt U5 (7 Monate) werden mit Veränderung des  $\text{pCO}_2$ -Wertes in den pathologischen Bereich von  $>45$  mmHg auch Testwert-Verschlechterungen von mind. 10 % gegenüber der U1-Gruppe erhoben.

#### **Abbildung 12**

Die Abbildung 12 zeigt, dass fast parallele Veränderungen der VAS für Schlafqualität mit der Norris-Scale einhergehen. Insgesamt werden Verbesserungen (U2 bis U6) gegenüber der Gruppe U1 beobachtet. Hierbei werden Prozentwerte von 60 bis 68 Prozent, gegenüber 42 Prozent in der Voruntersuchung konstant erhoben. Ein Prozentwert von 42 Prozent tendiert zu einer Bewertung einer schlechten Nacht (Schlaf), ein Prozentwert von bis zu 68 Prozent zu einer Bewertung eines guten Schlafes.

### **Abbildung 13**

Die Abbildung 13 zeigt die Rohwerte in Prozent der Tests von körperlicher Erschöpfung (physical Fatigue), VAS für körperliche Erschöpfung und den SSS-Test (Tagesmüdigkeit). Hierbei lässt sich bereits nach 1 Woche (U2) eine signifikante Verbesserung feststellen (siehe Tabelle 5 und 3.2.1). Im weiteren Verlauf lassen sich trotz konstanter Abnahme der Testwerte signifikante Verbesserungen gegenüber U1 erheben (siehe Tabelle 4). Tagesmüdigkeit und körperliche Erschöpfung zeigen eine konstante Verschlechterung, wobei die Ausgangswerte (U1) nicht erreicht werden. Die Selbstbeurteilung der körperlichen Erschöpfbarkeit mittels visueller Analogskala (VAS-körperlich), wird vor der Untersuchung mit durchschnittlich 41 Prozent bewertet. Bereits 1 Woche nach der Beatmung bis 10 Monate nach der Beatmung wird die Beatmung mit 57 bis 62 Prozent bewertet, welches eine deutliche und fast konstante Verbesserung (Signifikanzen bis 7 Monate, siehe Tabelle 4) in Richtung "frisch und energiegeladen" (siehe 2.4) aufzeigt.

### **Abbildung 14**

Die Abbildung 14 zeigt die Selbstbeurteilung der geistigen Erschöpfbarkeit und der Depression. Hierbei ist zu erkennen, dass die geistige Erschöpfbarkeit besser bewertet wird als die "Depression". Die Selbstbeurteilung der depressiven Befindlichkeit zeigt bis 1 Monat (U3) eine deutliche Verbesserung von bis zu 17 Prozent auf. Im Bereich der geistigen Erschöpfbarkeit zeigt die Gruppe U3 im Vergleich zur Voruntersuchung eine Test-Wert-Verbesserung von 12 Prozent. Die Gruppe U7 weist im Vergleich zur Voruntersuchung eine Testwert-Verbesserung von 11 % und die Gruppe U6 (10 Monate) eine Testwert-Verbesserung von 24 % auf. Insgesamt werden unter der Beatmung Testwerte von über 60%, gegenüber der Voruntersuchung mit 50%, konstant erreicht. Signifikante Verbesserung zeigt sich nur in der VAS für Depression nach 1 Monat.

### **Abbildung 15**

Die Abbildung 15 gibt die Rohwerte der geistigen Erschöpfbarkeit (mental Fatigue) und des Depressions-Tests "BDI" (Beck's Depression-Inventory) wieder. Hierbei lässt sich aufzeigen, dass gegenüber der Voruntersuchung U1 eine kontinuierliche Testwert-Verbesserung vorliegt. Bereits nach 4 Monaten zeigt die geistige Erschöpfbarkeit einen Testwert von 92%. Die Gruppe U3 (1 Monat) zeigt gegenüber der Voruntersuchung (U1) eine Testwertverbesserung von 44 Prozent auf. Die Gruppen U4 und U5 zeigen Testwertverbesserungen von 39% und 38%. Nach 10 Monaten wird noch eine Testwertverbesserung gegenüber der Voruntersuchung von 6 % angegeben. Der BDI-Test weist zum Zeitpunkt U1 einen Testwert

von 72 % auf. Dies entspricht einer mittelgradigen Depression. Im Verlauf bis U5 (7 Monate) werden Test-Rohwerte von 79% bis 82 % ermittelt, welches einer leichten Depression entspricht. Nach 10 Monaten wird ein durchschnittlicher Testwert von 85% ermittelt, welches keine depressive Symptomatik beinhaltet. Somit lässt sich zwar nur nach 1 Woche (U2) und 1 Monat (U3) eine signifikante Verbesserung nachweisen, obwohl im Gesamtverlauf die Ausprägung der Depression abnimmt.

### **Abbildung 16**

Die Abbildung 16 zeigt die Norris-Scale und den PSQI-Test. Hierbei lässt sich aufzeigen, dass in beiden Tests bereits nach 1 Woche (U2) und 1 Monat eine deutliche Testwert-Verbesserung nachzuweisen ist. 40 % der U3-Patienten zeigten eine Testverbesserung der Norris-Scale und 73% des PSQI-Tests. Im weiteren Verlauf berichten immer weniger über eine Testverbesserung im Norris-Score-Bereich. Nach 7 Monaten werden in beiden Tests fast U2 -Werte (2 Woche) wieder erreicht. Beim PSQI entspricht dies einer deutlichen Punktwert-Verbesserung von 27%. Die U6-Gruppe weist wieder eine deutliche Verbesserung auf und im PSQI-Test zeigen 82% eine Testwert-Verbesserung von 34% auf (siehe Tabelle 6). Der PSQI-Test weist konstant bis 10 Monate eine signifikante Verbesserung auf (siehe Tabelle 4).

### **Abbildung 17**

Auch in der Abbildung 17 ist zu erkennen, dass im weiteren Untersuchungsverlauf immer weniger Personen eine Verbesserung in dem Test für körperlicher Erschöpfbarkeit (physical fatigue) und für Befindlichkeit (Mood-Scale van Zerssen) aufzeigten. Beide zeigen einen fast parallelen Verlauf. Nach 7 Monaten lassen sich noch bei 40% bzw. 29% eine Testwertverbesserung nachweisen (siehe Tabelle 6).

### **Abbildung 18**

Ebenso zeigt die Abbildung 18 eine kontinuierliche Abnahme der Patienten mit einer Testwert- Verbesserung im Bereich der Tagesmüdigkeit und der Depression. Auch hierbei zeigt sich nach 7 Monaten (U5) die niedrigste Verbesserung, die bei 38% und 31% liegt.

## Abbildung 19

Die Abbildung 19 zeigt die Selbstbeurteilungsskalen für Schlaf und Depression im Vergleich zum PSQI-Test. Hierbei kann gezeigt werden, dass die Selbstbeurteilung der Schlafqualität über dem objektiven PSQI-Test liegt und somit mehr Patienten **subjektiv (VAS-Schlafqualität)** ihre Schlafqualität besser verspüren und angeben als es **objektiv (PSQI)** im Test gemessen wird. Nach 4 Monaten ist eine Verschlechterung der Tests nachzuweisen, d.h. die Anzahl der Patienten mit einer Testwert-Verbesserung gegenüber U1 nimmt ab. Dieses lässt sich v.a. bei der VAS für Depression (Abbildung 19) sowie bei der VAS für körperliche und mentale Erschöpfung (Abbildung 20) beobachten. Weiterhin zeigen im Zeitraum von 1 bis 7 Monate Beatmung (U3-U5) gegenüber der Voruntersuchung U1 weniger Patienten eine Verbesserung der Depressions-Symptomatik (VAS- Depression) als beim PSQI-Test. Insgesamt empfinden **mehr** Patienten subjektiv (VAS- Schlaf) und objektiv (PSQI) eine Schlafqualitätsverbesserung als subjektiv (VAS- Depression) und objektiv (BDI, Abbildung 18) eine psychische (Depression) Verbesserung (Tabelle 6).

## Abbildung 20

In der Abbildung 20 wird der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, die in der Selbstbeurteilung der körperlichen und mentalen Erschöpfbarkeit sowie im Bereich des objektiven VC (%)-Parameters eine Verbesserung zeigen. Zusätzlich ist als Balkendiagramm die Verbesserung der pCO<sub>2</sub> (mmHg)- und VC (%)-Werte (Rohwert-Verbesserung im Vergleich zur Voruntersuchung) im Verhältnis zur Voruntersuchung dargestellt.

Es lässt sich zeigen, dass nach 4 Monaten nur noch bei 35 % der beatmeten ALS-Patienten eine Verbesserung der VC besteht. Gleichzeitig zeigt diese Gruppe U4 eine VC-Verschlechterung von 6% (Balkendiagramm) gegenüber dem Ausgangswert. Im Vergleich zur U3-Gruppe zeigt die U4-Gruppe eine Verschlechterung (weniger Verbesserung) des pCO<sub>2</sub>-Wertes um 1 mmHg (von 43 auf 44 mmHg, Tabelle 5). Hiermit kann gezeigt werden, dass die Verschlechterung der Vitalkapazität (VC) „subjektiv“ intensiver wahrgenommen wird und sich somit in den visuellen Selbstbeurteilungsskalen – subjektive Tests-niederschlagt. Weniger Beeinflussung zeigen die objektiven Tests.

Hierbei zeigt v.a. die VAS für mentale Erschöpfbarkeit nach 4 Monaten eine Test-Wert-Verbesserung bei weniger als 50% der Patienten auf, d.h. dass nur noch 50% der ALS Patienten bei diesem Test nach 4 Monaten eine Test-Verbesserung gegenüber der Voruntersuchung gezeigt haben.

## Abbildung 21 und 22

Die Abbildungen 21 und 22 zeigen die Anzahl der Patienten (aus den Gruppen S und B) in Prozent, die eine Testwert-**Verbesserung** in der VAS für körperliche Erschöpfung, in der VAS für geistige Erschöpfung und in der Vitalkapazitätsmessung aufweisen (siehe Tabelle 11). Weiterhin zeigen beide Abbildungen im Balkendiagramm eine Verbesserung der pCO<sub>2</sub> (mmHg)- und VC (%)-Werte (Rohwert-Verbesserung im Vergleich zur Voruntersuchung). Auch hierbei lässt sich zeigen, dass in beiden Gruppen v.a. in den ersten 4 Monaten konstant immer weniger Patienten eine **Verbesserung** der VC (%) und der VAS für geistige Erschöpfung aufweisen. 45% aus der Gruppe S und nur 17 % aus der Gruppe B zeigen eine VC (%) - Verbesserung nach 4 Monaten. Gleichzeitig zeigen nur 50% aus der Gruppe S und nur 29% aus der Gruppe B eine Testwert-Verbesserung der VAS für geistige Erschöpfung auf. Hinzu kommt, dass eine VC-Verschlechterung bei der Gruppe S von -1% (U4), bei der Gruppe B von 15 Prozent (U4) auftritt. Außerdem zeigt die Abbildung 8, dass die meisten Patienten aus der Gruppe B nach 4 bis 7 Monaten versterben. Nach dieser Zeit sind bereits 64% von allen Verstorbenen aus dieser Gruppe bereits verstorben. Hingegen sind bei der Gruppe S nur 46% verstorben (Abbildung 7).

## Abbildung 23

Die Abbildung 23 zeigt die Schlafqualitäten (PSQI-Test) der Gruppen S und B im Vergleich (siehe Tabelle 10). Hierbei zeigen in den ersten **4 Monaten** die Patienten der Gruppe S einen Test-Rohwert von über 70 %. Die Patienten der Gruppe B weisen einen parallelen Verbesserungsanstieg bis **7 Monate** auf. Es werden bei der Gruppe B nach 1 Monat Beatmung Test-Rohwerte von fast konstant 50% (48-52) erreicht. Zum Untersuchungszeitpunkt U5 (7 Monate) lässt sich eine Testwert-Verschlechterung bei der Gruppe S und eine Testwert-Verbesserung bei der Gruppe B festhalten. Als ursächlich für die Testwert-Verschlechterung der Gruppe S kann die Verschlechterung von VC (%) und pCO<sub>2</sub> angesehen werden (siehe Abbildung 21-Balkendiagramm-). Die Abbildung 21 zeigt zum Untersuchungszeitpunkt U5 (7 Monate), dass sich die VC um 1% und der pCO<sub>2</sub>-Werte sich um 2mmHg, gegenüber dem Untersuchungszeitpunkt U4, verschlechtert hat. Die Testwertverbesserungen von PSQI zum Untersuchungszeitpunkt U5 bei der Gruppe B (Abbildung 23) lassen sich ebenfalls anhand der Verbesserung von VC (%) und pCO<sub>2</sub> erklären. Parallel dazu zeigt die VC zum Untersuchungszeitpunkt U5 eine Verbesserung um 5% und der pCO<sub>2</sub> um 3 mmHg (Abbildung 22-Balkendiagramm-) gegenüber dem Untersuchungszeitpunkt U4. Auch die durchschnittlichen pCO<sub>2</sub>- und pO<sub>2</sub>-Werte sind bei der

Gruppe B zum Zeitpunkt U5 (7Monate) besser (und nicht im pathologischen Bereich) als bei der Gruppe S.

## **Abbildung 24**

Die Abbildung 24 zeigt die Norris-Scores (%) der Gruppen S und B. Bei der Gruppe S ist in den ersten 4 Monaten eine kontinuierliche Verbesserung auf bis zu 76 % (bis U4) nachzuweisen. Nach U4 zeigt die Gruppe U5 eine Verschlechterung um 10% des körperlichen Norris-Status. Parallel dazu zeigt sich eine Verschlechterung des pCO<sub>2</sub> Wertes um 2mmHg (von +4 mmHg auf +2 mmHg, Abbildung 21), des VC-Wertes um 1 % (von -1 % auf -2 %, Abbildung 21) und eine Verschlechterung der Schlafqualität um 20 % (Abbildung 23). Eine fast gleiche Verschlechterung zeigt die Norris-Scale der Gruppe B bereits zum Untersuchungszeitpunkt U4 (Verschiebung um 1 Untersuchungseinheit). Auch hierbei zeigt sich parallel dazu eine ausgeprägte VC-Verschlechterung um -19 Prozent (von + 4 % auf -15%) und eine pCO<sub>2</sub>-Verschlechterung um -1 mmHg (von 0 mmHg auf -1 mmHg) gegenüber der Gruppe U3 (siehe Abbildung 22 - Balkendiagramm). Anschließend kommt es zum Untersuchungszeitpunkt U5 (= 7 Monate) wieder zu einer Verbesserung des körperlichen Norris-Status von über 10%. Auch hierbei zeigt parallel dazu die Gruppe U5 (Abbildung 22) gegenüber der Gruppe U4 eine pCO<sub>2</sub>-Verbesserung um 3 mmHg (von -1 mmHg auf +2 mmHg) und eine VC-Verbesserung um 5 mmHg (von -15% auf -10 %).

## **Abbildungen 25-27**

Die Abbildungen 25 bis 27 zeigen Patienten aus den Gruppen S und B die mindestens 10 Monate beatmet wurden (siehe 2.1.6). Abbildung 25 gibt allgemeine Informationen zur mittleren Wahrscheinlichkeit, mindestens 10 Monate beatmet zu werden und weiterhin den prozentualen Anteil der Patienten, der jeweiligen Gruppe, die zu Beginn der Beatmung pCO<sub>2</sub> - Werte < 45 mmHg und VC-Werte > 40 % besaßen (siehe 2.1.6).

Darüber hinaus kann gezeigt werden, dass Patienten, die sehr lange beatmet wurden (Gruppe S-Langzeit), bereits nach 1 Woche durchschnittlich 8 Stunden beatmet wurden. Die Gruppe B der Langzeitbeatmeten (mind. 10 Monate Beatmung) profitiert im Vergleich zur Gruppe B bereits nach 1 Woche durchschnittlich 1 Stunde mehr von der Beatmung. Nach 1 Monat zeigt sich keine weitere Verbesserung der durchschnittlichen Beatmungszeit, obwohl die Gesamtgruppe B ihre Beatmung um weitere zwei Stunden verbessert hat. Es ist somit anzunehmen, dass eine frühe und intensive Beatmung mit ausschlaggebend ist für eine lange und gute Beatmungsprognose.

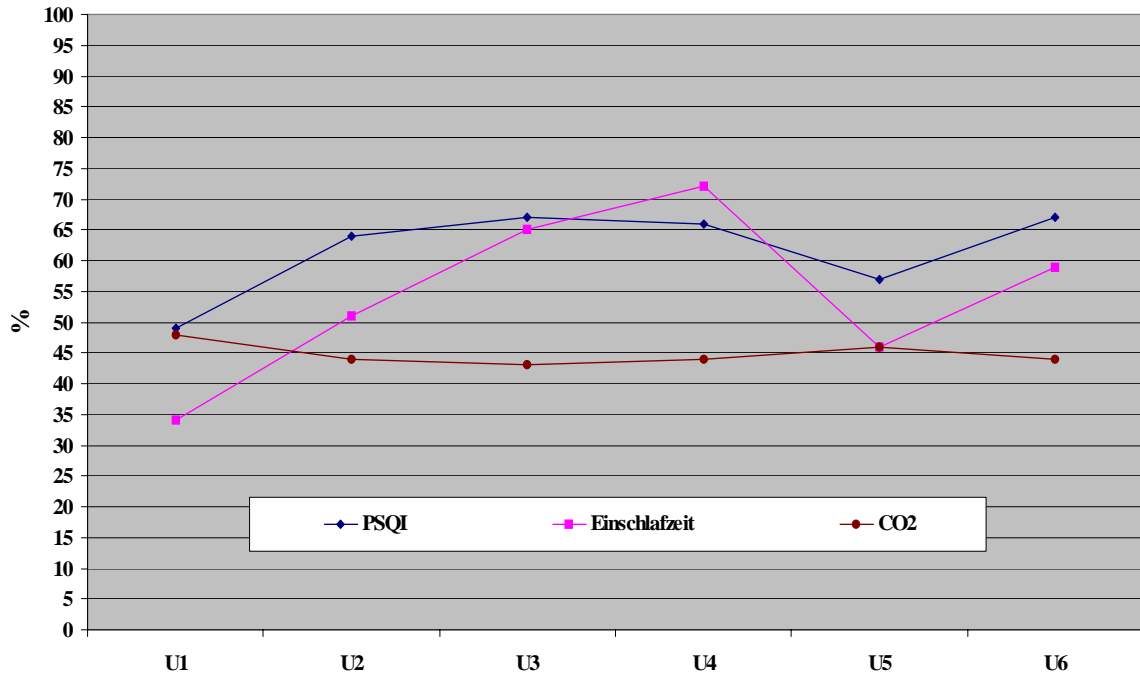
Dieses wird noch ergänzt durch den körperlichen Status (Norris-Scale - Abbildung 27). Patienten der Gruppe S die mindestens 10 Monate beatmet wurden, zeigen einen Norris-Score nach 1 Monat Beatmung von über 70%. Die Langzeitbeatmungspatienten der Gruppe B zeigen hingegen eine Abnahme auf gut 50 %. Weiterhin zeigen Langzeitbeatmungspatienten der Gruppe B einen Norris-Ausgangsscore von 57%. Parallel dazu zeigt die Gesamtgruppe B einen Norris-Ausgangsscore von nur 45 % (siehe Tabelle 10).

