

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der Versorgungsrealität von gegenwärtigen Behandlungsoptionen
in den drei Dimensionen Beatmungsversorgung, Ernährungsversorgung
und Hilfsmittelversorgung bei der Amyotrophen Lateralsklerose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dagmar Käthe Kettemann
aus Rodewisch

Datum der Promotion: 14.09.2018

Abstract	1
Abstract in Englisch	2
1. Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
1.1. Einführung	3
1.2. Zielstellung	4
2. Methodik	5
2.1. Studiendesign	5
2.2. Teilnehmer und Analyse Kriterien	6
2.3. Datenauswertung und statistische Methoden	7
2.4. Ethische Bewertung	8
3. Ergebnisse	8
3.1. Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS)	8
3.1.1. Erkrankungsschwere und Beatmungsdauer vor Beendigung von Beatmungstherapie	8
3.1.2. Häufigkeitsverteilung von invasiver und nicht-invasiver Beatmung	8
3.1.3. Differenzierung von palliativen Behandlungspfaden	9
3.1.4. Pharmakologische Unterschiede der palliativen Behandlungspfade	9
3.1.5. Klinische Prädiktoren für die Beendigung der invasiven und nicht-invasiven Beatmung	9
3.1.6. Dauer des Sterbeprozesses nach Beendigung von Beatmungstherapie	10
3.2. Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS)	12
3.2.1. Antibiotikagabe	12
3.2.2. Energiezufuhr und Refeeding	12
3.2.3. PEG-Nutzung	12
3.2.4. PEG-assoziierte Mortalität und unerwünschte Ereignisse	12
3.2.5. Überleben mit PEG-Versorgung	13
3.3. Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS)	13
3.3.1. Versorgungsrate	13
3.3.2. Ablehnungsrate durch Patienten	14
3.3.3. Ablehnungsrate durch Kostenträger	14

3.3.4. Versorgungslatenzen	14
4. Diskussion	14
4.1. Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS)	14
4.2. Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS)	16
4.3. Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS)	16
5. Literaturverzeichnis	17
Anhang	21
Eidesstattliche Erklärung	21
Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikation	24
Lebenslauf	54
komplette Publikationsliste	55
Danksagung	56

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für alle Geschlechter.

Abstract

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine schwerwiegende neurodegenerative Erkrankung, die bei Erhalt intellektueller Funktionen durch fortschreitenden Verlust der Willkürmotorik einschließlich der Atemmuskulatur zum Tod innerhalb von 3-5 Jahren führt. Da eine Heilung gegenwärtig nicht möglich ist, konzentrieren sich die Therapiemöglichkeiten auf die Behandlungsziele Symptomkontrolle, Teilhabe und Überleben. Hierfür kommen Medikamente, Heil- und Hilfsmittel sowie eine Ernährungs- und Beatmungsversorgung zum Einsatz. Die Dissertation fokussiert sich auf die 3 Studien, die offene Forschungsfragen der Hilfsmittel-, Ernährungs- und Beatmungsversorgung adressieren.

Ziel der Beatmungsversorgung sind Symptomkontrolle und Lebenszeitverlängerung. 28 % der ALS-Patienten erhalten eine nicht-invasive (18 %) oder invasive (10 %) Beatmungstherapie. Zunehmend werden Ärzte mit dem Wunsch des Patienten zum Therapieabbruch der Beatmungstherapie konfrontiert. Studie 1 (Kettemann et al.) untersucht erstmalig die klinischen Merkmale derjenigen Patienten, die eine Beendigung der Beatmungstherapie (BBT) realisieren. Dabei wurden 49 ALS-Patienten (nichtinvasiv, n=13; invasiv n=36) und zwei unterschiedliche Behandlungspfade (intensivierte Symptomkontrolle, ISK; tiefe Sedierung, TS) der Palliativversorgung untersucht. Die BBT war mit dem Entstehen einer Ophthalmoplegie (41%) und dem damit verbundenen Verlust der Kommunikationsfähigkeit sowie mit einem hohen motorischen Funktionsverlust assoziiert. Der Sterbeprozess mit ISK war protrahiert (32 Stunden), während die verbleibende Lebensspanne in TS (0,3 h) signifikant verkürzt war.

Ernährungsversorgung dient der Kompensation einer ALS-assoziierten Dysphagie und der Abwendung einer Malnutrition. Studie 2 (Dorst et al.) untersucht die Versorgung mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) bei 89 Patienten aus 9 ALS-Zentren über 3 Jahre. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die frühzeitige, vor Gewichtsverlust von mehr als 5 kg, angelegte PEG unter einmaliger („single shot“) Antibiotikatherapie eine sichere Methode darstellt, die mit einer hochkalorischen Nahrungszufuhr mit einer Verbesserung des Überlebens verbunden ist.

Die Hilfsmittelversorgung ist ein wesentliches Element der ALS-Behandlung, die auf eine verbesserte Symptomkontrolle und Teilhabe abzielt. Studie 3 (Funke et al.) untersucht über 3 Jahre die Versorgungsrealität von 1479 ALS-Patienten aus 4 deutschen ALS-Zentren, die mit 3.313 Hilfsmitteln aus den Bereichen Orthesen, unterstützte Kom-

munikation, therapeutische Bewegungsgeräte und Elektrorollstühle versorgt wurden. Nur 64 % der ärztlich indizierten Hilfsmittel erreichten die Patienten, bedingt durch Ablehnungen von Patienten (9,8%) und Kostenträgern. Die Versorgungslatenzen und die Leistungsunterschiede innerhalb der Krankenkassen waren erheblich.

Alle 3 Studien bilden die Versorgungsrealität aus Teilbereichen der gegenwärtigen Behandlungsoption bei der ALS ab. In der Studie 1 wurden zwei unterschiedliche Behandlungspfade der Palliativversorgung definiert und charakterisiert. Studie 2 und 3 generieren konkrete Handlungsempfehlungen in der klinischen Versorgung von ALS-Patienten. Die Ergebnisse der 3 Studien werden dazu beitragen, Behandlungsstandards und Leitlinien der ALS-Versorgung weiterzuentwickeln.

Abstract in English

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a severe neurodegenerative disease characterized by progressive loss of motor function including respiratory muscles, leading to death within 3 to 5 years, while cognitive functions mostly remain unimpaired. Since cure is currently not achievable, therapy is focussed on treatment of symptoms, participation and survival. Means to accomplish these goals comprise medication, physiotherapy/logopedics/occupational therapy, artificial ventilation, nutrition, and assisting devices. This thesis is focussed on three studies addressing scientific issues regarding assisting devices, nutrition, and artificial ventilation.