### **Abbildungen 28-30**

Die Abbildungen 28 bis 30 zeigen Patienten der Gruppen S und B im Vergleich, die mindestens 10 Monate (Langzeit) beatmet wurden. Hierbei sind die objektiven Parameter von  $p\text{CO}_2$  (mmHg) und  $p\text{O}_2$  (mmHg) und VC (%) bis 1 Monat nach der Beatmung graphisch dargestellt.

Es kann gezeigt werden, dass in der Gruppe B (mit einem schlechten bulbären Beatmungsbeginn) Patienten sind, die mindestens 10 Monate beatmet wurden. Diese Patienten der Gruppe B (Gruppe B-Langzeit-) zeigen nach 1 Woche und v.a. nach 1 Monat Beatmung deutlich bessere  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$  und VC –Werte gegenüber den Langzeitbeatmungspatienten der Gruppe S (Gruppe S-Langzeit), die ebenfalls mindestens 10 Monate beatmet wurden (siehe 2.1.6).

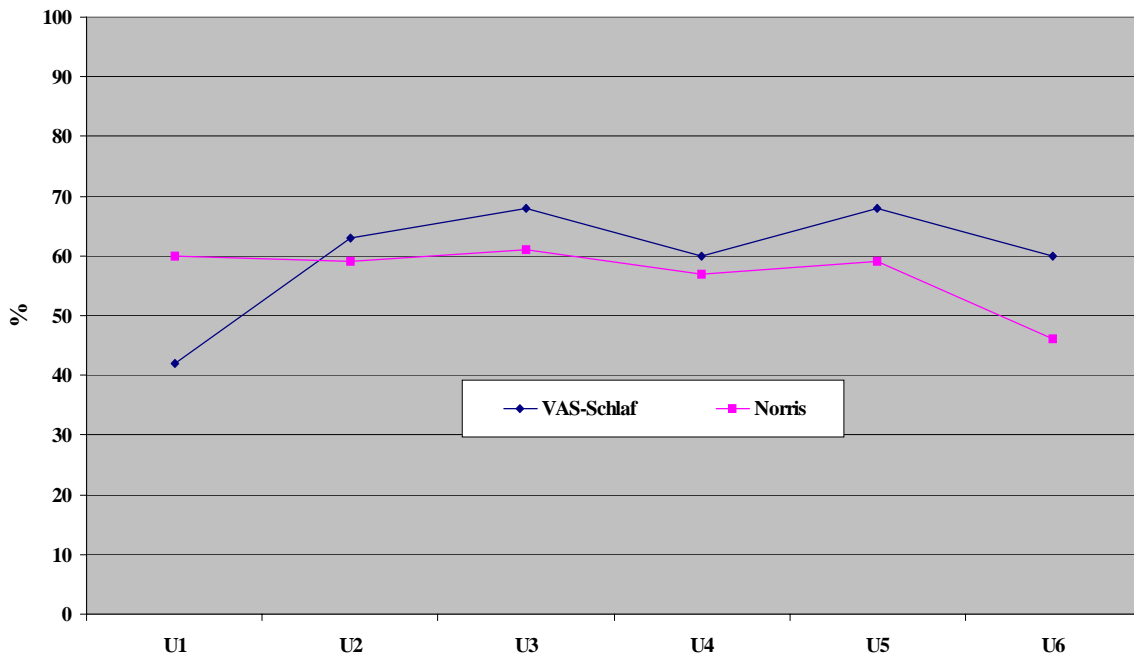




	N = 59	50	30	23	15	11
	N = 59	49	31	21	17	10
	N = 61	48	30	19	14	8
	<b>Voruntersuchung</b>	<b>1 Woche</b>	<b>1 Monat</b>	<b>4 Monate</b>	<b>7 Monate</b>	<b>10 Monate</b>

**Untersuchungszeitpunkte**

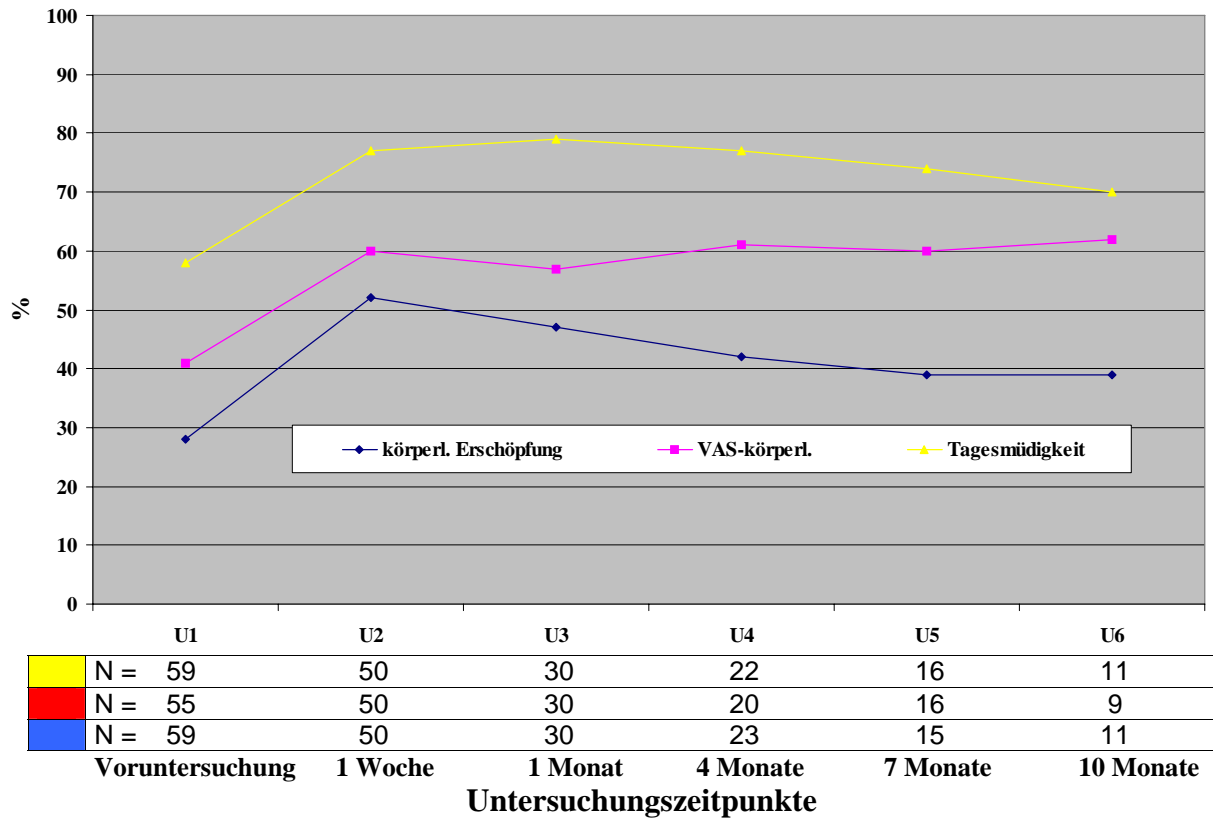
**Abbildung 11:** Test-Rohdaten-Ergebnisse in Prozent vom Pittsburg-Sleep-Quality-Index (PSQI) und der Einschlafzeit. Zusätzlich mittels Blutgasanalyse gemessene Kohlendioxid (pCO<sub>2</sub>)-Werte in mmHg zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6 (N=Fallzahl).



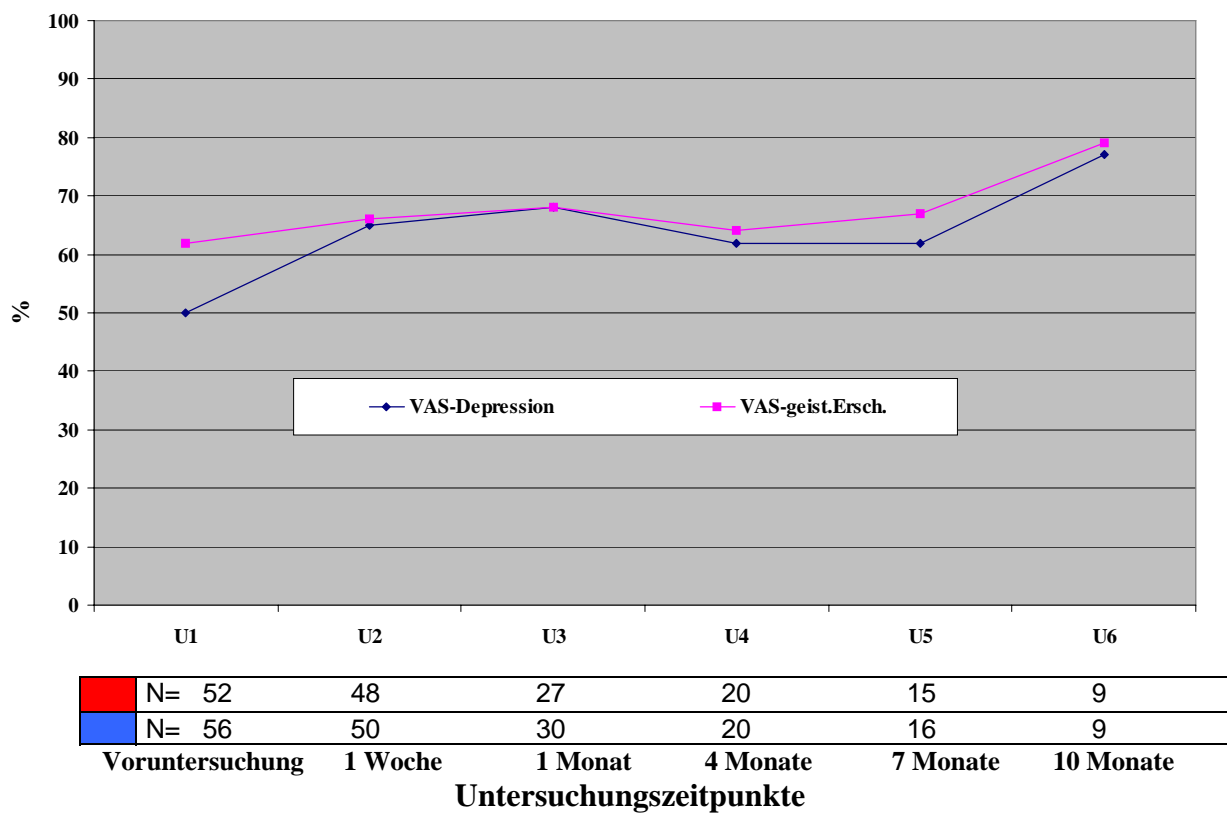
	N = 55	50	30	20	15	9
	N = 53	48	25	17	14	7
	<b>Voruntersuchung</b>	<b>1 Woche</b>	<b>1 Monat</b>	<b>4 Monate</b>	<b>7 Monate</b>	<b>10 Monate</b>

**Untersuchungszeitpunkte**

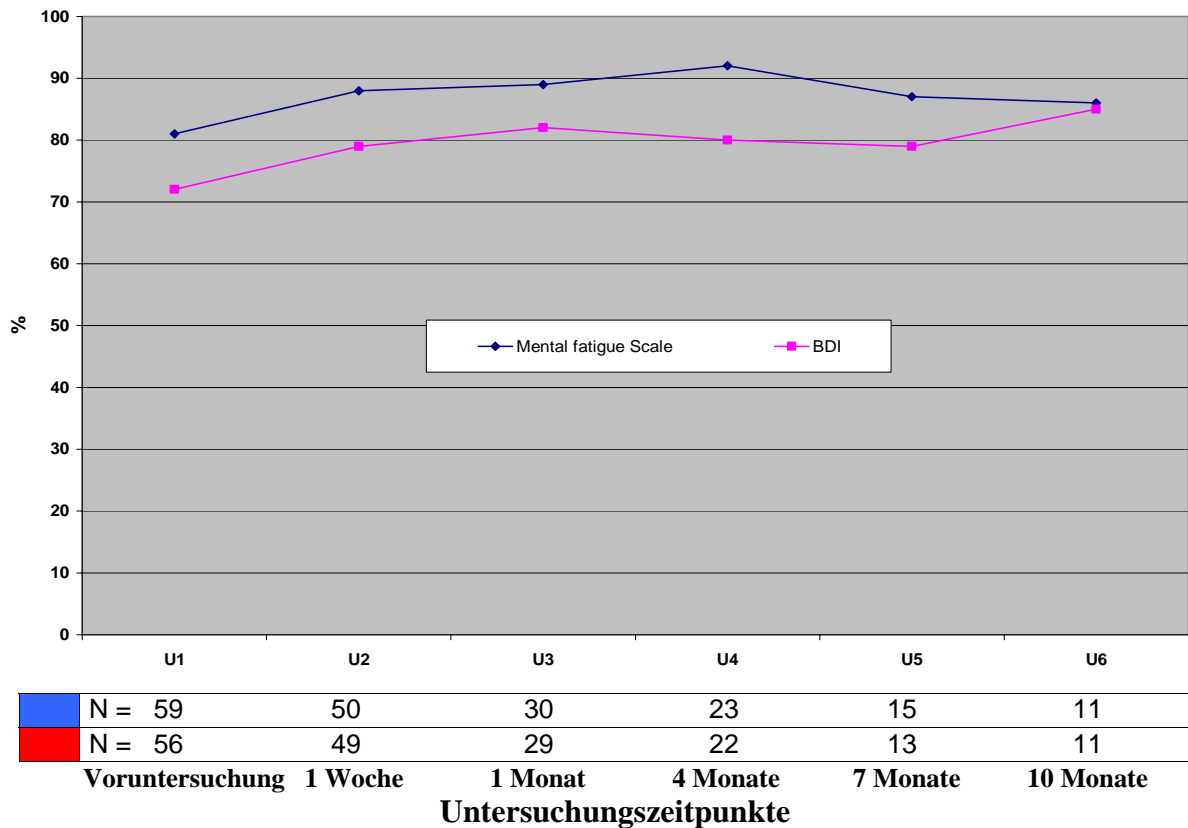
**Abbildung 12:** Test-Rohdaten-Ergebnisse in Prozent von Norris-Score (Schweregrad der ALS-Erkrankung nach Norris) und der visuellen Analogskala für Schlaf (VAS Schlaf) zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6 (N=Fallzahl).



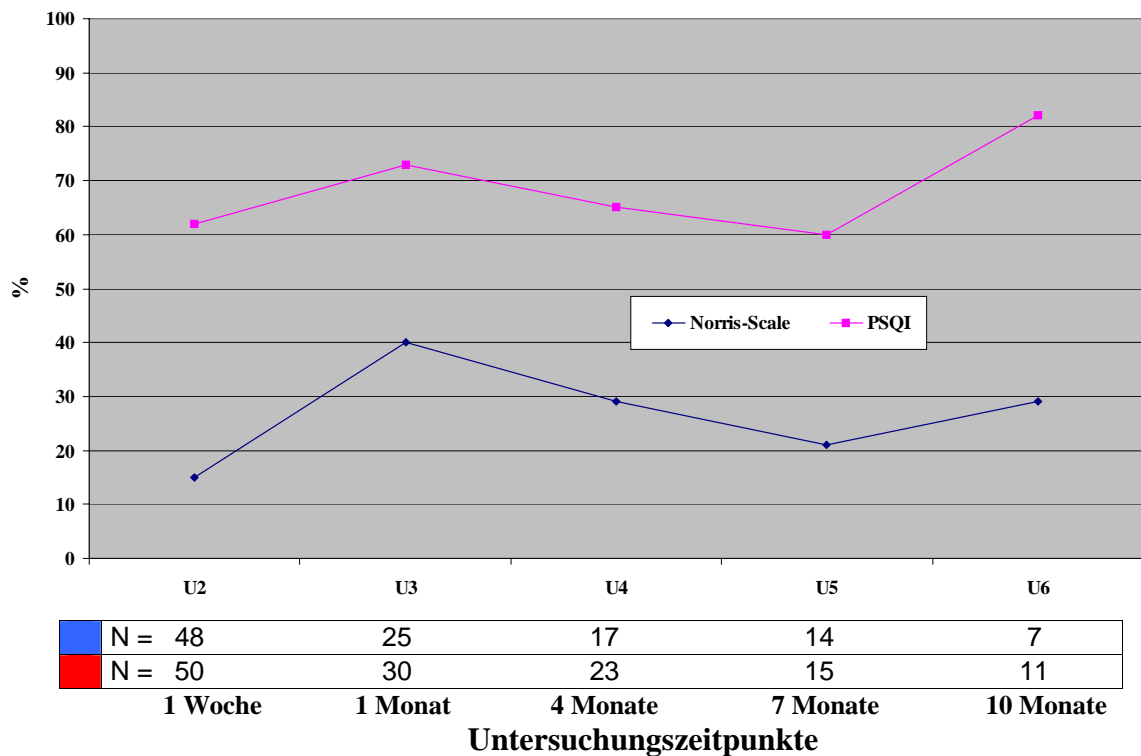
**Abbildung 13:** Test-Rohdaten -Ergebnisse in Prozent von Physical Fatigue score (körperlicher Erschöpfung), visueller Analogskala für körperliche Erschöpfung (VAS-körperl.) und der Tagesmüdigkeit zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6. (N=Fallzahl)



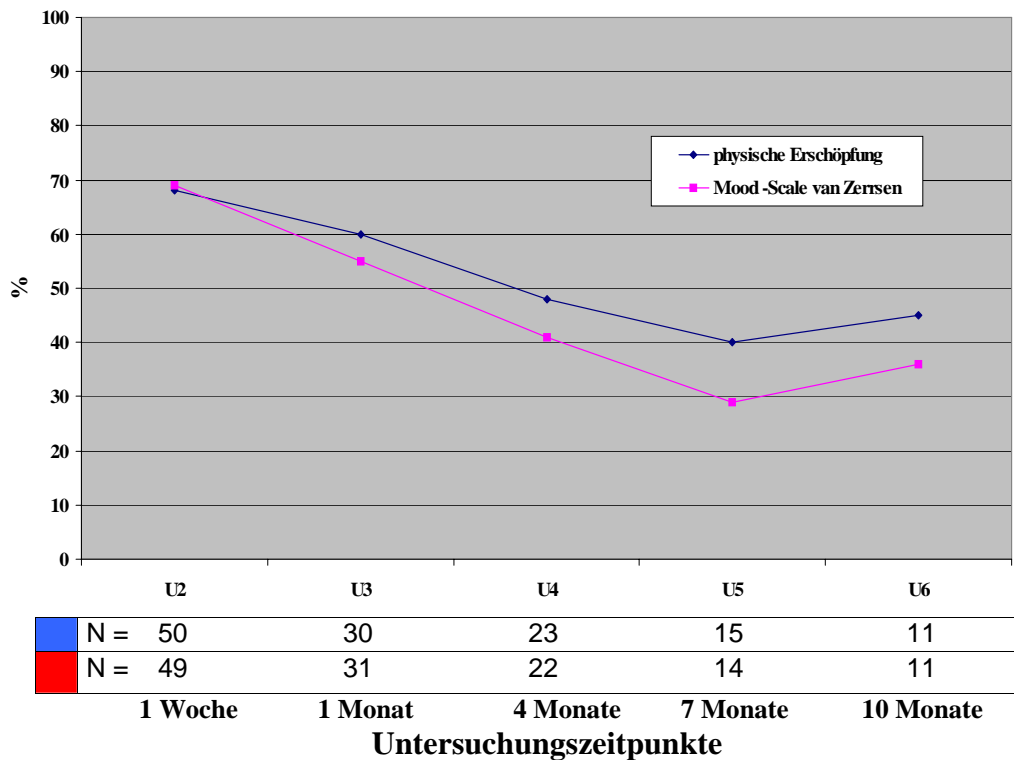
**Abbildung 14:** Test-Rohdaten-Ergebnisse in Prozent von den visuellen Analogskalen für Depression (VAS-Depression) und geistiger Erschöpfung (VAS-geist. Ersch.) zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6. (N= Fallzahl)



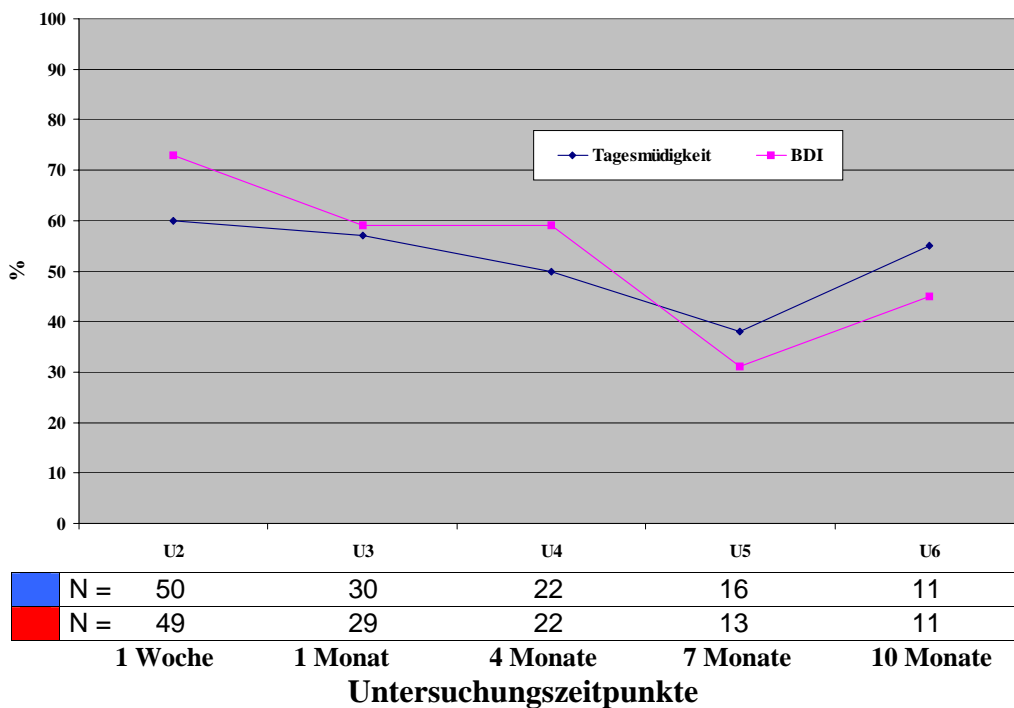
**Abbildung 15:** Test-Rohdaten-Ergebnisse von Mental Fatigue Scale und Beck's Depression Inventory-Test (BDI) im Vergleich zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6. (N= Fallzahl).



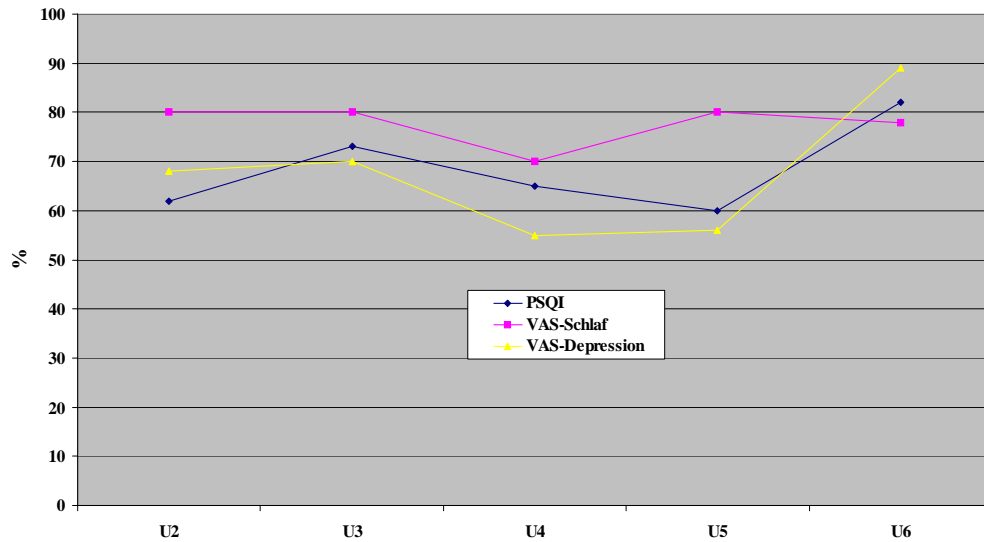
**Abbildung 16:** Anzahl der Patienten in Prozent, die eine Verbesserung der Testwerte von Norris-Score (Schweregrad der ALS-Erkrankung) und Pitsburg Sleep Quality Index (PSQI) zu den Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 aufwiesen (N=Fallzahl).



**Abbildung 17:** Anzahl der Patienten in Prozent, die eine Verbesserung der Testwerte von physischer Erschöpfung (physical fatigue score) und Befindlichkeit (Mood Scale van Zerssen) zu den Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 aufwiesen (N= Fallzahl).



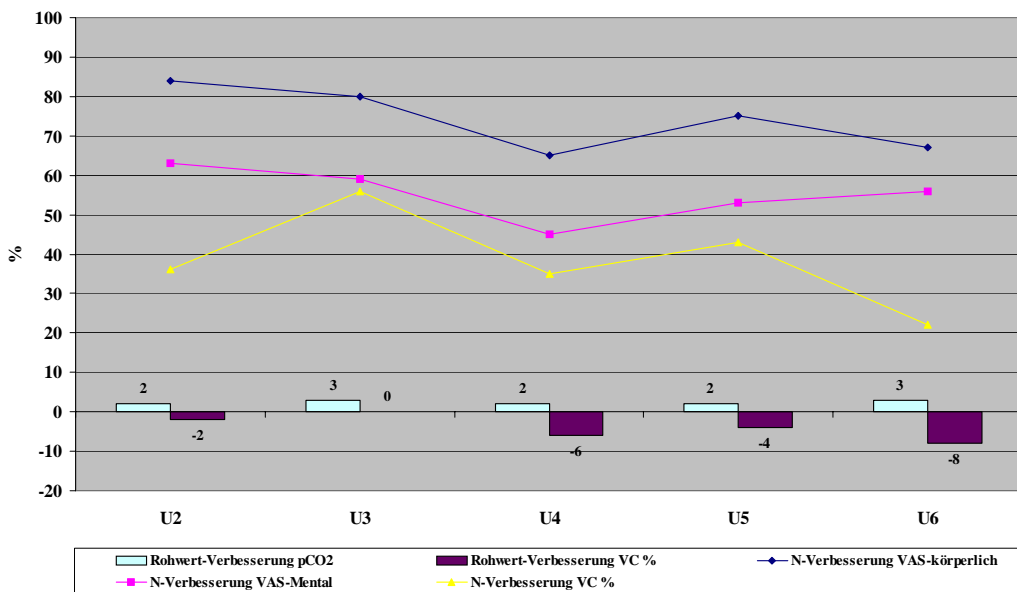
**Abbildung 18:** Anzahl der Patienten in Prozent, die eine Verbesserung der Testwerte von Tagesmüdigkeit und Depression (Beck's Depression Inventory = BDI) zu den Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 aufwiesen (N= Fallzahl).



	N =	50	30	20	15	9
	N =	50	30	23	15	11
	N =	50	30	20	16	9
		<b>1 Woche</b>	<b>1 Monat</b>	<b>4 Monate</b>	<b>7 Monate</b>	<b>10 Monate</b>

**Untersuchungszeitpunkte**

**Abbildung 19:** Anzahl der Patienten in Prozent, die eine Verbesserung der Testwerte von PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index), VAS-Schlaf (Visuelle Analogskala für Schlafqualität) und VAS- Depression (Visuelle Analogskala für Depression) zu den Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 aufwiesen (N= Fallzahl).



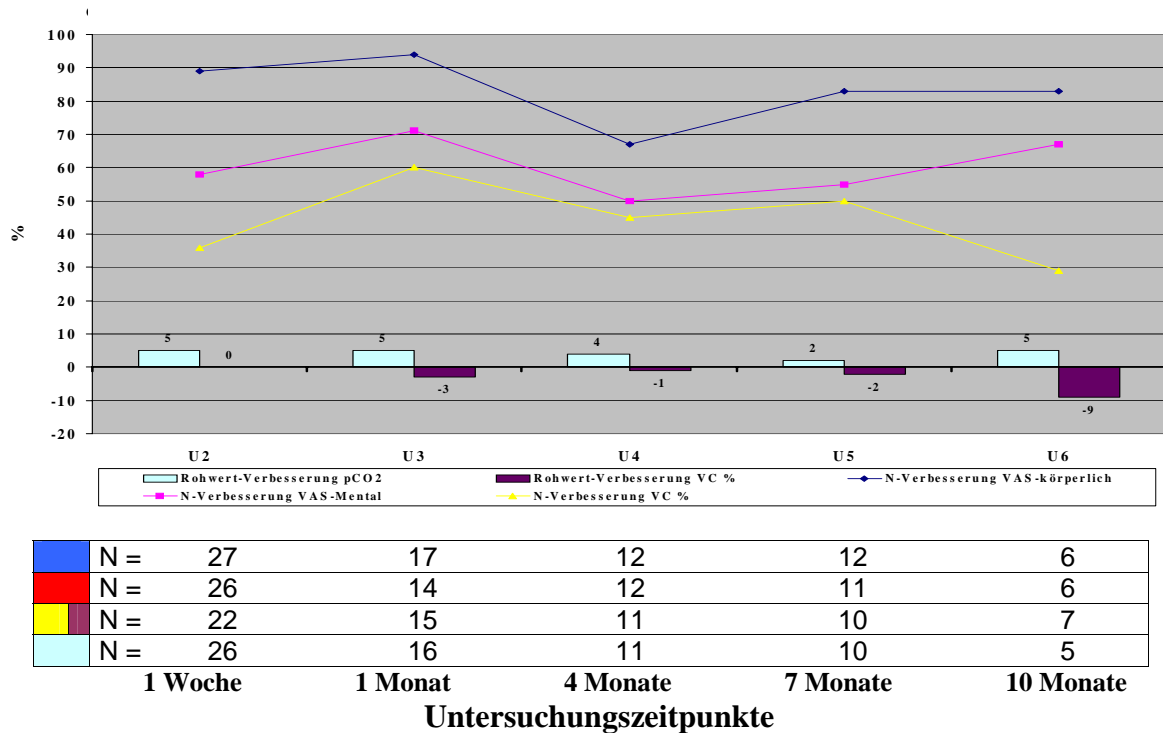
	N =	50	30	20	16	9
	N =	48	27	20	15	9
	N =	33	27	17	14	9
	N =	48	30	19	14	8
		<b>1 Woche</b>	<b>1 Monat</b>	<b>4 Monate</b>	<b>7 Monate</b>	<b>10 Monate</b>

**Untersuchungszeitpunkte**

**Abbildung 20:**

Anzahl der Patienten in Prozent, die eine Verbesserung der Testwerte von körperlicher Erschöpfung (VAS-körperlich) und mentaler Erschöpfung (VAS-Mental) in den visuellen Analogskalen und im Bereich der Lungen-Vitalkapazität (VC) zu den Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 zeigten.

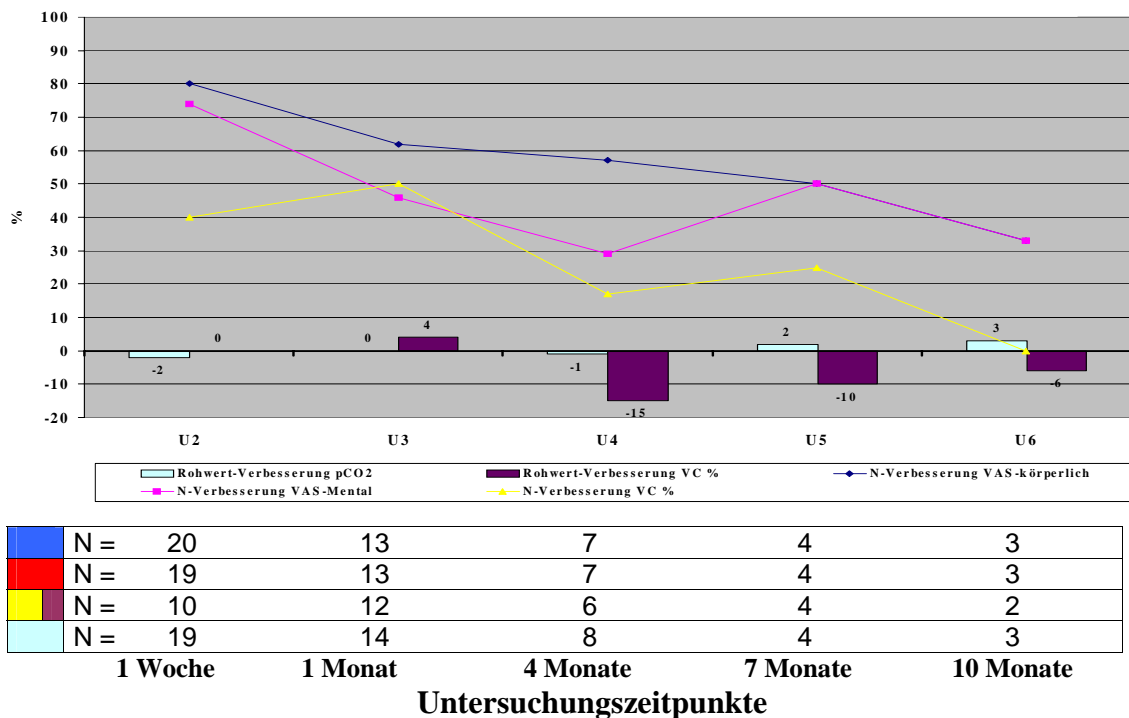
Balkendiagramm: Anzahl an Einheiten (Rohdaten) der Kohlendioxid- (pCo2 in mmHg) und Lungen-Vitalkapazitäts-Werte (VC in %), die eine Verbesserung oder Verschlechterung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 aufzeigen (N= Fallzahl).



**Abbildung 21:**

Anzahl der Patienten in Prozent aus der Gruppe S (ALS-Patienten mit rein spinaler oder leichter Bulbärsymptomatik), die eine Verbesserung der Testwerte von körperlicher Erschöpfung (VAS-körperlich) und mentaler Erschöpfung (VAS-Mental) in den visuellen Analogskalen und im Bereich der Lungen-Vitalkapazität (VC) zu den Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 zeigten.