Treatment goals of ventilation encompass control of symptoms and survival. Twenty-eight percent of ALS patients either receive non-invasive (18%) or invasive (10%) ventilation. Physicians are increasingly confronted with patient's requests for termination of ventilation. For the first time, study 1 (Kettemann et al.) examined the clinical characteristics of patients putting such a termination into effect. In 49 patients (13 on non-invasive, 36 on invasive ventilation) two different approaches of palliative care were analyzed: intensified control of symptoms (ICS) and deep sedation (DS). The request for termination was associated with both, evolving ophthalmoplegia (41%) depriving patients of their capability to communicate, and severe loss of motor function. The process of dying was rather protracted with ICS (32 hrs), while DS significantly shortened this period (0.3 hrs).

Artificial nutrition compensates for ALS-associated dysphagia and prevents malnutrition. Study 2 (Dorst et al.) examined the course (3yrs) in 89 patients (9 centers) who re-

ceived a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). It was demonstrated that early (i.e., weight loss ≤ 5 kg) PEG application with a single shot of antibiotics and subsequent slow but high-caloric feed charge is safe and improves survival.

Supply of ALS patients with assisting devices is a crucial element of treatment and is mainly focussed on symptom control and participation. Study 3 (Funke et al.) examined real-life technical support in 1479 patients from 4 German centers who were prescribed a total of 3.313 devices comprising 4 areas: orthoses, assisted communication, motion devices, and electric wheelchairs. Only 64% of prescribed aids eventually reached the patients, due to refusal by patients in almost 10%, while refusal by health insurance funds was responsible in the majority of cases. Furthermore, latencies before provision of aids and the scope of service significantly differed among health care providers.

The studies demonstrate the reality of health care in subdomains of current treatment options for ALS. Thus, these studies may contribute to future standards of care and guidelines.

1. Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1. Einleitung

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine unheilbare, chronisch progrediente, neurodegenerative Erkrankung, die bei Erhalt der intellektuellen Funktionen durch Verlust der Willkürmotorik, einschließlich der Schluck- und Atemmuskulatur, zu erheblichen körperlichen Behinderungen und psychosozialen Belastungen führt. Durch die körperlichen Einschränkungen kommt es bei progredienter Symptomschwere zum Mobilitäts- und Kommunikationsverlust mit zunehmenden, auch psychosozialen Abhängigkeiten von Geräten und Personen. Die Schluck- und Atemstörungen führen ohne lebensverlängernde Maßnahmen, im Mittel nach 3 Jahren, zum Tode (1,2,3).

Bei fehlender kurativer Zielstellung sind die symptomatische und palliative Behandlung von zentraler Relevanz. Krankheitsbedingt entstehen vielfältige dynamische und individuelle Bedarfe. Dies betrifft die Teilhabe, die Symptomkontrolle und -linderung als auch die Lebensverlängerung durch Kompensation lebenszeitbegrenzender Faktoren. Darüber hinaus entstehen Bedarfe zur Nichtausweitung einer möglichen Maximaltherapie oder zur Therapiezieländerung und zum Therapieabbruch. In der Pharmakotherapie ste-

hen zur Verzögerung des Krankheitsverlaufes Riluzol (Zulassung 01.07.1996) und Edaravone (Zulassung 05.05.2017 in den USA) zur Verfügung(1,4,7).

Die nichtpharmakologischen Maßnahmen lassen sich den Bereichen Beatmungsversorgung (Studie 1, Kettmann et al.), Ernährungsversorgung (Studie 2 Dorst et al.) und Hilfs- und Heilmittelversorgung(Studie 3 Funke et al.) zuordnen.Die Heilmittelversorgung (Physio- und Ergotherapie, Logopädie) sollte aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der symptomatischen Behandlung vollständigshalber Erwähnung finden(5,6).Notwendig für die Versorgung von ALS-Patienten ist ein interdisziplinärer und multiprofessioneller Ansatz, der Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin folgt(5,7).Alle drei Studien bilden die Versorgungsrealität(VR) der gegenwärtigen Behandlung in den oben beschriebenen Bereichen bei der ALS ab.Die Indikation der Medikamentenbehandlung und die Heilmittelversorgung (5,6) sind in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) beschrieben.Klare Indikationskriterien für Hilfsmittel (HM), Ernährungsversorgung (Produkte, Dosierung) und Beatmungsversorgung (BV) wurden bisher nicht definiert. Auchdie Kriterien einer Therapiezieländerung, eines Therapieabbruchs undder Palliativbehandlung sind bisher nicht leitliniengerecht aufgearbeitet.

1.2. Zielstellung

Die Hauptziele der ALS-Behandlung sind - aufgrund des fehlenden kurativen Ansatzes - Teilhabe, Symptomkontrolle und Überleben. Leitlinien, definierte Kriterien, Zeitpunkte der optimalen Versorgung und Vorgehensweisen hierzu fehlen, sind allgemein formuliert oder unzureichend. Die in den ausgewählten Publikationen beschriebenen Studien zur Beatmungsversorgung, Ernährungsversorgungund Hilfsmittelversorgungszielen alle darauf ab, Teilaspekte derdrei Hauptziele der ALS-Behandlung näher zu beschreiben und durch systematische Analyse der derzeitigen Versorgungsrealität die zukünftige Behandlung der ALS zu optimieren.

Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS):Die invasive (IBT) und die nichtinvasive Beatmungstherapie(NIBT) sind etablierte Behandlungsoptionen bei der ALS (7,8,9).In dieser Studie wird erstmalig die palliative Behandlungsoption bei der Beendigung der Beatmungstherapie (BBT), sowohl der IBT als auch der NIBT, mittels zwei verschiedener Palliativpfade und unterschiedlicher begleitender Pharmakotherapie beschrieben mit dem Ziel,Kriterien zu definieren und palliative Versorgungsstandards zu etablieren.

Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS):Die künstliche Ernährung über eine Ernährungssonde (PEG, percutane endoskopische Gastrostomie) gehört zu den Therapieoptionen bei der ALS. Ein einheitliches Vorgehen bei der Indikationsstellung und Durchführung gibt es bisher nicht. In dieser Studie wird erstmalig in Deutschland mit Daten aus einem ALS-Zentrum der Schweiz die Versorgungsrealität einer Ernährungstherapie mittels PEG bei der ALS analysiert mit dem Ziel, den Zeitpunkt, die Prozedur und die Durchführung der PEG zu optimieren.

Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS):Hilfsmittelkommen in weiten Bereichen der Medizin zum Einsatz, auch bei der ALS. Klare Kriterien für die Nutzung oder Kenntnisse über die bisherige Versorgung gibt es kaum. In dieser Studie wird die Versorgungsrealität aus dem Bereich der Hilfsmittel am Beispiel von 4 ausgewählten Hilfsmittelgruppen abgebildet, um durch systematische und multizentrische Datenanalysen Versorgungsstandards zu etablieren.

Alle drei Studien haben das übergeordnete und längerfristige Ziel, nationale und internationale Leitlinien zu etablieren, um die Versorgung ALS-Betroffener zu optimieren.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS) ist eine Kohortenstudie mit Interkohortenvergleich der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin (AAM), in der retro- und teils prospektiv zwei unterschiedliche palliative Behandlungspfade bei der BBT beschrieben werden.

Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS) ist eine multizentrische Registerstudie ohne Kontrollgruppe, die durch das deutsche Netzwerk für Motoneuronenerkrankungen (MND-NET) initiiert wurde und an der sich acht verschiedene deutsche und ein ALS-Zentrum der Schweiz beteiligten.

Bei Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS) handelt es sich um eine Datenanalysestudie mit multizentrischer Datenauswertung der Hilfsmittelversorgung vier deutscher ALS-Zentren.

2.2. Teilnehmer und Analysekriterien

Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS): Von 09/2002 bis 06/2015 wurden 49 ALS-Patienten in die Studie eingeschlossen. Bis 2007 wurden die Daten retrospektiv, anschließend bis 06/2015 prospektiv erfasst. Alle Patienten wurden in der AAM der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum behandelt. Die Diagnose einer ALS, eine NIBT oder IBT und der konsistente Wunsch zur BBT waren die Teilnahmevoraussetzungen zur Studie.

Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS): Von 10/2010 bis 10/2013 wurden 89 pseudonymisierte Patienten aus acht nationalen (ALS Zentren der Universitätskliniken Ulm, Magdeburg, Halle und Berlin, des berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bochum, der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden, des Klinikums Ludwigs-hafen und der Medizinischen Hochschule Hannover) und einem internationalen ALS Zentrum (ALS Zentrum des Kantonspitals in St. Gallen (Schweiz) eingeschlossen. Teilnahmevoraussetzungen zur Studie waren neben der ALS-Diagnose die ärztliche Indikation zur PEG-Anlage, die durch ungewollten Gewichtsverlust, durch Dysphagie mit Aspirationsrisiko aufgrund der bulbären Beteiligung oder durch beides bedingt war.

Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS): Von 06/2011 bis 10/2014 wurden 1479 ALS-Patienten aus viernationalen ALS Zentren analysiert, die alle über die internetbasierte Versorgungsplattform Ambulanzpartner (10) dokumentiert und koordiniert wurden. Beteiligt waren die AAM der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum sowie die ALS Zentren des berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bochum, des Universitätsklinikums Jena und der Medizinischen Hochschule Hannover. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, die mit ärztlich indizierten HM aus den Bereichen Orthesen, unterstützte Kommunikation, therapeutische Bewegungsgeräte und Elektrorollstühle versorgt werden sollten. Bei den Kostenträgern wurden die fünf häufigsten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) berücksichtigt. (AOK- die Gesundheitskasse, Techniker Krankenkasse, BARMER, DAK- Gesundheit sowie die Gruppe der BKK). Privat versicherte Patienten wurden in die Gruppe der Privaten Krankenversicherungen (PKV) zusammengefasst.

2.3. Datenanalyse und statistische Methoden

Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS): Systematisch wurden die Erkrankungsschwere mittels ALSFRS-R (11), die Art der Beatmung, nichtinvasiv oder invasiv, die

Dauer der Beatmung in Monaten, die tägliche Beatmungszeit in Stunden und die beatmungsfreie Toleranz in Minuten oder Stunden erfasst. Ebenso wurde die Dauer des Sterbeprozesses dokumentiert, die als Zeit von der Diskonnektion vom Beatmungsgerät oder der Atemmaske bis zur Asystolie definiert wurde. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U Test (Alter, Erkrankungsdauer, ALSFRS-R, tägliche Beatmungszeit, Dauer der Beatmung, Zeit bis zum Tod nach Diskonnektion) berechnet. Der Chi-Quadrat Test wurde für die Geschlechtsverteilung benutzt und der Exakte-Fisher-Test für die Signifikanzprüfung bei der Ophthalmoplegie.

Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS): Insgesamt wurden 311 Studien-Visiten (je eine Basis- und sieben Folgevisiten) im Abstand von drei Monaten bis zu einer Gesamtzeit von 18 Monaten ausgewertet. Visite V1 erfolgte ein bis drei Tage nach PEG-Anlage. Erhoben wurden die Daten für Gewicht, BMI, ALSFRS-R, Vitalkapazität und venöse und arterielle Blutanalysen. Zusätzlich wurden sowohl PEG-spezifische Daten (Antibiotikagaben vor und nach der PEG-Anlage, Vorgehensweisen bei der Nahrungsgabe) dokumentiert als auch unerwünschte Ereignisse. Patienten wurden zur täglichen Kalorienzufuhr, zusätzlicher oraler Kost und Häufigkeit der PEG-Benutzung befragt. Ferner wurden der Tod der Patienten und Sterbeumstände beschrieben. Die standardisierte Datenerfassung erfolgte mit einem webbasierten elektronischen Datensystem und die statistische Auswertung mittels IBM SPSS Statistics 21.0. Das Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Kurve berechnet, Mittelwertvergleiche mit dem T-Test. Für die Verteilung unabhängiger Stichproben kamen nichtparametrische Tests zur Anwendung (Mann-Whitney-U und Kruskal-Wallis).

Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS): Hilfsmittelbedarfe der zuvor ausgewählten vier Hilfsmittelgruppen wurden im direkten Arzt-Patientenkontakt ermittelt und bei Ambulanzpartnern (10) von der Indikation, der Kontaktaufnahme zu spezialisierten Versorgern, der Entscheidung der Kostenträger zur Bewilligung oder Ablehnung der HM bis hin zur Übergabe an den Patienten elektronisch erfasst, inhaltlich und zeitlich koordiniert und standardisiert digitalisiert. Ausgeschlossen aus der Analyse der Ablehnungsraten wurden Daten von Verstorbenen oder in der Erprobung als ungeeignet bewerteter HM. Erfasst wurden die Versorgungsrate, die Ablehnungsrate durch Patienten und Kostenträger, die Versorgungslatenz und die Unterschiede zwischen den Kostenträgern. Als Versorgungsrate (%) wurde der tatsächlich ausgelieferte Anteil der HM definiert. Die Ablehnungsrate wurde aus dem Anteil der abgelehnten zum Anteil der ärztlich

indizierten HM in Prozent berechnet. Als Versorgungslatenz wurde die Zeitspanne zwischen Indikationsstellung und Lieferdatum bestimmt. Statistische Untersuchungen erfolgten mittels IBM SPSS Statistics 22.0. Verwendung fanden der Kruskal-Wallis Test für die Unterschiede bei den Versorgungslatenzen und der Chi Quadrat Test nach Pearson für den Vergleich der Kostenträger.