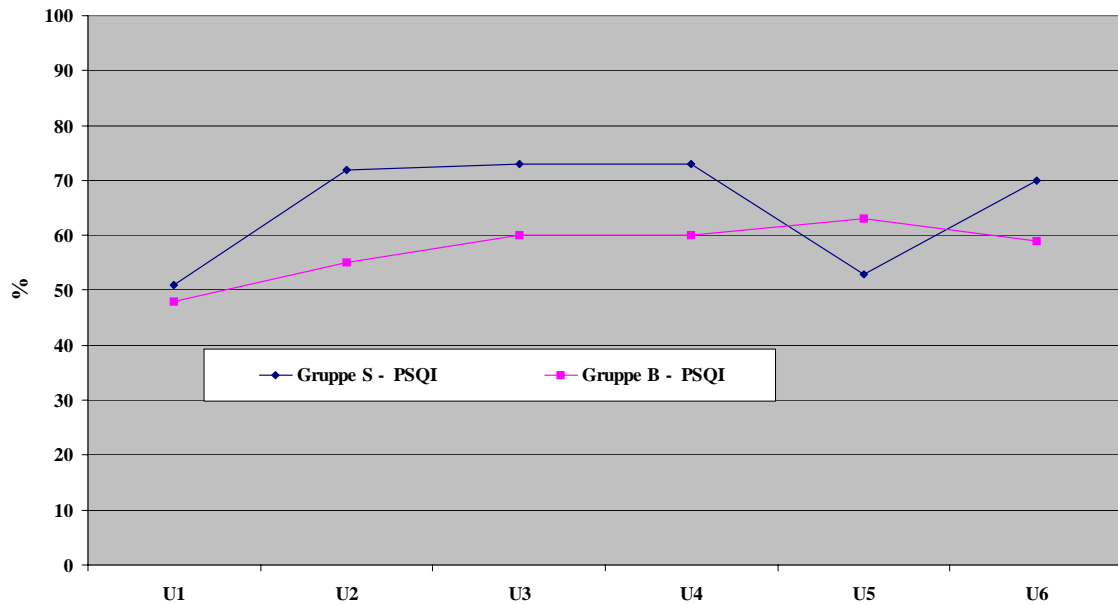
Balkendiagramm: Anzahl an Einheiten (Rohdaten) der Kohlendioxid- (pCo2 in mmHg) und Lungen-Vitalkapazitäts-Werte (VC in %), die eine Verbesserung oder Verschlechterung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 aufzeigen. (N= Fallzahl)



**Abbildung 22:**

Anzahl der Patienten in Prozent aus der Gruppe B (ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik), die eine Verbesserung der Testwerte von körperlicher Erschöpfung (VAS-körperlich) und mentaler Erschöpfung (VAS-Mental) in den visuellen Analogskalen und im Bereich der Lungen-Vitalkapazität (VC) zu den Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 zeigten.

Balkendiagramm: Anzahl an Einheiten (Rohdaten) der Kohlendioxid- (pCo2 in mmHg) und Lungen-Vitalkapazitäts-Werte (VC in %), die eine Verbesserung oder Verschlechterung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkten U2 bis U6 gegenüber der Voruntersuchung U1 aufzeigen. (N= Fallzahl)



N =	31	27	17	13	10	8
N =	23	20	13	9	5	3
	Voruntersuchung	1 Woche	1 Monat	4 Monate	7 Monate	10 Monate

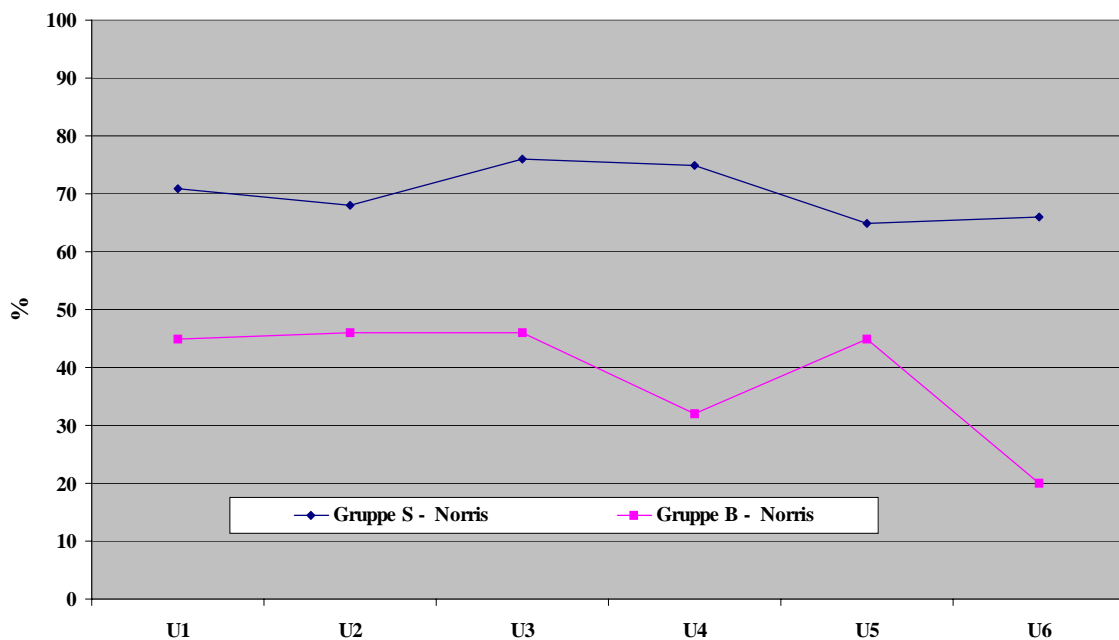
**Untersuchungszeitpunkte**

**Abbildung 23:**

Test-Rohdaten -Ergebnisse in Prozent vom Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) im Gruppenvergleich zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6. (N=Fallzahl)

Gruppe S: ALS-Patienten mit rein spinaler oder leichter Bulbärsymptomatik

Gruppe B: ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbärsymptomatik



N =	29	27	13	10	10	4
N =	19	19	12	7	4	3
	Voruntersuchung	1 Woche	1 Monat	4 Monate	7 Monate	10 Monate

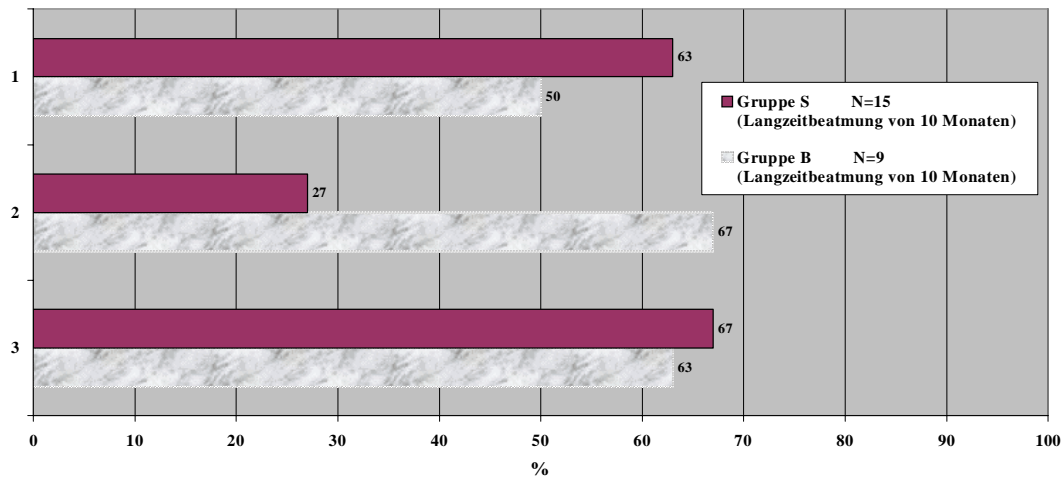
**Untersuchungszeitpunkte**

**Abbildung 24:**

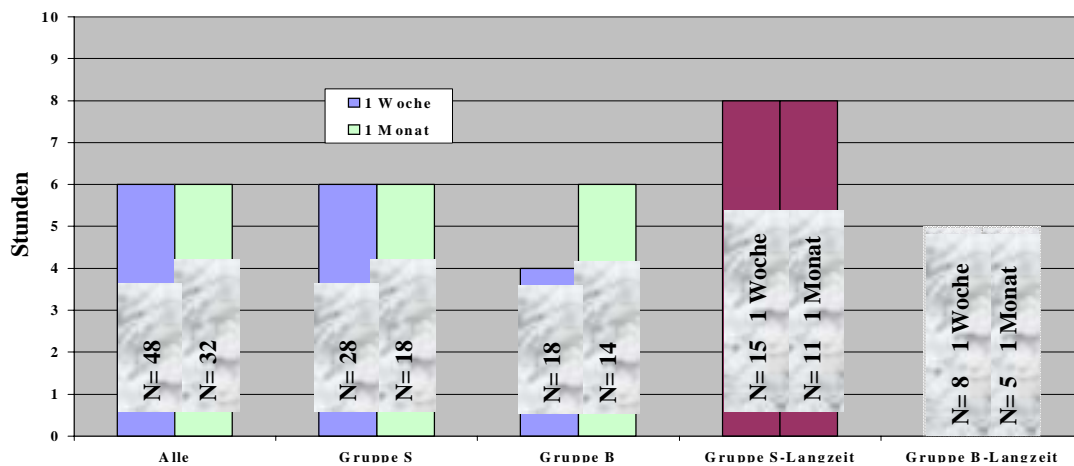
Test-Rohdaten -Ergebnisse in Prozent von Norris Score (Test zur Beurteilung des Schweregrades der ALS-Erkrankung) im Gruppenvergleich zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6. (N=Fallzahl)

Gruppe S: ALS-Patienten mit rein spinaler oder leichter Bulbärsymptomatik

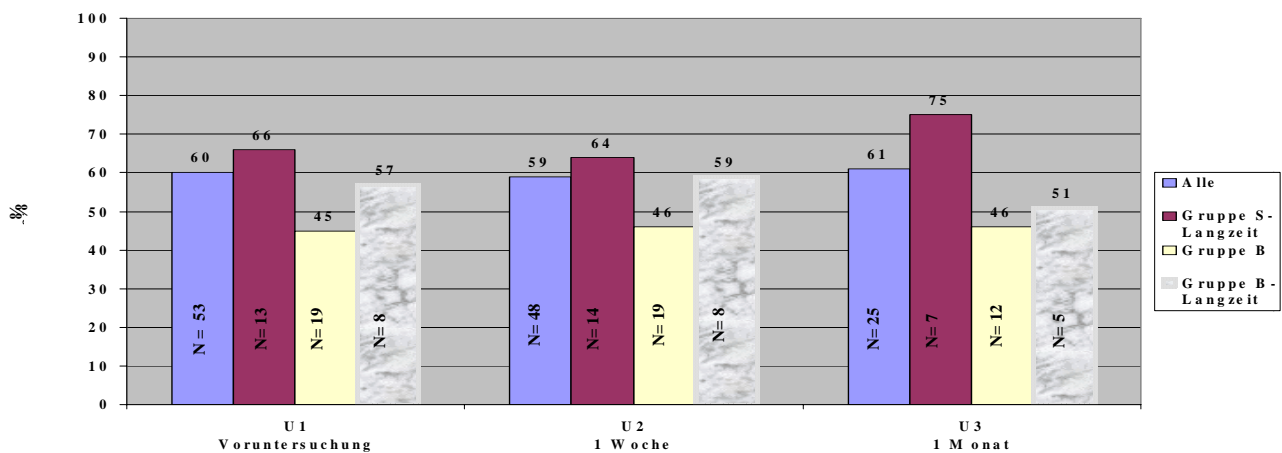
Gruppe B: ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbärsymptomatik



**Graphik 25:** Langzeitbeatmungspatienten von 10 Monaten im Gruppenvergleich (N=Fallzahl)  
 1 Mittlerer Wahrscheinlichkeit 10 Monate zu überleben (%)  
 2 N-Patienten (%) mit einem pCO2-Wert < 45mmHg zu Beginn der Nichtinvasiven Beatmung (ISB)  
 3 N-Patienten (%) mit VC-Wert > 40% zu Beginn der Nichtinvasiven Beatmung ISB

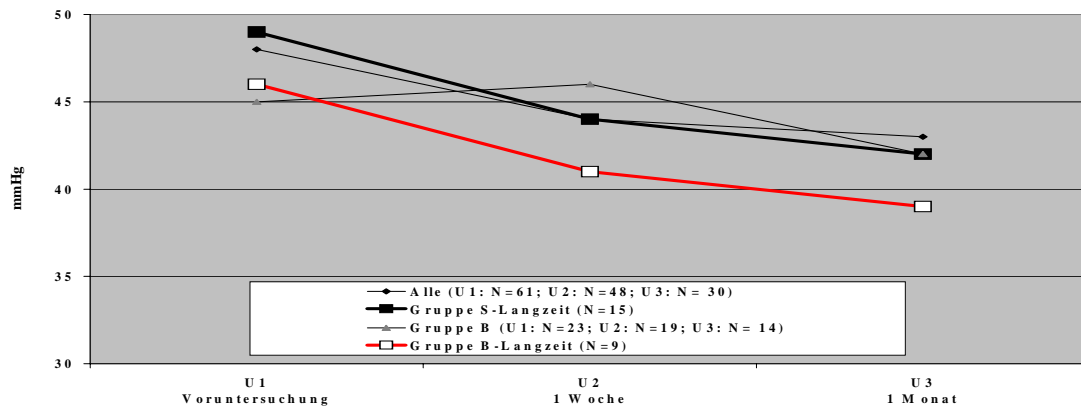


**Graphik 26:** Beatmungszeit in Stunden pro Tag (Mittelwert) im Gruppenvergleich nach 1 Woche und 1 Monat (N=Fallzahl)  
 Gruppe S: ALS-Patienten mit rein spinaler- oder leichter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe B: ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe S/B-Langzeit: ALS-Patienten aus der jeweiligen Gruppe die mindestens 10 Monate beatmet wurden.

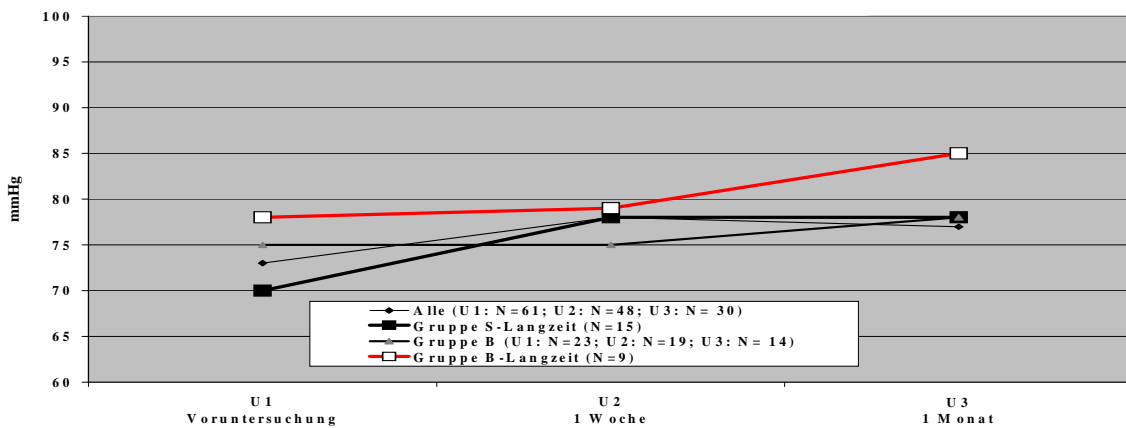


**Graphik 27:** Norris-Score (Test zur Beurteilung des Schweregrades der ALS-Erkrankung) im Gruppenvergleich zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U3 (N=Fallzahl)  
 Gruppe S: ALS-Patienten mit rein spinaler- oder leichter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe B: ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe S/B-Langzeit: ALS-Patienten aus der jeweiligen Gruppe die mindestens 10 Monate beatmet wurden.

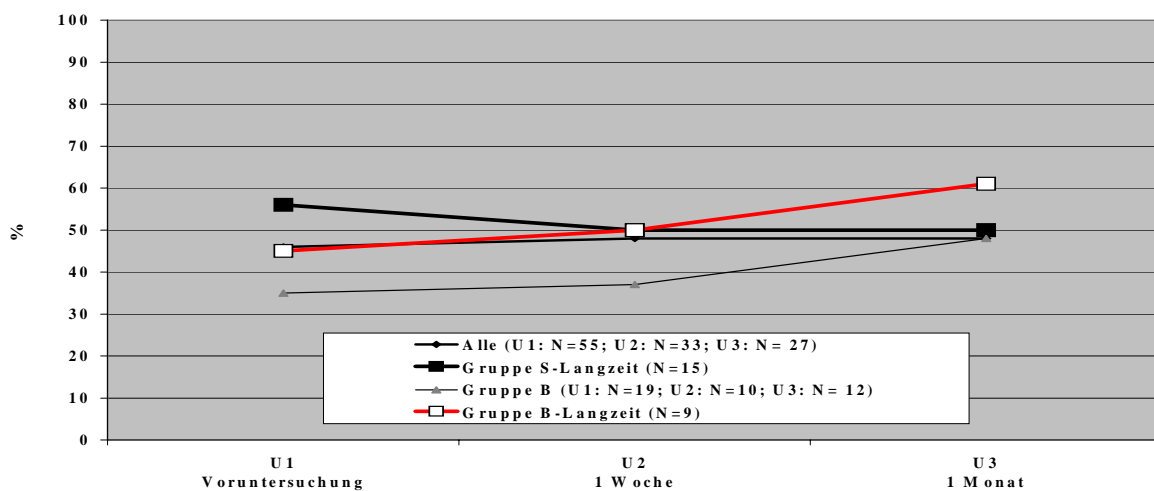




**Abbildung 28:** Kohlendioxidwerte (pCO<sub>2</sub>) in mmHg im Gruppenvergleich. Gegenüberstellung von Langzeitbeatmungspatienten (mindestens 10 Monate Beatmung) zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U3. (N=Fallzahl)  
 Gruppe Alle: Alle ALS-Patienten  
 Gruppe S-Langzeit: ALS-Patienten mit rein spinaler- oder leichter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe B ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe S/B-Langzeit: ALS-Patienten aus der jeweiligen Gruppe die mindestens 10 Monate beatmet wurden.



**Abbildung 29:** Sauerstoffwerte (pO<sub>2</sub>) in mmHg im Gruppenvergleich. Gegenüberstellung von Langzeitbeatmungspatienten (mindestens 10 Monate Beatmung) zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U3. (N=Fallzahl)  
 Gruppe Alle: Alle ALS-Patienten  
 Gruppe S-Langzeit: ALS-Patienten mit rein spinaler- oder leichter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe B ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe S/B-Langzeit: ALS-Patienten aus der jeweiligen Gruppe die mindestens 10 Monate beatmet wurden.



**Abbildung 30:** Lungen-Vitalkapazitätswerte (VC) in % im Gruppenvergleich. Gegenüberstellung von Langzeitbeatmungspatienten (mindestens 10 Monate Beatmung) zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U3. (N=Fallzahl)  
 Gruppe Alle: Alle ALS-Patienten  
 Gruppe B ALS-Patienten mit ausgeprägter Bulbär-Symptomatik  
 Gruppe S/B-Langzeit: ALS-Patienten aus der jeweiligen Gruppe die mindestens 10 Monate beatmet wurden.

Tabelle 3: Zusammenfassung des Patientenkollektivs

#	Alter bei Ausbruch	Monate bis Beatmung	Beatmungsdauer bis Tod (Monate)	Erkrankungsdauer bis Tod (Monate)	Beatmungsdauer der Lebenden (Monate)	Erkrankungsdauer der Lebenden (Monate)	Symptome *	sex	spinal (1) bulbar (2)	Gruppe S (1) Gruppe B (2)	p CO2 (mm Hg)	p O2 (mm Hg)	VC (Liter)	VC (%)
1	65	11			2	13	1,2,8,9	m	1	1	54	62,7	2,08	47
2	59,2	19	5	24			1,3,9	m	2	2	54,1	76,9	1,64	34
3	67	21			6	27	2,9	m	1	1	49,6	68,1	4,03	74
4	56,6	37	1,7	38,7			2,3	m	1	1	40	101	2,36	53
5	59	15			11	26	2,3,5,7,8	w	1	1	34,1	77	1,12	36
6	65,1	31	9,6	40,6			2,3,5,7	m	1	2	34	55	1,76	47
7	62	26			24	50	1,2,3	w	1	1	45,7	65,3	2	90
8	63,4	36	0,2	36,2			1,3	m	2	1	69,3	53,8	1,6	34
9	60	38			15	53	1-3,7,9	w	2	2	53,2	70	0,96	36
10	37,2	56	16,1	72,1			1-3,5-7,9	m	1	2	37,9	71	2,56	42
11	62,8	22	0,3	22,3			1,3,6	m	2	n.b.	42	72,4	n.b.	n.b.
12	50	33			11	44	3,7	w	1	1	49,2	69	1,48	52
13	66,2	19	1	20			1-9	m	1	1	54	72	1,32	34
14	72,7	23	5,3	28,3			1-9	m	2	n.b.	59,7	63,4	1,88	47
15	48	82			5	87	2,3	m	1	2	35,5	72,6	3,2	79
16	51,4	30	0,9	30,9			1-3,9	w	1	1	52,8	81	0,64	24
17	63	17			20	37	6,8,9	m	1	1	58	60	1,76	38
18	57,1	23	9,6	33			1,3,7-9	w	1	1	33	67	2,16	100
19	59,9	16	3,7	20			1	m	1	2	41,8	67	1,4	44
20	59,5	21	0,5	21,5			1-4,7,9	w	1	2	47,1	43,9	0,96	31
21	41,3	30	5,2	35,2			1,7,8	m	1	1	56,9	71	1,7	37
22	36,3	37	2	39			1,3,4	m	1	2	55	80	0,6	12
23	72	17	0,1	17,1			1,6,7,9	m	1	n.b.	60	60	1,06	29
24	52	23			6	29	1-3,5,8,9	m	1	1	36,1	73	3,04	86
25	72	28			12	40	2,6	m	1	1	70,9	51,8	2,28	63
26	55	25	21,2	46,2			1,2,7-9	w	2	2	33	94	2,5	84
27	50	17			24	41	1,3,8	m	1	1	56,6	53,2	1	26
28	53,5	101	0,6	101,6			1-3,7	m	1	n.b.	42	65	2,5	57
29	62,3	26	1,6	27,6			1,3,6	m	2	2	48	63	1,68	40
30	50	49			43	92	1,3,5,6,9	m	1	n.b.	44,3	113	1,28	28
31	63,4	20	14,3	34,3			1,3,4,8	m	2	n.b.	40,6	80,3	5,28	132
32	57	55	8,1	63,1			1-3,5-7	w	1	2	52,4	65	0,12	4
33	60,3	48	32,6	80,6			2,9	w	1	1	47	79	0,52	25
34	54	43	55,4	98,4			1,3,7	m	1	1	48	76	3	66
35	59	51			6	57	3	w	1	2	47,7	80	0,84	28
36	69,7	30	6,9	36,9			1,2,3	w	2	2	40,1	75	1,08	48
37	38,1	320	13,9	333,9			1	m	1	2	54,5	80	1,3	36
38	32	47			6	53	1-4,7	m	1	2	45,3	61,5	0,84	17
39	56,5	28	1,2	29,2			2,3,7-9	w	2	2	52,3	69,8	n.b.	n.b.
40	55	26			15	41	2,5-8	m	1	2	42,2	65,8	2,77	65
41	70	14			37	51	1,3,8	m	2	1	43,1	78	2,24	55
42	71	2			9	11	1-3,8,9	m	1	1	45	69	1,52	46
43	41	27			8	35	1-3,7,9	w	1	2	42,4	97,8	0,8	27
44	69,9	29	1,2	30,2			1-3,6,9	m	2	2	50,1	78,3	1,2	31
45	57	33			8	41	1,3	m	1	1	50,5	66,5	3,34	85
46	63,5	71	46,7	117,7			3,7	w	1	1	45	66	1,3	53
47	68	0,5			13,5	14	2,3,5	m	1	1	53	76	2	51
48	69,8	19	6,2	25,2			1,3	m	1	1	47,8	82,8	1,04	30
49	62	17	12,7	29,7			1-3,6,7,9	m	2	2	58	73	n.b.	n.b.
50	72	27			5	32	8,9	m	1	n.b.	50,9	54,9	1,04	22
51	76	10			4	14	1-4,7,9	m	2	1	36,5	76,7	1,83	71
52	55	26			3	29	1-4,8	m	1	1	49	65	1,64	33
53	26,4	44	9,9	53,9			3,8	m	1	1	59	71,9	1,84	34
54	60	26			15	41	2,3,7-9	w	2	2	39,9	88	1,16	45
55	58	34			19	53	2,3,6,8	m	2	2	37,7	89,3	0,72	16
56	64	26			6	32	1-3,8,9	m	1	2	40,6	74	n.b.	n.b.
57	41	73			0	73	1-5,7-9	w	1	1	37	88	n.b.	n.b.
58	61,8	10	39,1	49,1			2,3,5-7	m	1	1	53,9	69	1,68	44
59	39,1	121	4,9	125,9			1,3,5,6,9	m	1	n.b.	44	113	1,28	28
60	50,2	50	3,1	53,1			1-3,6,8	m	1	1	43	105	0,64	13
61	35	59			56	115	1,3,7	m	1	1	54	67	1,93	43

\* 1 Atemnot, 2 Einschlafstörungen, 3 häufiges Erwachen, 4 Atempausen im Schlaf, 5 Alpträume, 6 nächtliches Schwitzen, 7 morgendlicher Kopfschmerz, 8 Konzentrationsstörungen, 9 depressive Verstimmung  
n.b. = nicht bestimmbar

Tabelle 4

Anzahl der Patienten, die zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten am jeweiligen Test teilgenommen haben (absolute Zahlen).  
Grau unterlegt sind signifikante Testergebnisse (Verbesserungen) gegenüber der Voruntersuchung

		Vorunter- suchung	1 Woche	1 Monat	4 Monate	7 Monate	10 Monate
Schlaf- qualität	visuelle Analogskala	55	50	30	20	15	9
	Pittsburgh Sleep Quality Index	59	50	30	23	15	11
	Einschlafzeit	59	49	31	21	17	10
	nächtliches Aufwachen	55	49	29	20	15	10
Tagesmüdigkeit	Standford Sleepiness Score	59	50	30	22	16	11
körperliche Erschöpfung	Physical Fatigue score	59	50	30	23	15	11
	visuelle Analogskala	55	50	30	20	16	9
geistige Erschöpfung	Mental fatigue Scale	59	50	30	23	15	11
	visuelle Analogskala	52	48	27	20	15	9
Depression	Beck's Depression Inventory	56	49	29	22	13	11
	visuelle Analogskala	56	50	30	20	16	9
	Mood Scale van Zerssen	58	49	31	22	14	11
BGA	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	61	48	30	19	14	8
	pO <sub>2</sub> (mmHg)	61	48	30	19	14	8
Lungenfunktion	VC (%)	55	33	27	17	14	9
	Beatmungszeit (Std.)	18	48	32	23	16	11
Norris	Norris (%)	53	48	25	17	14	7

Tabelle 5

Rohdaten-Testergebnisse in Prozent  
(100% = maximale Punktwerte bzw. sehr gutes Ergebnis)  
BGA und Beatmungszeit = absolute Zahlen

		Vorunter- suchung	1 Woche	1 Monat	4 Monate	7 Monate	10 Monate
Schlaf- qualität	visuelle Analogskala	42	63	68	60	68	60
	Pittsburgh Sleep Quality Index	49	64	67	66	57	67
	Einschlafzeit	34	51	65	72	46	59
	nächtliches Aufwachen	30	63	69	75	70	69
Tagesmüdigkeit	Standford Sleepiness Score	58	77	79	77	74	70
körperliche Erschöpfung	Physical Fatigue score	28	52	47	42	39	39
	visuelle Analogskala	41	60	57	61	60	62
geistige Erschöpfung	Mental Fatigue Scale	81	88	89	92	87	86
	visuelle Analogskala	62	66	68	64	67	79
Depression	Beck's Depression Inventory	72	79	82	80	79	85
	visuelle Analogskala	50	65	68	62	62	77
	Mood Scale van Zerssen	57	66	70	63	63	71
BGA	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	48	44	43	44	46	44
	pO <sub>2</sub> (mmHg)	73	78	77	76	79	78
Lungenfunktion	VC (%)	46	48	48	43	49	38
	Beatmungszeit (Std.)	0	6	6	9	10	11
Norris	Norris (%)	60	59	61	57	59	46

Tabelle 6

Prozentualer Anteil der Patienten mit  
Verbesserung in den Test-Scores

		1 Woche	1 Monat	4 Monate	7 Monate	10 Monate
Schlaf- qualität	visuelle Analogskala	80	80	70	80	78
	Pittsburgh Sleep Quality Index	62	73	65	60	82
	Einschlafzeit	57	58	52	59	50
	nächtliches Aufwachen	45	59	65	60	60
Tagesmüdigkeit	Standford Sleepiness Score	60	57	50	38	55
körperliche Erschöpfung	Physical Fatigue score	68	60	48	40	45
	visuelle Analogskala	84	80	65	75	67
geistige Erschöpfung	Mental fatigue Scale	36	47	30	53	36
	visuelle Analogskala	63	59	45	53	56
Depression	Beck's Depression Inventory	73	59	59	31	45
	visuelle Analogskala	68	70	55	56	89
	Mood Scale van Zerssen	69	55	41	29	36
BGA	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	63	60	63	64	63
	pO <sub>2</sub> (mmHg)	65	60	68	71	75
Lungenfunktion	VC (%)	36	56	35	43	22
Norris	Norris (%)	15	40	29	21	29

Tabelle 7  
Häufigkeit des Auftretens von  
Symptomen in Prozent zum  
jeweiligen  
Untersuchungszeitpunkt  
N=Fallzahl

	Vorunter- suchung	1 Woche	1 Monat	4 Monate	7 Monate	10 Monate	13 Monate	16 Monate	19 Monate
N=	61	51	33	23	17	11	5	7	8
Atemnot	69	31	24	35	41	55	80	14	50
Einschlafstörungen	59	27	18	48	24	36	40	14	25
häufiges Erwachen	80	43	24	48	35	27	40	14	25
Atempausen im Schlaf	15	6	6	9	6	18	20	14	13
Alpträume	21	6	9	13	6	9	20	14	13
nächtliches Schwitzen	28	10	6	17	18	0	40	14	13
morgendlicher Kopfschmerz	43	22	6	17	12	9	20	14	0
Konzentrationsstörungen	38	6	9	0	12	18	0	14	25
depressive Stimmung	44	16	9	26	18	18	40	0	25

Tabelle 8  
Anzahl der Patienten in Prozent, die eine  
Symptomverbesserung aufwiesen  
N=Fallzahl

	1 Woche	1 Monat	4 Monate	7 Monate	10 Monate	13 Monate	16 Monate	19 Monate
N=	51	33	23	17	11	5	7	8
Atemnot	39	42	30	35	18	0	29	38
Einschlafstörungen	43	42	13	29	18	40	43	13
häufiges Erwachen	43	64	43	65	64	20	71	63
Atempausen im Schlaf	12	3	0	0	0	0	14	0
Alpträume	14	15	13	24	18	20	29	0
nächtliches Schwitzen	22	18	13	12	36	20	43	25
morgendlicher Kopfschmerz	29	45	35	41	55	20	57	50
Konzentrationsstörungen	37	30	26	29	18	40	43	13
depressive Stimmung	29	21	4	18	9	20	29	13

Tabelle 9

Anzahl der Patienten der Gruppen S und B die zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten am jeweiligen Test teilgenommen haben.

Grau unterlegt sind signifikante Testergebnisse (Verbesserungen) gegenüber der Voruntersuchung

		Voruntersuchung		1 Woche		1 Monat		4 Monate		7 Monate		10 Monate	
		Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B
Schlafqualität	visuelle Analogskala	30	21	27	20	18	12	12	7	12	3	6	3
	Pittsburgh Sleep Quality Index	31	23	27	20	17	13	13	9	10	5	8	3
	Einschlafzeit	32	22	28	18	17	14	12	8	12	5	7	3
	nächtliches Aufwachen	31	19	28	18	16	13	12	8	12	3	7	3
Tagesmüdigkeit	Standford Sleepiness Score	31	23	27	20	18	12	13	8	11	5	8	3
körperliche Erschöpfung	Physical Fatigue score	31	23	27	20	18	12	13	9	11	4	8	3
	visuelle Analogskala	30	21	27	20	17	13	12	7	12	4	6	3
geistige Erschöpfung	Mental fatigue Scale	31	23	27	20	18	12	13	9	11	4	8	3
	visuelle Analogskala	28	20	26	19	14	13	12	7	11	4	6	3
Depression	Beck's Depression Inventory	28	23	27	20	17	12	13	9	9	4	8	3
	visuelle Analogskala	30	21	27	20	17	13	12	7	12	4	6	3
	Mood Scale van Zerssen	30	23	26	20	18	13	12	9	10	4	8	3
BGA	pCO <sub>2</sub>	32	23	26	19	16	14	11	8	10	4	5	3
	pO <sub>2</sub>	32	23	26	19	16	14	11	8	10	4	5	3
Lungenfunktion	VC (%)	31	19	22	10	15	12	11	6	10	4	7	2
	Beatmungszeit (Std.)	12	6	28	18	18	14	13	9	12	4	8	3
Norris	Norris (%)	29	19	27	19	13	12	10	7	10	4	4	3

Tabelle 10

Rohdaten-Testergebnisse in % der Gruppen S und B (100% = maximale Punktwerte bzw. sehr gutes Ergebnis) (BGA und Beatmungszeit = absolute Zahlen)

		Voruntersuchung		1 Woche		1 Monat		4 Monate		7 Monate		10 Monate	
		Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B
Schlafqualität	visuelle Analogskala	43	40	68	59	71	64	68	49	69	67	53	74
	Pittsburgh Sleep Quality Index	51	49	71	55	73	60	73	60	54	63	70	59
	Einschlafzeit	44	19	88	-9	88	38	75	76	33	77	50	78
	nächtliches Aufwachen	30	24	76	41	79	57	75	75	68	80	66	77
Tagesmüdigkeit	Standford Sleepiness Score	60	59	79	73	79	81	79	75	68	87	67	78
körperliche Erschöpfung	Physical Fatigue score	28	31	57	49	45	49	47	38	34	52	38	44
	visuelle Analogskala	37	46	66	56	63	49	68	50	61	56	59	66
geistige Erschöpfung	Mental fatigue Scale	77	86	91	83	88	91	97	86	86	91	83	94
	visuelle Analogskala	60	64	66	67	72	64	69	54	67	65	80	76
Depression	Beck's Depression Inventory	75	71	83	74	85	76	85	74	79	80	84	86
	visuelle Analogskala	52	47	64	66	74	61	70	49	61	64	78	76
	Mood Scale van Zerssen	62	55	71	63	70	71	68	63	61	67	68	80
BGA	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	49	45	44	46	44	42	46	41	49	38	47	40
	pO <sub>2</sub> (mmHg)	70	75	79	75	76	78	76	76	73	94	73	87
Lungenfunktion	VC (%)	51	35	52	37	47	48	46	39	52	40	43	23
	Beatmungszeit (Std.)	0	0	6	4	6	6	9	9	10	10	11	10
Norris	Norris (%)	71	45	68	46	76	46	75	32	64	45	66	20

Tabelle 11

Prozentualer Anteil der Patienten aus den Gruppen S+B die in den Test-Scores eine Verbesserung aufwiesen (Absolute Zahlen in Prozent).