2.4. Ethische Bewertung

Die Studien 1-3 erhielten ein positives Votum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Folgende Voten liegen vor: Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS): EA 1/245/15, Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS): EA 1/031/13; und Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS): EA 1/219/15.

3. Ergebnisse

3.1. Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS)

3.1.1. Erkrankungsschwere und Beatmungsdauer vor BBT

Die ALS ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit zunehmender Erkrankungsschwere, die mittels ALS-Functional Rating Scale, revised (ALSFRS-R) dokumentiert wird. Hierbei werden in 12 Kategorien motorische Funktionen mit Punkten bewertet. Ohne ein motorisches Defizit entsteht ein Punktwert von insgesamt 48. Bei fortschreitendem motorischem Funktionsverlust vermindert sich der Wert bis auf null Punkte bei Verlust jeglicher Willkürmotorik (11). Im Mittel waren die Patienten mit 5,6 von 48 Punkten in der ALSFRSR-R schwer von der Krankheit betroffen. Aufgrund der fortschreitenden respiratorischen Insuffizienz kommt es zu einer Zunahme der Beatmungszeiten. In der Kohorte lag die mittlere tägliche Beatmungszeit bei 23,4 Stunden. Die Dauer der Beatmungstherapie ist im Krankheitsverlauf sehr variabel. Bei den Patienten, die sich für eine BBT entschieden, lag die mittlere Versorgungsdauer bei der NIBT bei 14 Monaten, bei der IBT bei 34 Monaten (Tabelle 1).

3.1.2. Häufigkeitsverteilung von invasiver und nicht-invasiver Beatmung

Die NIBT über eine Atemmaske und die IBT über ein Tracheostoma sind etablierte Behandlungsoptionen bei der ALS (8,9). In der Gesamtkohorte von 49 Patienten entstand die folgende Häufigkeitsverteilung: NIBTN= 13 Patienten, IBTN= 36.

3.1.3. Differenzierung von palliativen Behandlungspfaden

In Abhängigkeit der beatmungsfreien Zeit und der zu erwartenden Dyspnoe nach BBT wurden zwei palliative Behandlungspfade gewählt. Bei vorhandener beatmungsfreier Zeit und als gering eingeschätzter zu erwartender Dyspnoe erfolgte bei 20 Patienten die BBT mittels intensivierter Symptomkontrolle (ISK). Eine tiefe Sedierung mit Vigilanzverlust wurde hierbei nicht vordergründig angestrebt. Bei hochgradiger Abhängigkeit vom Beatmungsgerät, fehlender beatmungsfreier Zeit oder sofort zu erwartender Dyspnoe nach Trennung vom Beatmungsgerät erfolgte die BBT bei 29 Patienten mittels tiefer Sedierung (TS). Die tiefe Sedierung wurde für unerlässlich erklärt, um eine Abschirmung vor Dyspnoe oder anderen dadurch zu erwartenden, belastenden Symptomen zu gewährleisten. Die Entscheidung des Palliativpfades wurde nicht von der Art oder Dauer der Beatmung abhängig gemacht, sondern von der zu erwartenden Dyspnoe. Somit finden sich beide Beatmungsmodalitäten und unterschiedlich lange Beatmungsdauern sowohl bei der ISK als auch bei der TS (Tabelle 1).

3.1.4. Pharmakologische Unterschiede der palliativen Behandlungspfade

Die BBT führt bei bestehendem neuromuskulärem Hypoventilationssyndrom zu Dyspnoe. Vom Patienten sind dies oft als belastend erlebte Symptome wie Unruhe oder Angst. (12). Bei der ISK wurden zur suffizienten Symptomlinderung und Symptomkontrolle Benzodiazepine und Morphine verabreicht. Eine komplette Abschirmung des Patienten mit Vigilanzminderung wurde nicht angestrebt. Bei der TS wurde neben Benzodiazepinen und Morphinen zusätzlich das Narkotikum Propofol verabreicht, da eine Wachheit des Patienten bei sofortiger oder hochgradiger Dyspnoe als nicht akzeptabel eingeschätzt wurde.

3.1.5. Klinische Prädiktoren für die Beendigung der Beatmungstherapie

Bisher gibt es nur sehr wenige Daten über mögliche klinische Prädiktoren, die zur Entscheidung für eine BBT beitragen (13,14). In dieser Kohortenstudie wurde die Frage untersucht, ob es zu Alter, Geschlecht, Erkrankungs- oder Beatmungsdauer einen Zusammenhang gibt. Interessanterweise fand sich keine Altersabhängigkeit. Sowohl jüngere als auch ältere Patienten entschieden sich zur BBT. Auch für das Geschlecht und die Erkrankungsdauer konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Selbst die Dauer der Beatmung war kein Marker in der Entscheidung für eine BBT. Eine Augenmuskelparese (Ophthalmoplegie, OTP) ist kein typisches Merkmal der ALS (15,16). Klinisch imponiert eine OTP durch einen teilweisen oder kompletten Verlust der

willkürlichen Augenmotorik. In der Fachliteratur wird selten von einer OTP berichtet (15), die meist jenseits des natürlichen Krankheitsverlaufes (17,28) auftritt. In der untersuchten Kohorte der Patienten mit BBT lag der Anteil von Patienten mit einer OTP überraschenderweise bei 41%, mehrheitlich bei Patienten mit IBT (14, Tabelle 1).