		1 Woche		1 Monat		4 Monate		7 Monate		10 Monate	
		Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B
Schlafqualität	visuelle Analogskala	81	80	83	75	75	71	75	100	67	100
	Pittsburgh Sleep Quality Index	74	50	76	69	62	67	50	80	75	100
	Einschlafzeit	61	61	59	57	42	75	42	100	43	67
	nächtliches Aufwachen	54	39	63	54	67	63	67	33	57	67
Tagesmüdigkeit	Standford Sleepiness Score	67	50	56	58	54	38	27	60	38	100
körperliche Erschöpfung	Physical Fatigue score	74	60	56	67	46	44	36	50	25	100
	visuelle Analogskala	89	80	94	62	67	57	83	50	83	33
geistige Erschöpfung	Mental fatigue Scale	44	30	50	42	38	22	64	25	38	33
	visuelle Analogskala	58	74	71	46	50	29	55	50	67	33
Depression	Beck's Depression Inventory	78	70	65	50	62	56	33	25	25	100
	visuelle Analogskala	63	80	82	54	67	29	50	75	83	100
	Mood Scale van Zerssen	69	80	56	54	42	44	20	50	13	100
BGA	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	65	58	75	43	73	50	60	75	100	67
	pO <sub>2</sub> (mmHg)	73	47	63	57	64	75	60	100	60	67
Lungenfunktion	VC	36	40	60	50	45	17	50	25	29	0
Norris	Norris	11	21	38	42	30	29	30	0	25	33

Tabelle 12  
Häufigkeit des Auftretens von  
Symptomen in Prozent zum  
jeweiligen Untersuchungszeitpunkt  
der Gruppen S+B  
N=Fallzahl

	Vorunter- suchung		1 Woche		1 Monat		4 Monate		7 Monate		10 Monate	
	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B
N=	32	23	29	21	18	15	13	9	12	5	8	3
Atemnot	59	70	21	33	11	40	15	56	50	20	63	33
Einschlafstörungen	50	78	18	33	11	27	38	56	33	0	38	33
häufiges Erwachen	69	91	32	55	28	20	38	56	42	20	25	33
Atempausen im Schlaf	13	17	7	0	0	13	0	22	8	0	25	0
Alpträume	19	13	11	0	11	7	23	0	8	0	13	0
nächtliches Schwitzen	16	30	11	10	6	7	8	33	17	20	0	0
morgendlicher Kopfschmerz	41	48	11	35	0	13	15	11	17	0	13	0
Konzentrationsstörungen	44	30	11	0	11	7	0	0	17	0	25	0
depressive Stimmung	34	48	14	15	0	20	0	56	8	40	25	0

Tabelle 13  
Anzahl der Patienten der Gruppen  
S+B in Prozent, die eine  
Symptomverbesserung aufwiesen  
N=Fallzahl

	1 Woche		1 Monat		4 Monate		7 Monate		10 Monate	
	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B	Gruppe S	Gruppe B
N=	29	21	18	15	13	9	12	5	8	3
Atemnot	41	43	50	33	38	11	25	40	25	0
Einschlafstörungen	39	48	28	60	8	33	0	100	0	67
häufiges Erwachen	43	45	56	73	46	44	58	80	63	67
Atempausen im Schlaf	7	20	5,6	0	0	0	0	0	0	0
Alpträume	11	10	17	13	8	22	17	40	0	67
nächtliches Schwitzen	14	25	11	27	8	11	8	0	25	67
morgendlicher Kopfschmerz	32	25	56	27	38	44	33	60	50	67
Konzentrationsstörungen	36	35	28	27	23	33	25	20	13	33
depressive Stimmung	21	35	22	20	8	0	8	40	13	0



## **4. Diskussion**

### **4.1 Einleitung**

In dieser Dissertation wurden beatmete ALS-Patienten nach ihrer Lebensqualität hin untersucht. Hierbei wurde die Studie von Butz et. al. (Butz 2003) mit einem größeren Patientenkollektiv (N=61) fortgesetzt (siehe Tabelle 3). Die Ergebnisse (Tabelle 4) konnten in dieser Studie teilweise bestätigt oder noch zusätzlich ergänzt werden.

Weiterhin soll gezeigt werden ob ALS- Patienten, die zu Beginn der Beatmung eine leichte bis fehlende bulbäre Symptomatik besitzen (Gruppe S, siehe 2.3), eine bessere Lebensqualität gegenüber den ALS-Patienten aufweisen, die eine ausgeprägte bulbäre Symptomatik (Gruppe B, siehe 2.3) besitzen.

Folgende Punkte werden unter 4.1.1-4.1.6 diskutiert

1. Warum nichtinvasive Beatmung?
2. Welchen Gruppen nützt diese Beatmung?
3. Welchen Gruppen nützt diese Beatmung nicht?
4. Wie kann den Patienten unter Punkt 3 geholfen werden?
5. Ethische Dimension der Beatmung
6. Wie sieht die Zukunft aus?

#### **4.1.1 Warum nichtinvasive Beatmung?**

Bezüglich der Beatmungsform gibt es u.a. international unterschiedliche Ansichten. So wird in Europa, im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten, eine nichtinvasive Beatmungsform häufiger gewählt. Diese Beatmungsform soll primär eine Erhöhung der Lebensqualität bewirken. (Borasio 2000, Andersen 2005, Kurt 2005) Die invasive mechanische Beatmung via Tracheostoma ermöglicht hingegen ein Leben über das terminale respiratorische Versagen hinaus. Der Patient der sich für diese Form der Beatmung entscheidet, sollte jedoch aufgeklärt werden, dass er tetraplegisch sein wird, weder schlucken noch sprechen und sich im Verlauf nicht mehr bewegen kann, wenngleich die Augenbewegungen häufig einige Jahre erhalten bleiben. Er wird bei voller geistiger Präsenz in eine "locked-in" Situation kommen mit völliger Abhängigkeit von der Pflege, von der Funktionstüchtigkeit des Atemgerätes und von der Durchgängigkeit der Luftwege. (Knoblauch 2001)

An einigen Zentren, v.a. in den USA, wird die invasive Langzeitbeatmung von ALS-Patienten weniger pessimistisch beurteilt. In einer US-Studie bei denen 19 (5,4%) von 335 ALS-Patienten invasiv beatmet wurde, konnte gezeigt werden, dass diese Patienten einer Pflege

von 9 Stunden durch Angehörige sowie einer 15 stündigen Pflege durch externes Personal bedürfen. (Moss 1993) Eine Untersuchung an nordamerikanischen ALS-Patienten mit invasiver Langzeitbeatmung ergab, dass 88% der Patienten sich freuen zu leben und 80% sich erneut für eine Langzeitbeatmung entscheiden würden. (Moss 1996)

In einer deutschen Studie von 1998 wurden 31 nichtinvasiv und 21 invasiv beatmete ALS-Patienten mit ihren Angehörigen auf die Lebensqualität hin untersucht. 60% der Angehörigen von invasiv beatmeten Patienten gaben ihre Arbeitsstelle aufgrund der allgemein tgl. Pflege von 14,4 Stunden auf (fast 2 Stunden mehr als nichtinvasiv beatmete Patienten). 81 % der Tracheotomierten und 94% der nichtinvasiv beatmeten ALS-Patienten würden ihre Beatmungsform wieder wählen. Von den pflegenden Angehörigen würden nur **50%** eine Tracheotomie ( $p=0,001$ ) und **94%** eine nichtinvasive Beatmung für sich wählen. Weiterhin stuften fast ein Drittel der Tracheotomieangehörigen ihre Lebensqualität schlechter ein als die ihres betreuenden Patienten. Lediglich nur 1 Angehöriger eines nichtinvasiven Patienten stufte seine Lebensqualität schlechter ein. (Borasio 2002)

Die Arbeitsgruppe der Genfer VINCRE (Ventilation a domicile des Insuffisants Neuromusculaires Chroniques Respiratoires Evaluation) empfiehlt, dass man ALS-Patient über die Möglichkeit der invasiven Beatmung mit seinen Belastungen (Familie? Heim? Betreuungsteam? Fachzentrum?) aufklärt und erst wenn diese Unterlagen erarbeitet worden sind, sollte zusammen mit dem Patienten ein endgültiger Entscheid gefällt werden. Deswegen tendieren die Diskussionen der Kommission VINCRE i.A. dahin, eine invasive Beatmung abzulehnen. (Knoblauch 2001)

#### **4.1.2 Welchen Gruppen nützt diese Beatmung?**

In dieser Studie lässt sich nachweisen, dass nichtinvasiv beatmete ALS-Patienten im Gesamtkollektiv kontinuierlich bis 10 Monaten eine signifikante Schlafqualitätsverbesserung (PSQI-Test) gegenüber der Voruntersuchung U1 zeigen (Tabelle 4). Kontinuierlich bis 7 Monate wird subjektiv die körperliche Erschöpfung (visuelle Analogskala =VAS) signifikant besser gegenüber der Voruntersuchung U1 empfunden. Im Bereich Depression (BDI-Test) werden nach 10 monatiger Beatmung keine Kriterien einer Depression erfüllt (Abbildung 18). 89 % aller beatmeten Patienten gaben nach 10 monatiger Beatmung sogar eine subjektive Verbesserung Ihrer Stimmung (VAS-Depression) an (Tabelle 4, Abbildung 14).

Auch lässt sich nachweisen, dass Patienten mit fehlender bis leicht ausgeprägter bulbärer Symptomatik (Gruppe S) sowie Patienten mit ausgeprägter bis schwerer bulbärer Symptomatik (Gruppe B) von der nichtinvasiven Beatmung signifikant profitieren. Beide

Gruppen zeigen konstant bis 4 Monate eine signifikante Schlafqualitätsverbesserung (VAS und/oder PSQI-Test - siehe Tabelle 9). Zusätzlich zeigen die Patienten der Gruppe S kontinuierlich bis 4 Monate eine signifikante Verbesserung im Bereich der körperlichen Erschöpfung (VAS) und des pCO<sub>2</sub>-Wertes. Nach 10 monatiger Beatmung zeigte die Gruppe S im PSQI-Test noch eine signifikante Schlafqualitätsverbesserung. Patienten der Gruppe S profitieren mit einer Beatmungszeit von durchschnittlich 17 Monaten (Beatmungszeit bis Tod) am Meisten von einer nichtinvasiven Beatmung (gegenüber dem Gesamtkollektiv und der Gruppe B) (Abbildung 9). Patienten aus der Gruppe S mit rein spinaler Symptomatik (2.1.4) profitierten mit Abstand am Besten (Längsten) (22 Monate) von einer nichtinvasiven Beatmung. Sie zeigten auch einen überdurchschnittlich langen Erkrankungsverlauf von insgesamt 62 Monaten (Abbildung 10). Langzeitbeatmungspatienten der Gruppe S, die mindestens 10 Monate beatmet wurden (2.1.6), zeigten bereits nach 1 Woche eine überdurchschnittlich lange Beatmungszeit von 8 Stunden pro Tag (Abbildung 26). Weiterhin zeigten sie in der Voruntersuchung bereits einen überdurchschnittlichen Norris (Körper)-Score von > 60%, der sich im Verlauf von 1 Monat auf >70 % verbesserte (Abbildung 27). Bei den Patienten der Gruppe B beträgt die mittlere Wahrscheinlichkeit, 10 Monate von einer nichtinvasiven Beatmung zu profitieren, 50 % (Abbildung 25). Von den Langzeitbeatmungspatienten aus der Gruppe B (2.1.6), zeigten 63% (N=9) in der Voruntersuchung U1 einen pCO<sub>2</sub> Wert von < 45 mmHg und eine Vitalkapazität von > 40 % (Tabelle 3, Abbildung 25, 2.1.6). Darüber hinaus zeigte diese Subgruppe, im Gegensatz zu allen anderen Haupt- und Subgruppen, bereits im Verlauf des ersten Beatmungs-Monats die besten klinischen Parameter von pCO<sub>2</sub>- (39 mmHg), pO<sub>2</sub>- (85mmHg) und VC- (61 %) (Abbildung 28-30).

#### **4.1.3 Welchen Gruppen von Patienten nützt diese Beatmung nicht?**

Obwohl Patienten der Gruppe B eine insgesamt unterdurchschnittliche Beatmungsdauer (Zeit bis Tod) zeigen, bedeutet dies nicht, dass auch diese Patienten früh unter einer nichtinvasiven Beatmung versterben müssen, oder dass sie nicht von einer nichtinvasiven Beatmung profitieren können. Diese Patienten haben eine mittlere Wahrscheinlichkeit von 67%, dass sie 6 Monate und eine mittlere Wahrscheinlichkeit von 50 %, dass sie sogar 10 Monate von einer nichtinvasiven Beatmung profitieren können (Abbildung 25). Die Patienten der Gruppe B versterben bei einer durchschnittlich Gesamtbeatmungszeit von 7 Monaten 3 Monate früher. Darüber hinaus versterben die Patienten der Gruppe B bei einer Gesamterkrankungszeit von 50 Monaten insgesamt 4 Monate früher. Die Gruppe B - Patienten zeigen nach 4 Monaten Beatmung v.a. in den objektiven Parametern (pCO<sub>2</sub>, VC) eine deutliche Verschlechterung

(Abbildung 22). Gleichzeitig zeigt die kumulative Sterbe-Abbildung, dass zwischen 4 und 7 Monaten prozentual die meisten Patienten versterben (Abbildung 6). In diesen 3 Monaten versterben prozentual auch die meisten Patienten aus den Gruppen S und B (Abbildung 7-8), wobei aus der Gruppe S fast 1/3 und aus der Gruppe B fast 2/3 nach 7 Monaten verstorben sind. Auch zeigen Patienten der Gruppe B den schlechtesten Norris-Score (Tabelle 10, Abbildung 27). Zu beobachten ist, dass der Norris-Score von der Gruppe U4 (4 Monate) schlechter ist als der von der Gruppe U5 (7 Monate) (Tabelle 10). Es konnte beobachtet werden, dass zum Zeitpunkt U5 einige Patienten an der Studie nicht mehr teilnahmen, welches vermutlich aufgrund des sehr reduzierten Körperstatus (u.a. von 13 und 17 %) bedingt ist.

#### **4.1.4 Wie kann den Patienten unter 4.1.3 geholfen werden?**

Die Schwierigkeit der Optimierung der Nasen-Masken-Anpassung besteht oftmals von Leckagen durch einen insuffizienten Mundschluss, der wiederum durch Hypersalivation bei Dysphagie bedingt sein kann. Deswegen sollte bei zäher Verschleimung möglichst früh mit einem Mucolytikum und ausreichender Flüssigkeitszufuhr (evtl. Gastrostoma, parenterale Zufuhr) begonnen werden. Die Hypersalivation ist weiterhin zur Pneumonieprophylaxe indiziert (Borasio et al. 2002). Die Schluckstörungen verursachen im weiteren Erkrankungsverlauf eine rasante Gewichtsreduktion, weiterhin eine Dehydratation und erhöhen das Risiko einer Aspirationspneumonie. Deswegen sollte frühzeitig eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), möglichst bei einer Vitalkapazität von >50%, um somit die Komplikationsrate zu senken, veranlasst werden. (Borasio et al. 2002) Wenn die Palliativbehandlung nicht zu einer Verbesserung der Maskenanpassung führen sollte, besteht die Möglichkeit, dass individuell eine Maßmaske erstellt wird.

Sollte es trotzdem nicht zu einer Maskentolerierung des Patienten kommen, welches im Rahmen der Studie nicht auftrat, kann evtl. an eine invasive Beatmung gedacht werden. Diesbezüglich sollte der Patient über die bestehenden Konsequenzen (siehe 4.1.1) gut aufgeklärt werden. Auch sollte eine Aufklärung über das Ablehnen einer Beatmung mit seinen medizinischen und juristischen Folgen diskutiert werden (siehe 4.8).

#### **4.1.5 Ethische Dimension der Beatmung**

Ein ethischer Konflikt stellt sich für den betreuenden Arzt, wenn im Endstadium, von Seiten des Patienten, der Wunsch nach Beendigung der Beatmung geäußert wird. Liegt zum Zeitpunkt des geäußerten Willens, die Beatmung vorzeitig zu beenden, keine situativ bedingte oder behandelbare Depression vor, ist der Wunsch des Patienten, sterben zu wollen, ernst zu

nehmen. Das Beenden einer Beatmung ist nicht dem Tatbestand einer Euthanasie gleichzusetzen, sondern es handelt sich hierbei um den legalen Anspruch des Patienten auf Beendigung einer Therapie, in die der Patient zuvor eingewilligt hat. Die Rechtsprechung misst in diesem Fall dem Patientenwillen die höchste Bedeutung zu. (Schönhofer 1998)

Im Fall einer 57-jährigen ALS-Patientin wurde vom Notarzt eine Intubation gegen den Willen der Patientin eingeleitet, da sie im Endstadium bewusstlos geworden war. Zuvor habe sie mündlich und später unter Intubation per Schreibmaschine und Unterschrift mitgeteilt, ohne Beatmung sterben zu wollen. Da der Wille der Patientin vom Arzt abgelehnt wurde, schaltete der Ehemann das Beatmungsgerät ab, welches zum Versterben der Patientin führte. Der Ehemann wurde im Gerichtsverfahren (Anklage: Tötung auf Verlangen gemäß §216 StGB) freigesprochen, da die Beatmung gegen den Willen der Patientin eingeleitet worden war. Diese Handlung des Ehemannes wurde nicht als aktive Handlung sondern als passives "Sterben lassen" beurteilt. (Wagner, 2001)

Prof. Dr. Hartmut Kreß (Evangelisch-Theologische Fakultät, Abteilung Sozialethik, Bonn) hat zum Thema Selbstbestimmung des Patienten auf der 13. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Heimbeatmung und Respiratorentwöhnung 2005 den Standpunkt vertreten, das Ethisch das Recht auf Selbstbestimmung besonders hochrangig sei und es letztlich in die Menschenwürde gründe. Daher ist der Patientenwille (auch in einer vorsorglichen Patientenverfügung geäußertes Wille), der eine Therapieabgrenzung oder einen Therapieabbruch vorgibt zu respektieren und in aller Regel zu befolgen. Hingegen ist eine Beendigung der künstlichen Beatmung gegen den Patientenwillen nicht vertretbar. Nach einem texanischen Gesetz (USA) aus dem Jahre 1999 ermöglicht es dem „Ethik-Ausschuss“ eines texanischen Krankenhauses, bei entsprechenden Empfehlungen der behandelnden Ärzte, auch gegen den Willen des Bevollmächtigten vom Patienten lebenserhaltende Maßnahmen einzustellen (Kreß 2005).

Am 30. August 2004 verabschiedete die Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages den Zwischenbericht „Patientenverfügung“. Danach sollen schriftlich vom Patienten dargelegte Willensbekundungen nur dann gelten, wenn seine Erkrankung irreversibel ist und nach ärztlicher Erkenntnis trotz medizinischer Behandlung sicher zum Tode führt. Ferner soll immer das Vormundschaftsgericht entscheiden, ob eine ärztliche Behandlung aufgrund einer Patientenverfügung unterbleiben soll. (Richter-Kuhlmann 2004)

Die Fragen der Entbehrlichkeit einer Vertreterentscheidung bei Vorliegen einer Patientenverfügung, deren Wirksamkeitsvoraussetzung und deren Reichweite auch bei noch nicht sicherem tödlichen Verlauf der irreversiblen Grunderkrankung sowie die Notwendigkeit das Vormundschaftsgericht einzuschalten, sind zur Zeit Gegenstand heftiger Diskussionen. Hierzu hat die von der Bundesjustizministerin Zypries eingesetzte Arbeits-

gruppe „Patientenautonomie am Lebensende“ Vorschläge unterbreitet, denen die Enquete-Kommission des Bundestages zum Teil widersprochen hat. Nunmehr sollen aus der Mitte des Bundestages Entwürfe für die entsprechende gesetzliche Bestimmungen in das Gesetzgebungsverfahren eingebracht werden. Der ehemalige Vorsitzende des Bundesgerichtshofs Klaus Kutzer, der u.a. im Auftrag des Bundesjustizministeriums Vorschläge zur Begriffserklärung von passiver und aktiver Sterbehilfe erarbeitet hat, fordert den Paragraphen 216 (Tötung auf Verlangen ) zu ergänzen. Assistierter Suizid, passive Sterbehilfe und indirekte Sterbehilfe müssen seines Erachtens eindeutig erfasst und definiert werden. (Diering 2005)

#### **4.1.6. Wie sieht die Zukunft aus?**

##### **4.1.6.1 Problemlose Patienten**

Als eher unproblematische Patienten für eine nichtinvasive Beatmung können Patienten angesehen werden, die keine bulbären Symptome haben (siehe 4.3, 4.4). Die Wahrscheinlichkeit immer weniger von einer Beatmung zu profitieren, steigt mit Zunahme der bulbären Symptomatik. So zeigen die Patienten der Gruppe S, die zu Beginn der Beatmung keine oder wenig bulbäre Symptome aufwiesen, bereits nach 1 Woche eine durchschnittlich Beatmungszeit von 6 Stunden pro Tag, im Vergleich dazu zeigten Patienten der Gruppe B eine durchschnittlich Beatmungszeit von 4 Stunden pro Tag (Abbildung 26).

Langzeitbeatmete Patienten aus der Gruppe S, die mindestens 10 Monate beatmet wurden, wiesen bereits nach 1 Woche eine durchschnittlich Beatmungszeit von 8 Stunden auf. Zusätzlich zeigen diese Patienten v.a. im 1. Monat VC (%) und pCO<sub>2</sub>-Werte, die unter Beatmung wieder im Normalbereich lagen (Abbildung 25-30).

Betrachtet man die Patienten der Subgruppe B mit maximal bulbärer Symptomatik -Anarthrie, ausgeprägter Dysphagie mit PEG – Sonde - (N=3, 2.1.4), so lässt sich zeigen, dass auch diese Patienten (zwar weniger) von einer nichtinvasiven Beatmung profitieren können, wenn sie direkt zu Beginn von der Beatmung lange profitieren um den pCO<sub>2</sub>-Wert in den Normbereich zu „drücken“ (Abbildung 9). Bei dieser kleinen Fallzahl von 3 Patienten lässt sich zeigen, dass 2 Patienten nach durchschnittlich 4 Monaten Beatmung und nach einer Gesamterkrankungsdauer von durchschnittlich 34 Monaten verstorben sind (Abbildung 10). 1 Patient verstarb nach 1,2 und ein weiterer nach 6,9 Monaten Beatmung. Der dritte noch lebende ALS-Patient wurde bis zum Abschluss der Beatmung bereits 6 Monate beatmet. Betrachtet man die 3 Patienten isoliert, so zeigte der Patient, der bereits nach 1,2 Monaten verstarb, eine Beatmungszeit nach 1 Woche von nur **2 Stunden** und nach 1 Monat von nur 3 Stunden (Norris-U1 = 34%). Der Patient, der nach 6,9 Monaten Beatmung verstarb, wurde

bereits nach 1 Woche **8,5 Stunden**, nach 1 Monat 4 Stunden und nach 4 Monaten durchschnittlich 5 Stunden beatmet (Norris-U1 = 75%). Der dritte (lebende) Patient mit 6 Monaten Beatmung, zeigte nach 4 Monaten (U4) eine durchschnittlich tägliche Beatmungsdauer von **5,5 Stunden**. Zu den anderen Untersuchungszeitpunkten wurde die Beatmungszeit nicht erfasst (Norris-U1 = 25%). Beide Patienten mit mind. 6 monatiger Beatmung zeigten nach 1 Woche bereits pCO<sub>2</sub>-Werte von **44 und 40 mmHg**. Der dritte Patient, der nach 1,2 Monate verstarb, zeigte nur einen pCO<sub>2</sub> von **48 mmHg**. Auch zeigten beide ALS-Patienten mit mindestens 6 monatiger Beatmung eine deutliche Verbesserung der Schlaf-Lebensqualität. Beide zeigten nach 1 Woche Beatmung einen weit überdurchschnittlichen PSQI (90,5%) und BDI (Depression, 90,5 und 94%) -Test, wwa auf eine fast sehr gute Schlafqualität ohne Ausprägung einer Depression hinweist (siehe 2.3). Der Patient, der bereits nach 1,2 Monaten verstarb, zeigte nach 1 Woche einen PSQI von 38% und einen BDI-Test von 57%. Dieses entspricht einer ausgeprägten Schlafstörung mit einer mittelschweren Depression. Dieses zeigt weiter, dass auch ALS Patienten mit maximaler Dysphagie (mit PEG - Sonde) und Anarthrie, ebenfalls gut von einer Beatmung profitieren können, wenn sie bereits zu Beginn der Beatmung möglichst lange, am besten 8 Stunden pro Tag und wenn möglich v.a. in der Nacht, beatmet werden (siehe Abbildung 26).

Die längsten Überlebenszeiten nichtinvasiv beatmeter ALS-Patienten werden von Bach berichtet. Er beschreibt ein mittleres Überleben von 4 Jahren (1-26 Jahre) bei überwiegend 24 stündiger Abhängigkeit von der Maskenbeatmung. (Bach 1993 u Bach 1995)

#### **4.1.6.2 Problematische Patienten – wie behandelt man sie?**

Als eher problematische Patienten können Patienten mit ausgeprägter bulbärer Symptomatik betrachtet werden (siehe 4.5, 4.6). So kann in einigen Vergleichs-Studien beobachtet werden, dass diese Patienten meist eine nichtinvasive Beatmung abbrechen, aufgrund von Intoleranz oder Ineffektivität (Winterholler 2001). Winterholler beschreibt, dass beatmete ALS-Patienten mit hohem Alter und Störungen der bulbären Muskulatur sich als problematisch zeigten.

Hinzu kam, dass diese Patienten häufig eine latente Aspirationen zeigten und oftmals einen fehlenden Glottisschluß mit ineffektiven Hustenstoß und Mundlecks bei der Maskenbeatmung aufwiesen. Weitere Autoren beschrieben eine geringere Effektivität bei Patienten mit Bulbärparalyse. Insgesamt wird eine gute Aussicht auch für ALS-Patienten mit bulbärer Symptomatik beschrieben, wobei häufig nicht, so wie bei uns, nach dem bulbären Ausprägungsgrad zum Zeitpunkt der Beatmung unterschieden wird. Wie oben beschrieben, konnten wir in 3 Einzelfällen aufzeigen, dass sogar Patienten mit Anarthrie sowie ausge-

prägender Dysphagie mit PEG – Sonde (4.1.6.1) von einer Beatmung bis über 6 Monaten profitieren können. Falls eine invasive und nichtinvasive Beatmung entweder abgelehnt oder nicht toleriert wird, besteht für diese Patienten noch die medikamentöse und nichtmedikamentöse (Logopädie, Physiotherapie) Palliativbehandlung. Hierbei gibt es unterschiedliche Therapieoptionen. So besteht u.a. die Behandlungsmöglichkeit in 5 Stufen für eine akute Atemnot von: 1. Anwesenheit einer Person, 2. Oberkörperhochlagerung, 3. Sauerstoffgabe, 4. Morphin-Therapie und 5. Dormicum-Therapie. Weiterhin kann die Sialorrhoe und Dysphagie z.B. mit einem Scopoderm-TTS-Pflaster behandelt werden. Bei ausgeprägter Dysphagie sollte die Anlage einer PEG-Sonde diskutiert werden. (Knoblauch 2001, Borasio 2002)

#### **4.1.6.3 Frühe versus späte Beatmung**

Wann eine Beatmung eingeleitet werden soll ist nicht klar geregelt. Diesbezüglich gibt es unterschiedliche Empfehlungen die bereits in der Einleitung (1.3.2) besprochen wurden. In dieser Studie wurden nur ALS- Patienten beatmet, die mind. ein klinisches Symptomen einer nächtlichen Hypoventilation zeigten (Tabelle 3). Hierbei war nicht entscheidend, ob die Blutgas- und Lungenvitalkapazitätswerte im pathologischen Bereich lagen, da aus physiologischer Sicht eine Hyperventilation als "Gegenregulation" möglich ist, welches den normalen bis subnormalen  $pCO_2$ -Wert vortäuschen kann. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass v.a. die Patienten lange und gut von einer nichtinvasiven Beatmung profitiert haben, wenn sie zu Beginn der Beatmung überdurchschnittlich hohe Beatmungsstunden pro Tag aufweisen (Abbildung 26) und einen guten Körperstatus mit dadurch resultierender "guter" VC besitzen, welches wiederum eine gute Schlafqualität auszeichnet (Abbildung 27, 16, 22). 63% der Subgruppe B –Patienten, mit „deutlicher“ bulbärer Symptomatik und mind. 10 monatiger Beatmung, zeigten zu Beginn der Beatmung (U1) einen  $pCO_2$ -Wert von  $<45\text{mmHg}$ . 67% dieser Subgruppe B-Patienten zeigten eine VC (%) von  $>40\%$  (Abbildung 25). Als beeinflussenden Faktor, lange von einer Beatmung als Patienten mit schlechtem bulbären Ausgangs-Status zu profitieren, zeigte sich, dass überdurchschnittlich gute  $pCO_2$ ,  $pO_2$  und VC-Werte im Beatmungszeitraum des ersten Monats wichtig sind (Abbildung 28-30). Auch scheint eine hohe Beatmungszeit pro Tag mit ein entscheidender Faktor zu sein (Abbildung 26). Ausschlaggebend für ein vorzeitiges Versterben dieser Subgruppe B-Patienten, trotz einer "durchschnittlichen" Beatmungszeit von 10 Monaten (2.1.6) scheint als Hauptfaktor die vorzeitige Verschlechterung der VC (%), vermutlich aufgrund des reduzierten Körperstatus (Abbildung 22,24) und der daraus resultierenden Risiken einer Aspirationspneumonie, zu sein.



Von den Patienten die im Zeitraum von 2 Monaten (N=12) unter Beatmung verstorben sind (Tabelle 3), zeigten 89% eine  $VC \leq 40\%$  (Tabelle 3) und 58% einen  $pCO_2$  von  $>50\text{mmHg}$ . Von allen anderen zeigten 41% eine  $VC \leq 40\%$  und 31% einen  $pCO_2$  von  $>50\text{mmHg}$ . Von den 12 Patienten waren 4 aus der Gruppe S und 5 aus der Gruppe B und 3 ließen sich nicht nach den Gruppen S und B aufteilen (Tabelle 3). Dieses zeigt zusätzlich, dass ein zu schlechter  $pCO_2$  und VC-Ausgangs-Wert ein Risikofaktor für ein frühzeitiges Versterben unter Beatmung ist. Ausschlaggebend sollte sein, dass auch trotz erhöhter BGA- und VC-Ausgangswerte bei 31% bzw 41% noch eine verlängerte Beatmungszeit ( $>2$  Monate) bestand. Auch zeigten die Langzeitbeatmungspatienten der Gruppe S von allen Gruppen die schlechtesten  $pCO_2$ -Ausgangswerte (Abbildung 28), welches somit zusätzlich zeigt, dass auch Patienten mit schlechtem  $pCO_2$ -Ausgangswert eine Langzeitbeatmung von 10 Monaten besitzen können.

## 5. Zusammenfassung

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich um eine neuromuskuläre Erkrankung. Neuromuskuläre Erkrankungen führen aufgrund der Schwäche der Einatemmuskulatur zu einer verminderten Atembreite, einer restriktiven Ventilationsstörung mit niedriger Vital- und totaler Lungenkapazität. Bei noch kompensierter Atempumpenstörung wird durch eine Steigerung der Atmung der  $pCO_2$  im Normbereich gehalten, eine Hyperkapnie ( $pCO_2$ - Erhöhung) tritt erst bei dekompenzierter Störung auf. Im weiteren Verlauf der ALS- Erkrankung reicht die Kraft für die Belüftung der Lunge nicht mehr aus, und es kommt zur Minderbelüftung (Hypoventilation). Klinische Symptome einer Hypoventilation sind u.a. Zunahme von Atemnot, erhöhte Atemfrequenz mit niedrigen Atemzugvolumina, Schlafstörungen, morgendlicher Kopfschmerz, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, usw. Die intermittierende Beatmung über Maske führt zur Entlastung und Erholung der Atempumpe. Hierdurch kommt es zu einer Zunahme der Muskelkraft während der Spontanatmungsphasen. In dieser Studie sollte gezeigt werden, in wie weit ALS Patienten von einer nichtinvasiven Beatmung profitieren. Es wurden insgesamt 61 Patienten in diese Beatmungsstudie eingeschlossen. Das Datenprofil umfasste 6 Untersuchungen (U1 bis U6). U1 fand vor der Beatmung und U2 1 Woche nach der Beatmung statt. Die Untersuchungen U2 bis U6 fanden jeweils im Abstand von 3 Monaten statt. Darüber hinaus wurden zwei Hauptgruppen (Gruppe S und Gruppe B) mit N=53 Patienten gebildet. Patienten der Gruppe S (N= 30) wiesen spinale bis wenig bulbäre Symptome und Patienten der Gruppe B (N=23) ausgeprägte bis maximale bulbäre Symptome auf. Aus den Gruppen S und B musste zu den Untersuchungszeitpunkten U1 bis U6 kein Patient aus der Gruppe S in

die Gruppe B verlegt werden. Somit blieben alle Patienten 10 Monate lang in derselben Gruppe. 12 der 53 Patienten (Subgruppe S) wiesen zu Beginn der Beatmung keine bulbären und 3 der 53 Patienten (Subgruppe B) wiesen zu Beginn der Beatmung maximale bulbäre Symptome auf. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden 12 Tests von Schlafqualität, Tagesmüdigkeit, körperliche und geistige Erschöpfung und Depression abgefragt. Weiterhin wurden der körperliche Status (Norris-Kriterien), die Blutgaswerte von Kohlendioxid und Sauerstoff (CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>), die Vitalkapazitätswerte (in %) sowie die Beatmungsdauer (in Stunden) erfasst.

In dieser prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die untersuchten ALS-Patienten durchschnittliche Beatmungszeiten von 10 Monaten aufweisen konnten, in denen die Symptomatik trotz fortschreitender Erkrankung beherrscht wird. Patienten der Gruppe S mit fehlender bis leicht ausgeprägter Bulbär-Symptomatik und v.a. Patienten der Subgruppe S ohne Bulbär-Symptomatik (jeweils zu Beginn der Beatmung) weisen noch bessere Effekte auf. Entgegen der vorherrschenden Meinung profitieren auch bulbärer Patienten von dieser symptomatischen Therapie; allerdings gibt es technische Probleme in Subgruppen, die ebenfalls Anlass für weitere Studien sein sollten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es nicht sinnvoll ist, allein pathologische Blutgasanalyse (BGA) -Werte als Indikator für die Beatmung werten zu lassen. Eine hohe Beatmungsdauer pro Tag scheint ein positiver Faktor für eine lange und profitable Beatmung zu sein; auch hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Wir konnten reproduzieren, dass eine niedrige Vitalkapazität ein schlechter prognostischer Faktor ist.