3.1.6. Dauer des Sterbeprozesses nach Beendigung von Beatmungstherapie

Die BBT führt zu einer Wiederherstellung des natürlichen Sterbeprozesses. Die Dauer des Sterbeprozesses ist als Zeit zwischen der Beendigung der NIBT oder IBT und dem Eintreten der Asystolie definiert. Zwischen den Patienten und den beiden Palliativpfaden gab es zu erwartende Unterschiede. Bei der ISK dauerte die Zeit bis zum Tod im Mittel 32 Stunden (0,3-165h), bei der TSwar die Zeit signifikant kürzer und zeigte eine durchschnittliche Latenz von 0,31 Stunden (0,15-0,63h). Klinische Charakteristika, der Beatmungsmodus und der Sterbeverlauf sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	NIV	TIV	p-value	ISK	TS	p-value	Patienten gesamt
N Patienten (M/W)	13 (9/4)	36 (20/16)	n.s.	20 (13/7)	29 (16/13)	n.s.	49 (29/20)
Alter (a)	MW: 62,9 R: 48-77 SD: 8.51	MW: 60,6 R: 35-84 SD: 13.26		MW: 63.15 R: 39-84 SD: 12.17	MW: 60.7 R: 42-76 SD: 11.45		MW: 61.75 R: 39-84 SD: 11.69
Erkrankungsdauer (a)	MW: 4.67 R: 1.1-16 SD: 3.89	MW: 5.65 R: 1-17.3 SD: 3.93	n.s.	MW: 4.56 R: 1.1-16 SD: 3.84	MW: 5.97 R: 1-17.3 SD: 3.91	n.s.	MW: 5.39 R: 1-17.3 SD: 3.90
ALS Functional Rating Scale(ALS-FRS-R)	MW: 12.8 R: 0-21 SD: 6.49	MW: 3.01 R: 0-25 SD: 5.93	p<0.05	MW: 8.4 R: 0-19 SD: 7.34	MW: 3.70 R: 0-25 SD: 6.94	p<0.05	MW: 5.59 R: 0-25 SD: 7.37
Ophthalmoplegie	1 (7.7 %) Inkomplett: 1 Komplett: 0	19 (52.7 %) Inkomplett: 12 Komplett: 7	p<0.05	4 (20 %) Inkomplett: 3 Komplett: 1	16 (55.2 %) Inkomplett: 10 Komplett: 6	p<0.05	20 (40.8 %) Inkomplett: 13 Komplett: 7
Tägliche Beatmungszeit (h)	MW: 22.63 R: 17-24 SD: 2.29	MW: 23.59 R: 12-24 SD: 2.01	n.s.	MW: 22.36 R: 12-24 SD: 3.18	MW: 24 R: 24-24 SD: 0	p<0.05	MW: 23.37 R: 12-24 SD: 2.09
Dauer der Langzeitbeatmung (Mon.)	MW: 14.1 R: 0.02-53 SD: 15.06	MW: 33.95 R: 0.02-150 SD: 33.7	p<0.05	MW: 18.2 R: 0.02-62 SD: 20.53	MW: 36,1 R: 0.7-150 SD: 35.2	p<0.05	MW: 29 R: 0.02-150 SD: 31.3
Dauer des Sterbeprozesses nach Diskonnektion (h)	MW: 23.07 R: 0.31-164 SD: 44.5	MW: 9.59 R: 0.15-99 SD: 22.09	p<0.05	MW: 32.36 R: 0.33-164 SD: 40.84	MW: 0.31 R: 0.15-0.63 SD: 0.12	p<0.05	MW: 13.26 R: 0.15-164 SD: 30.1

Tabelle 1 – klinische Charakteristika, Beatmungsmodus und Dauer des Sterbeprozesses nach Diskonnektion von ALS Patienten bei Beendigung der Beatmungstherapie. NIV = nichtinvasive Beatmung; TIV= Tracheostoma mit invasiver Beatmung; ISK = intensiviert Symptomkontrolle; TS = tiefe Sedierung; M = Male; F = Female; MW = Mittelwert; R = Range; SD = Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant.

3.2. Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS)

3.2.1. Antibiotikagabe

Operative Eingriffe sind in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren (reduzierter Allgemeinzustand, höheres Lebensalter, Operationsdauer) mit einem nosokomialen Wundinfektionsrisiko verbunden (18). Zur Reduktion des Infektionsrisikos erfolgen allgemeine Hygienemaßnahmen und eine perioperative Antibiotikaprophylaxe (18). 61 Patienten (79,2%) erhielten präoperative ein Antibiotikum als Einmalgabe („single shot“). Meist (42,9 %) wurde Ceftriaxon verabreicht.

3.2.2. Energiezufuhr und Refeeding

Der ALS-bedingte Progress der Dysphagie führt zu einer Verminderung der oralen Kalorienzufuhr und zum Gewichtsverlust (20,21). Nach einer längeren Zeit der Unterernährung kann durch eine rasche Nahrungszufuhr ein Refeeding-Syndrom (RS) entstehen (22). Die Patienten der Kohorte erhielten mehrheitlich (74,7%) bereits am ersten postoperativen Tag eine Ernährung über die PEG. Die tägliche Kalorienzufuhr wurde alle zwei bis vier Tage um durchschnittlich 143,5 kcal/d gesteigert. Ein RS, das bei hoher Kalorienzufuhr nach Gewichtsverlust entstehen kann, wurde in keinem Fall nachgewiesen.

3.2.3. PEG-Nutzung

Die Anlage der PEG erfolgt zu unterschiedlichen Zeiten im Krankheitsverlauf, bedingt durch eine progrediente Dysphagie bei bulbärer Beteiligung, ungewolltem Gewichtsverlust oder beidem (19). Aus der klinischen Erfahrung wird die PEG ergänzend zur oralen Kost oder zur ausschließlichen Ernährung benutzt. Zu erwarten war ein patientenindividuelles Vorgehen. In der untersuchten Kohorte ernährten sich 12 Patienten (37,5 %) ausschließlich über die PEG, 12 andere Patienten (37,5%) nutzten die Nahrungszufuhr über die Sonde zusätzlich zur oralen Kost. Acht Patienten ernährten sich trotz vorhandener PEG fast ausschließlich oral. Aufgrund des unterschiedlichen Einsatzes der PEG schwankte auch die tägliche Nutzung zwischen 1-maltäglich bis zu 6-mal am Tag. Die Mehrheit, 32,4 %, nutzte die PEG 3-mal am Tag zur Nahrungszufuhr.

3.2.4. PEG-assoziierte Mortalität und unerwünschte Ereignisse

Die Anlage der PEG ist mit einer Hospitalisierung und einem allgemeinen Operations- und Infektionsrisiko verbunden. Die prozedurbezogene Sterblichkeit betrug 0 Prozent. Innerhalb der ersten drei Tage nach Anlage kam es bei einem Patienten zu einer Abszessbildung mit Operationsbedarf. 60 % klagten über Völlegefühle und bei 20 % kam es zu einer PEG-Sondendislokation. Ein Patient verstarb 8 Tage postoperativ an

einer vorbestehenden schweren Aspirationspneumonie. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit von 3-18 Monaten klagten noch 41 Patienten über ein Völlegefühl. Zwei Patienten erlitten eine schwere Peritonitis.