Insgesamt haben wir zeigen können, dass die nichtinvasive Heimbeatmung über durchschnittlich 10 Monate eine gute symptomatische Therapie bei ALS-Patienten darstellt; Forschungsbedarf besteht bei der Identifizierung von Subgruppen, die bessere Effekte aufweisen, bei der individuellen Behandlung von bulbären Patienten, die nicht ausreichend profitieren, bei der optimalen Beatmungsdauer und, obwohl dies nicht Gegenstand dieser Arbeit war, bei der Definition des optimalen Zeitpunkts des Beatmungsbeginns.

## 6. Literaturverzeichnis

Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, Stelmach K, Mitsumoto H: Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med* 127: 450-453 (1997)

Among C: Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 62: 1027-1029 (2004)

Bach JR: Amyotrophic lateral sclerosis: Communication status and survival within ventilation support. *Am J Phys Med Rehabil* 72: 343-349 (1993)

Bach JR: Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Arch Phys Med Rehabil* 76: 828-832 (1995)

Bach JR: Update and perspectives on noninvasive respiratory muscle aids. *Chest* 105: 1230-1240 (1994)

Bach JR: A Comparison of long-term ventilatory support alternatives from the perspective of the patient and care giver. *Chest* 104: 1702-1706 (1993)

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571 (1961)

Bockelbrink, A: Therapie der progredienten Ateminsuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen: Häusliche Langzeitbeatmung: Beeindruckender Erfolg und gute Resonanz. *Therapiewoche* 41: 1792-1797 (1991)

Borasio GD, Hecht, Ludolph AC, Meyer, Winkler: Bearbeitet durch die Kommission Leitlinien der DGN von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, <http://www.dgn.org> (April 2002)

Borasio GD, Kaub-Wittemer D, Neudert C, Querner V, Wasner M: Die amyotrophe Lateralsklerose: Ein Paradigma für nichtonkologische Palliativforschung. *Palliativmed* 3: 105-112 (2002)

Borasio GD, Voltz R: Aufklärung und Palliativmedizin in der Neurologie am Beispiel der amyotrophen Lateralsklerose. Internist 41: 627-632 (2000)

Borasio GD, Voltz R: Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol (Suppl 4) 244: 11-17 (1997)

Borasio GD, Voltz R: Symptomatische Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose - Teil 2. Eine Information für Patienten und Angehörige im Auftrag von: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke Letter Nr. 10 Arcis Verlag München (1998)

Brooks BR: El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the Woeld Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci 124 Suppl 96-107 (1994)

Brooks BR: Amyotrophic lateral sclerosis clinimetric scales: guidelines for administration and scoring. In Herndorn RM: Handbook of Clinical Neurological Scales. Demos Vermande New York: 27-79 (1997)

Buhr-Schinner H, Laier-Groeneveld G, Criée CP: Die amyotrophe Lateralsklerose unter intermittierender Selbstbeatmungstherapie: Indikationsstellung und Verlauf. Med Klinik (Suppl 1) 90: 49-51 (1995)

Butz M, Wollinsky KH, Wiedemuth-Catrinescu U, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens HH, Ludolph AC, Schreiber H: Longitudinal Effects of Noninvasive Positive Pressure Ventilation In Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Am J Phys Med Rehabil 82: 597-604 (2003)

Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 28: 193-213 (1988)

Bye PTP, Ellis ER, Issa FG, Donnelly P M, Sullivan CE: Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. Thorax 45: 241-247 (1990)

Cazzolli PA, Oppenheimer EA: Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: Nasal compared to tracheostomy intermittent positive pressure ventilation. J Neurol Sci 139: 123-128 (1996)

Chance PF, Rabin BA, Ryan SG, Ding Y, Scavina M, Crain B, Griffin JW, Cornblath DR: Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. Am J Hum Genet 62: 633-640 (1998)

Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G: Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. Brain 128: 472-476 (2005)

Charcot JM, Joffrey A : Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésion de la substance grise et de faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. Arch Physiol Neurol Path 2: 744 (1869)

Chaudhuri KR, Crump S, al-Sarraj S, Anderson V, Cavanagh J, Leigh PN  
The validation of El Escorial criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral Sclerosis: a clinicopathological study. J Neurol Sci 129: 11-12 (1995)

Consensus Conference: Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease: COPD, and Nocturnal Hypoventilation-Aconsensus Conference Report. Chest 116: 521-534 (1999)

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

Dengler R, Ludolph A, Zierz S: Amyotrophe Lateralsklerose. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme Verlag Stuttgart: 1-44 (2000)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Richtlinien zur Indikation und Durchführung der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB). Pneumologie (Suppl 1) 48: 331-33 (1994)

Diering F: Ex-Richter kritisiert Lücken beim Paragraphen 216. Die Welt 30.09.(2005)

Dore S, Kar S, Quirion R: Rediscovering an old friend, IGF-I: potential use in the treatment of neurodegenerative diseases. TINS 20: 326-331 (1997)

Gay PC, Edmonds LC: Severe hypercapnia after low-flow oxygen therapy in patients with neuromuscular disease and diaphragmatic dysfunction. Mayo Clin Proc 70: 327-330 (1995)

Gay P, Patel AM, Viggiano RW, Hubmayr RD: Nocturnal nasal ventilation for treatment of patients with hypercapnic respiratory failure. Mayo Clin Proc 66: 695-703 (1991)

Hand CK, Khoris J, Salachas F, Gros-Louis F, Lopes AA, Mayeux-Portas V, Brewer CG, Brown RH Jr, Meininger V, Camu W, Rouleau GA: A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. Am J Hum Genet 70: 251-256 (2002)

Hentati A, Ouahchi K, Pericak-Vance MA, Nijhawan D, Ahmad A, Yang Y, Rimmler J, Hung W, Schlotter B, Ahmed A, Ben Hamida M, Hentati F, Siddique T: Linkage of a commoner form of recessive amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 15q15-q22 markers. Neurogenetics 2: 55-60 (1998)

Hadano S, Hand CK, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon RS, Miyamoto N, Showguchi-Miyata J, Okada Y, Singaraja R, Figlewicz DA, Kwiatkowski T, Hosler BA, Sagie T, Skaug J, Nasir J, Brown RH Jr, Scherer SW, Rouleau GA, Hayden MR, Ikeda JE: A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. Nat Gen 29: 66-173 (2001)

Hayem: Note sur un cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la moelle. Arch Physiol 2: 263, 391 (1869)

Heckmatt JZ, Loh, Dubowitz V: Night times nasal ventilation in neuromuscular disease. Lancet 335: 578-582 (1990)

Hill NS: Noninvasive ventilation. Does it work, for whom and how. Am rev Respir Dis 147: 1050-1055 (1993)

Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement W: Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10: 431-436 (1973)

Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A, Daube JR, Nance M, Fan C, Kaplan J, Hung WY, McKenna-Yasek D, Haines JL, Pericak-Vance MA, Horvitz HR, Brown RH Jr: Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA* 284: 1664-16649 (2000)

Howard RS, Wiles CM, Loh L: Respiratory complications and their management in motor neuron disease. *Brain* 112: 1155-1170 (1989)

Karg O, Laier-Groeneveld G: Management of Neuromuscular Diseases: Nichtinvasive Heimbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen. Eine Information für Patienten und Angehörige im Auftrag von: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke Letter Nr. 19 Arcis Verlag GmbH München (2000)

Kellogg RH: Central chemical regulation of respiration. In: Fenn WO, Rahn H: *Handbook of physiology: respiratory*, 1: 507-534 (1964)

Kinnear WJM: Assisted ventilation at home. A practical guide. Oxford University Press, Oxford (1994)

Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T: BiPAP improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 164: 82-88 (1999)

Knoblauch A, Gugger M, Keller R, Eychmüller S, Baumberger M, Fiting JW: Atemprobleme bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose: therapeutische Optionen. *Schweiz Med Forum* 39: 972-978 (2001)

Kreß H: Abstract des Statements zum Thema „Ethische Aspekte in der Beatmungsmedizin“ auf der 13. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Heimbeatmung und Respiratorentwöhnung in Celle. [www.uni-bonn.de](http://www.uni-bonn.de), Juni 2-4 (2005)

Kuehnlein P, Kassubek J, Ludolph AC, Müller U, Sperfeld AD: Mutation im ALS2-Gen als Ursache einer Juvenilen Amyotrophen Lateralsklerose mit Betonung des 1. Motoneurons und Pseudobulbärparalyse. *Akt Neurol S 4*: 608 (2005)

Kurland, LT, Choi NW, Sayre GP: Implications of occurrence and geographic patterns in the classification of Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Kurland LT, Kurtzke JF, Goldberg ID: *Epidemiology of Neurologic and Sense Organ Disorders*. Harvard University Press, Cambridge, MA: 108-127, 350-354 (1973)

Kurt A, Kuehnlein P, Henkel K, Sperfeld AD, Ludolph AC: Effektivität der nichtinvasiven intermittierenden Maskenheimbeatmung (NIPPV) bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. *Akt Neurol S 4*: 816 (2005)

Laier-Groeneveld G: Arbeitsgruppe Heim- und Langzeitbeatmung: Richtlinien zur Indikation und Durchführung der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB). *Intensivmed 31*: 137-139 (1994)

Ludolph, AC: Treatment of amyotrophic lateral sclerosis - what is the next step. *J Neurol (Suppl. 6) 247*: 13-18 (2000)

Mc Donald ER, Hill A, Wiedenfeld SA: Evaluation of the psychological status of ventilatory-supported patients with ALS/MND. *Palliative Medicine 10*: 35-41 (1996)

Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF: Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). *Neurology 52*: 1311-1323 (1999)

Moss AH, Casey P, Stocking CB, Roos RP, Brooks BR, Siegler M: Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology 43*: 438-443 (1993)

Moss AH, Oppenheimer EA, Casey P, Cazzolli PA, Roos RP, Stocking CB: Patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term mechanical ventilation. *Advance care planning and outcomes. Chest 110*: 249-55 (1996)



- Neusch C: Störungen glialer Kanal/Transporterproteine bei der SOD1-vermittelten Amyotrophen Lateralsklerose. *Akt Neurol S 4*: 32 (2005)
- Oppenheimer EA: Decision-making in the respiratory care of amyotrophic lateral sclerosis: should home ventilation be used. *Palliative Medicine (Suppl 2) 7*: 49-64 (1993)
- Orrell RW, King AW, Hilton DA, Campbell MJ, Lane RJ, de Belleruche JS: Familial amyotrophic lateral sclerosis with a point mutation of SOD-1 : intrafamilial heterogeneity of disease duration associated with neurofibrillary tangles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 59*: 226-270 (1995)
- Ott H, Oswald I, Fichte, K, Sastre-Y-Hernandez M: Visuelle Analogskalen zur Erfassung von Schlafqualität. In: *Internationale Skalen für Psychiatrie*, 3. Auflage Beltz Testgesellschaft mbH, Weinheim (1986)
- Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML: Respiratory assistance with a non-invasive ventilation (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a control trial. *J Neurol Sci (Suppl 1) 129* :19-26 (1995)
- Piper AJ, Sullivan CE: Effects of long-term nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J 9*: 1515-1522 (1996)
- Ralph S: Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. *Nature Medicine 11*: 429-433 (2005)
- Richter-Kuhlmann E: Patientenverfügungen: Enge Grenzen. *Deutsches Ärzteblatt 37*: 2417 (2004)
- Robert D, Willig TN, Paulus J: Long term nasal ventilation in neuromuscular disorders: report of a consensus conference. *Eur Respir J 6*: 599-606 (1993)
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature 362*: 59-62 (1993)

Roussos C, Macklem PT: The respiratory muscles. *N Engl. J Med* 307: 786-797 (1992)

Rowland LP: Amyotrophic lateral sclerosis: theories and therapies. *Arch Neurol* 51: 17-23 (1994)

Ruddy DM, Parton MJ, Al-Chalabi A, Lewis CM, Vance C, Smith BN, Leigh PN, Powell JF, Siddique T, Meyjes EP, Baas F, de Jong V, Shaw CE: Two families with familial amyotrophic lateral sclerosis are linked to a novel locus on chromosome 16q. *Am J Hum Genet* 73: 390-396 (2003)

Sapp PC, Hosler BA, McKenna-Yasek D, Chin W, Gann A, Genise H, Gorenstein J, Huang M, Sailer W, Scheffler M, Valesky M, Haines JL, Pericak-Vance M, Siddique T, Horvitz HR, Brown RH Jr: Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 73: 397-403 (2003)

Schlamp V, Karg O, Abel A, Schlotter B, Wasner M, Borasio GD: Nichtinvasive intermittierende Selbstbeatmung (ISB) als Palliativmaßnahme bei amyotropher Lateralsklerose. *Nervenarzt* 69: 1074-1082 (1998)

Schmitt-John T, Drepper C, Mussmann A, Hahn P, Kuhlmann M, Thiel C, Hafner M, Lengeling A, Heimann P, John JM, Meisler MH, Jockbusch H: Mutation of Vps54 causes motor neuron disease and defective spermiogenesis in the wobbler mouse. *Nat Genet* 37: 1213-1215 (2005)

Schönhofer B, Köhler D: Ventilatorische Insuffizienz und hyperkapnische Kompensation infolge chronisch belasteter "Atempumpe". *Dtsch Med Wochenschr* 119: 1209-1214 (1997)

Schönhofer B, Köhler D: Therapeutische Strategien der ventilatorischen Insuffizienz bei amyotropher Lateralsklerose (ALS). Möglichkeiten und Grenzen. *Nervenarzt* 69: 312-319 (1998)

Sherman MS, Paz HL: Review of respiratory care of the patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respiration* 61: 61-67 (1994)

Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA, Haines JL, Rouleau G, Jeffers AJ, Sapp P, Hung WY, Bebout J, McKenna-Yasek D: Linkage of gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med* 324: 1381-1384 (1991)

Siddique, T, Pericak-Vance MA, Brooks BR, Roos RP, Hung WY, Antel JP, Munsat TL, Philips K, Warner K, Speer M: Linkage analysis in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 39: 919-925 (1989)

Tysnes, O.-B., S.E. Vollset, J.P. Larsen, J.A. Aarli: Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 13: 226-235 (1994)

Wagner A: Des Patienten Wille geschehe. *Heilberufe* 4:16 (2001)

Wessely S, Powell R: Fatigue syndromes: a comparison of chronic "postviral" fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 940-948 (1989)

Winterholler M, Erbguth FJ, Hech MJ, Heuß D, Neundörfer B: Überleben mit Heimbeatmung. *Nervenarzt* 72: 293-301 (2001)

Veldinl JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JHJ, van den Berg LH: Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 64: 241-245 (2005)

Winterholler M, Claus D, Bockelbrink A, Borasio GD, Pongratz D, Schrank B, Toyka KV, Neundorfer B: Empfehlungen der bayerischen Muskelzentren in der DGM zur Heimbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen Erwachsener. *Nervenarzt* 68: 351-357 (1997)

World Federation of Neurology: A Consensus Conference held at Airlie House, Warrenton, Virginia. <http://www.wfnals.org>, April 2-4 (1998)

von Zerssen D, Koeller DM, Rey ER: A scale for the objective evaluation of the state of subjective well-being as a method for longitudinal studies. *Arzneimittel-Forsch* 20: 915-918 (1970)

## **7. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. A.C. Ludolph bedanken, der es mir ermöglicht hat, einen tiefen Einblick in die ALS-Erkrankung zu gewinnen.

Ein besonderer Dank gilt für die hervorragende Betreuung, für ihr Engagement und Hilfsbereitschaft Frau Dr. Winter und Herrn Dr. Henkel.

Bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mich im Laufe meines Lebens tatkräftig unterstützt hat:

Bei meiner Frau Stefanie und Tochter Hannah, die mir Kraft und Motivation gegeben haben, diese Arbeit zu komplettieren.

Bei meiner Mutter, die immer an mich geglaubt hat und mein Studium mitfinanziert hat.

Bedanken möchte ich mich bei meinem Bruder Frank, bei meiner Schwester Iris und ihrem Ehemann Christian für die allgemeine Unterstützung bei meinem Wirken während der Zeit in der Neurologie der Uni Ulm.

## 8. Lebenslauf

### *Dirk Westebbe*

- Geburtsdatum: 19.02.1973
- Geburtsort: Hemer (NRW)
- Familienstand: verheiratet seit 16.10.2004
- Ehepartner: Stefanie Westebbe, geb. Werber  
Logopädin
- Kinder: 1 Tochter, geb. am 04.03.2005
  
- Eltern: - Vater: selbständiger Klempner-Gas- und  
Wasserinstallateur-Meister  
Verstorben an ALS  
- Mutter: Industriekauffrau und  
Hauswirtschaftsmeisterin
- Geschwister: - Schwester: Industriekauffrau  
- Bruder: Sozialversicherungsfachangestellter

### *Schul Ausbildung:*

- Grundschule: 1980 - 1984
- Realschule: 1984 - 1986
- Gesamtschule mit Abschluss Abitur: 1986 - 1993
- anschl. Zivildienst 1993 - 1994

### *Hochschulausbildung:*

- Studium der Humanmedizin  
an der Ruhr-Universität Bochum: WS 94/95 bis WS 96/97  
WS 98/99 bis WS 01/02
- Studium der Humanmedizin  
an der Gesamthochschule Essen: SS 97 bis SS 98
  
- Physikum, 1996
- 1. Staatsexamen, 1998
- 2. Staatsexamen, 2000
- 3. Staatsexamen, 2001

### *Assistenzarztausbildung:*

- Arzt im Praktikum  
in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm 01.01.2002 - 31.01.2003
- Arzt im Praktikum  
im Zentrum für Psychiatrie Bad Schussenried 01.02.2003 - 30.06.2003
- Assistenzarzt  
im Zentrum für Psychiatrie Bad Schussenried 01.07.2003 - 31.03.2004
- Assistenzarzt  
im Zentrum für Psychiatrie Bad Schussenried 01.04.2004 – 31.03.2005
- Assistenzarzt  
in der Neurologischen Klinik des Ostalbklinikums Aalen seit 01.04.2005
- Assistenzarzt  
im Klinikum Heidenheim, Psychiatrie