3.2.5. Überleben mit PEG-Versorgung

Die Anlage einer PEG sollte zu einer Gewichtsstabilisierung und einer Lebenszeitverlängerung führen (24). In der untersuchten Kohorte betrug die Überlebenszeit nach Sondenanlage $18,95 \pm 1,64$ Monate. Ein vor PEG-Anlage bestehender Gewichtsverlust von weniger als fünf Kilogramm war mit einer besseren Überlebenschance verbunden. Das Alter, die Erkrankungsschwere (ALSFRS-R) und das Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Auch eine zusätzliche orale Kost mit einem zu erwartenden Aspirationsrisiko war nicht nachteilig. Eine kleinere Patientengruppe, die länger als zwölf Monate und mit einer dann täglichen Kalorienzufuhr von mehr als 1500 kcal ernährt wurde, zeigte eine höhere Überlebenszeit. Entgegen bisheriger Studien (25,26) war die Mortalität bei niedriger Vitalkapazität unter 50% nicht erhöht. Insgesamt stellt die Anlage einer PEG eine sichere Methode zur Verlängerung der Lebenszeit dar.

3.3. Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS)

3.3.1. Versorgungsrate

Durch krankheitsbedingte Einschränkungen bei der Mobilität und Kommunikation entstehen Bedarfe an Hilfsmitteln (HM). Nach der ärztlichen Indikationsstellung und Empfehlung entscheidet der Patient, ob er dem ärztlichen Rat folgen möchte und der Kostenträger (KT) entscheidet über eine Kostenübernahme. Die Studie zeigte, dass nur zwei Drittel aller ärztlich indizierten HM den Patienten erreichten. Die mittlere Versorgungsrate aller analysierten HM betrug 64,3%. In den einzelnen ALS-Zentren fanden sich deutliche Unterschiede. Die höchste mittlere Versorgungsrate wurde in Bochum mit 70,6 % festgestellt, gefolgt von Berlin mit 64,5%, Hannover 51,0% und Jena mit 59,7%. Bei der Versorgungsrate innerhalb der einzelnen Hilfsmittelgruppen lag diese bei den Orthesen mit 76,6 % am höchsten, bei der unterstützten Kommunikation bei 60,0%, bei den therapeutischen Bewegungsgeräten bei 57,3 % und bei den Elektrorollstühlen bei 52,2 %.

3.3.2. die Ablehnungsrate durch Patienten

Patienten haben jederzeit das Recht, ein ärztlich indiziertes HM nicht anzunehmen. Dieses Ablehnungsverhalten war innerhalb der Hilfsmittelgruppen sehr verschieden. Bei Orthesen lag die Ablehnungsrate bei 6,5%. Bei der unterstützten Kommunikation betrug diese 9,6%, bei den therapeutischen Bewegungstrainern 10,2% und bei den Elektrorollstühlen 15,6%.

3.3.3. Die Ablehnungsrate durch Kostenträger

Die Ablehnungsraten der KT waren deutlich höher als bei den Patienten. Bei den Orthesen betrug diese 16,2%, bei der unterstützten Kommunikation 30,4%, bei den therapeutischen Bewegungstrainern 34,8 % und bei den Elektrorollstühlen 35,6%. Es fanden sich große Unterschiede bei den einzelnen KT. Die geringsten Ablehnungsraten aller HM hatten die TK (18,9%) und die DAK (20,8%) bei einer Gesamtablehnungsrate von 26,3% aller Kostenträger. Die höchsten Ablehnungsraten wurden bei der PKV (34,8%) und der BKK (33%) festgestellt.

3.3.4. Die Versorgungslatenzen

Aus der klinischen Erfahrung entstehen Latenzen zwischen der ärztlichen Indikationsstellung und der Versorgung. Diese betragen bei den Orthesen im Mittel 63 Tage, bei der unterstützten Kommunikation 94 Tage, bei den therapeutischen Bewegungstrainern 113 Tage und bei Elektrorollstühlen 130 Tage. Signifikante Unterschiede gab es zwischen den Kostenträgern bezüglich der Versorgungslatenz bei der unterstützten Kommunikation und der Orthetik, nicht bei Elektrorollstühlen und bei therapeutischen Bewegungstrainern.

4. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation werden drei Studien zusammengefasst und diskutiert, die wesentliche symptomatische und palliative Behandlungsoptionen bei der ALS in den Blick nehmen. Obwohl jede Studie unterschiedliche Versorgungsaspekte berührt (Beatmung, Ernährung, Hilfsmittel) existieren Gemeinsamkeiten. Aufgrund der unterschiedlichen Themenfelder erfolgt die Diskussion der Studien separat.

4.1. Studie 1 (Beatmungsversorgung bei der ALS)

Die Studie zur BV ist die bisher umfangreichste Studie zur Palliativversorgung bei der ALS mit medizinethischer Dimension. Sie trägt dazu bei, die klinischen Abläufe und die sozialmedizinischen Umstände bei der BBT zu definieren. Die Studie berührt eine grundsätzliche Fragestellung der Versorgungsforschung, die Option der Therapiebegrenzung

und des Therapieabbruches lebensverlängernder Maßnahmen. Bei einer modernen Beatmungsversorgung und Versorgungsoptimierung entsteht ein Spannungsfeld zwischen Maximaltherapie, Therapiebegrenzung und Therapieabbruch. Versorgungsoptionen können nicht gewählt werden, wenn sie nicht notwendig, ärztlich nicht indiziert oder vom Patienten bewusst nicht gewollt sind. In der bisherigen Literatur lag der Schwerpunkt bei der IBT (12,30) mit gering publizierten Fallzahlen (13). Die vorliegende Publikation ist mit einer Fallzahl von 49 Patienten die im internationalen Vergleich umfangreichste Kohorte. Das Thema der Therapiebegrenzung und des Therapieabbruches ist von internationaler Bedeutung, so dass die Publikation in der führenden Zeitschrift der ALS-Forschung erfolgte. Die eigene Studie korrespondiert mit einer jüngst veröffentlichten Leitlinie der britischen Gesellschaft für Palliativmedizin (12), die als theoretische Erwägung in Großbritannien publiziert wurde. Die eigene Studie liefert dazu aber erstmalig Daten zur Versorgungsrealität bei der BBT.

Dargelegt werden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen der Pharmakotherapie bei der BBT, die vorher in dieser Art und Weise nicht charakterisiert waren. Zusätzlich sind diese Erkenntnisse durch den Interkohortenvergleich zwischen ISK und TS separiert worden. Zum anderen zeigte sich die überraschende Häufigkeit einer OTP, als wichtiger klinischer Faktor der BBT. Von Bedeutung ist dies insofern, als in der bisherigen internationalen Literatur die Prävalenz der OTP bei der ALS unterkommuniziert ist und in Weiterbildungsliteratur nicht als Bestandteil der ALS gilt (15,16,17). Auch unter diesem Aspekt konnte ein wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn erreicht werden, der deutlich über den Stand der Literatur hinausgeht.

Die Grenzen der Studie finden sich in den nur retrospektiv aufgearbeiteten Daten. Das Studiendesign zielte auch nicht auf psychologische Aspekte. Das emotionale Erleben der Patienten vor und das Erleben der Angehörigen vor, während und nach der BBT wurde bisher nicht dokumentiert, sollte aber in der weiteren Forschung Beachtung finden. Eine weitere Grenze liegt in der monozentrischen und nationalen Datenanalyse. Die Studie sollte ein Ausgangspunkt für weitere multizentrische und internationale Studien zur BBT, zur palliativen Versorgung und dem emotionalen Erleben von Menschen mit ALS sein.

4.2. Studie 2 (Ernährungsversorgung bei der ALS)

Über die Ernährung und die PEG bei der ALS liegen bisher nur wenige Studien vor. In dieser Studie wird erstmalig systematisch die ärztlich indizierte Versorgung mit einer PEG an verschiedenen ALS-Zentren beschrieben. Mit 89 ALS-Patienten weist die Studie eine hohe relative Fallzahl auf. Die Auswertung der Versorgungsrealität bei der PEG-Versorgung ermöglichte einen Wissensabgleich spezialisierter ALS-Zentren. Insgesamt konnte die Anlage der PEG als eine sichere Methode dargestellt werden, die auch bei niedriger Vitalkapazität oder zusätzlicher oraler Kost zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen oder einer erhöhten Mortalität führte. Die frühzeitige PEG-Anlage, noch vor einem zu großen krankheitsbedingten Gewichtsverlust, die präoperative Antibiotikagabe und die Verabreichung hochkalorischer Kost führten insgesamt zu einem besseren Überleben.

Die Studie zur Ernährungsversorgung wurde ohne Kontrollgruppe als nicht interventionelle Registerstudie durchgeführt. Eine Limitation der Studie besteht darin, dass die Prozedur und die Risiken im Zusammenhang mit der PEG, die Verträglichkeit und das mögliche Auftreten eines RS analysiert wurden, nicht aber die Ernährung an sich und die verschiedenen Ernährungsregimes. Nicht erfasst wurden die unterschiedlichen Ernährungsmethoden, die unterschiedlichen Kaloriengaben und die unterschiedliche Zusammensetzung der Nahrung. Die Ermittlung eines optimalen Ernährungsregims bei der ALS konnte in der vorliegenden Studie nicht erreicht werden und sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

4.3. Studie 3 (Hilfsmittelversorgung bei der ALS)

Diese Studie ist mit einer beachtenswert hohen absoluten Fallzahl von über 1400 multizentrischen ALS-Patienten die im internationalen Vergleich umfangreichste Hilfsmittelstudie mit einer hohen Datenqualität, die zu verschiedenen neuen Erkenntnissen führte. Sie zeigt u.a., dass Patienten selbst zwischen 6% und 15% einer ärztlich indizierten Versorgung ablehnen, und dass lediglich zwei Drittel der ärztlich indizierten HM den Patienten erreichen. Es finden sich große Unterschiede zwischen den einzelnen KT. Dabei zeigt überraschenderweise die PKV keine Vorteile gegenüber der GKV. In Kenntnis der Studie sollte die Versorgung frühzeitig initiiert werden, um die langen Versorgungslatenzen und das Ablehnungsverhalten zu minimieren.

Die Limitation der Studie besteht in der nur nationalen Erfassung der Hilfsmittelversorgung spezialisierter ALS-Zentren. Es fehlen Daten zur Nutzung der HM und über die

Ablehnungsgründe von Seiten der Patienten und der KT. Das Akzeptanz- oder Ablehnungsverhalten sollte in weiteren Studien erfasst werden.

Alle drei Studien adressieren bisher offene Fragen der ALS-Versorgungsforschung. Individualisierung und Personalisierung von Versorgung ist ein gemeinsamer Aspekt der Studien. Der Patientenwille und die Wertevorstellung des Patienten sind entscheidend für die Versorgungsrealisierung. Dies betrifft die Hilfsmittelversorgung, aber ebenso die Ernährungsversorgung und besonders auch die Beatmungsversorgung. Alle drei Studien leisten durch die gewonnenen wichtigen Erkenntnisse einen Beitrag zur Entwicklung von Behandlungsstandards und Leitlinien, die dem übergeordneten Ziel einer Versorgungsoptimierung bei Menschen mit ALS dienen.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G, Sola P, Nichelli P, Mandorioli J. The Impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, Italy 2013;14(5-6):338-45.
- 2 Mitsumoto H, Chad DA, Piro EP. *Amyotrophic Lateral Skleosis*. Philadelphia: F.A. Davis Company 1998.
- 3 del Aguila MA, Longstreth WT, Jr., Mcguire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis:a population-based study. *Neurology* 2003;60:813-9.
- 4 Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. *Lancet Neurol*. 2017; 16:505-12.
5. DGN (2015) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronenerkrankungen).Entwicklungsstufe S1.Kommission Leitlinien DGN Leitlinien. URL: [http:// www.dgn.org/leitlinien/3012-II-18-II-amyotrophe-lateralsklerose-motoneuronenerkrankungen](http://www.dgn.org/leitlinien/3012-II-18-II-amyotrophe-lateralsklerose-motoneuronenerkrankungen)(abgerufen am 10.01.2017).
- 6 Maier A,Spittel S, Funke A, Kettemann D, Walter B, Münch C, Meyer T. DGN 2017, P186 Patient reported Outcomes bei der ALS: Bewertung von Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie aus Patientenperspektive.
- 7 EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis.Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. EFNS Guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)- revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2012;19(3):360-75.
- 8 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlles trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:140-7.
- 9 Rabkin J, Ogino M, Goetz R, McElhiney M, Hupf J, Heitzmann D. Japanese and American ALS patient preferences regarding TIV (tracheotomy with invasive ventilation): a cross-national survey. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*; 2014;15:185-91.

- 10 Meyer T, Großkreutz J, Münch C, Maier A, Kettemann D, Grehl T. Ambulanzpartner- multiprofessionelles und internet-unterstütztes Versorgungsmanagement bei der ALS. 2013 Klin Neurophysiol 44(02):159-166.
- 11 Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory functions. BDNF ALS Study Group (Phase III). Journal of the neurological sciences 1999;169 (1-2):13-21.
- 12 Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland (2015). Withdrawal of Assisted Ventilation at the Request of a Patient with Motor Neuron Disease: Guidance for Professionals. <http://apmonline.org/wpcontent/uploads/2015/12/Guidance-with-logos-updatet-02032016.pdf>(Accessed 21 march 2016) (abgerufen am 10.01.2018).
- 13 Meyer, T, Dullinger JS, Münch C, Keil JP, Hempel E, Rosseau S, Borrisow N, Linke P. Elektive Termination der Beatmungstherapie bei der Amyotrophen Lateralsklerose. Nervenarzt 2008;79:684-90.
- 14 Maessen M, Veldnik JH, Onwuteaka-Philipsen BD, de Vries JM, Wokke JH, van der Wal G, van den Berg LH. Trends and determinants of end-of-life practice in ALS in the Netherlands. Neurology 2009;73(12):954-61.
- 15 Borasio GD, Anneser J. Motoneuronen-Erkrankungen. In Brandt, T, Dichgans J, Diener H.C. (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2007; S.1105.
- 16 Donaghy C, Thurtell MJ, Pioro EP, Gibson JM, Leigh RJ. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis and its mimics: a review with illustrative cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 Jan;82(1):110-6.
- 17 Kawata A, Mizoguchi K, Hayasho H. a nationwide survey of ALS patients on tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) who developed a totally locked-in state (TLS) in Japan. Rinsho Shinkeigaku 2008;48:476-80.
- 18 Interdisziplinärer Experten-Konsens im Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxis-hygiene“ der AWMF, Leitlinie 2012;029-022, AWMF online.
- 19 Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silvani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. 2012 EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised reported of an EFNS task force. European J Neurol: the official journal of the European Federation of Neurological Societies 19 (3):360-375.

- 20 Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet neurology* 2011;10(1):75-82.
- 21 Korner S, Hendricks M, Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Silvani V, Petri S. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC neurology* 2013;13:84.
- 22 Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. 2013. *BMJ open*. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002173.
- 23 Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enter Nutr*. 1990;14(1):90-97.
- 24 Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*; 1999; 53:1059-63.
- 25 Gregory S, Siderow A, Golaszewski AL, McCluskey L. Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. *Neurology* 2002; 58(3):485-487.
- 26 Sarfaty M, Nefussy B, Gross D, Shapira Y, Vaismann N, Drory VE. Outcome of percutaneous endoscopic gastrostomy insertion in patients with amyotrophic lateral sclerosis in relation to respiratory dysfunction. *Amyotroph Later Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(7-8):528-532.
- 27 O'Brien MR, Whitehead B, Murphy PN, Mitchell JD, Jack BA. Social services homecare for people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis: why are such services used or refused. *Palliat Med*. 2012;26:123-131
- 28 Dreyer PS, Felding M, Klitnaes CS, Lorenzen CK. Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience. *J Palliat Med* 2012;15:205-9.
- 29 LeBon B, Fisher S. Case report: Maintaining and withdrawing long-term invasive ventilation in a patient with MND/ALS in a home setting. *Palliat. Med* 2011;25:262-5.
- 30 Phelps K, Regen E, Oliver D, Mc Dermott C, Faull C. Withdrawal of ventilation at the patient's request in MND: a retrospective exploration of the ethical and legal issues that have arisen for doctors in the UK. *BMJ support Palliat Care* 2015; Epub ahead of print.

Anhang

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Dagmar Käthe Kettemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Analyse der Versorgungsrealität von gegenwärtigen Behandlungsoptionen in den drei Dimensionen Beatmungsversorgung, Ernährungsversorgung und Hilfsmittelversorgung bei der Amyotrophen Lateralsklerose“

selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE –www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der nachfolgenden gemeinsamen Erklärung mit meinem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung

Die Promovendin Dagmar Käthe Kettemann hat folgende Anteile an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Kettemann D, Funke A, Maier A, Rosseau S, Meyer R, Spittel S, Münch C, Meyer T.

Clinical Characteristics and Course of Dying in Patients with amyotrophic Lateral Sclerosis Withdrawing from Long-Term Ventilation.

ALS and Frontotemporal Degeneration. 2017 Feb;

doi:10.1080/21678421.2016.1214734.Epub2016 Aug 18

75% Anteil an: Entwurf des Studiendesign und Erstellung des Studienplanes; Erstellung des Ethikantrags, Rekrutierung der Patienten und Studiendurchführung; Datenauswertung; Manuskripterstellung der Publikation; Präsentation auf nationalen und internationalen Kongressen

Publikation 2: Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollwe K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, Ludolph A.

Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study.

J Neurol; 2015;262(4):849-58;

doi:10.1007/s00415-015-7646-2.Epub 2015 Jan 25

25 % Anteil an: Erstellung Studienkonzept und Design; Patientenrekrutierung und Studiendurchführung; Datenauswertung; Manuskriptüberarbeitung

Publikation 3: Funke A, Grehl T, Großkreutz J, Münch C, Walter B, Kettemann D, Karnapp C, Gajewski N, Meyer R, Maier A, Gruhn K, Prell T, Kollewe K, Abdulla S, Kobeleva X, Körner S, Petri S, Meyer T.

Hilfsmittelversorgung bei der ALS- Analyse aus 3 Jahren Fallmanagement in einem internet-unterstützten Versorgungsnetzwerk.

Nervenarzt 2015;86: 1007;

doi:10.1007/s00115-015-4398-2

35% Anteil an: Entwurf des Studiendesign; Erstellung des Studienplans; Rekrutierung von Patienten; Datenauswertung; Manuskriptüberarbeitung

Prof. Dr. med. Thomas Meyer
Betreuender Hochschullehrer

Dagmar Käthe Kettemann
Promovendin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1: Kettemann et al., 2017

Kettemann D, Funke A, Maier A, Rosseau S, Meyer R, Spittel S, Münch C, Meyer T. Clinical characteristics and course of dying in patients with amyotrophic lateral sclerosis withdrawing from long-term ventilation. *Amyotroph Lateral Sclerosis Front temporal Degener.* 2017;18:53-59

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://doi.org/10.1080/21678421.2016.1214734>
(open access)

Publikation 2: Dorst et al., 2015

Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollwe K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, Ludolph AC. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. J Neurol. 2015;262(4): 849-58

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://doi.org/10.1007/s00415-015-7646-2>
(entsprechende Zugangsrechte vorausgesetzt)

Publikation 3: Funke et al., 2015

Funke A, Grehl T, Großkreutz J, Münch C, Walter B, Kettemann D, Karnapp C, Gajewski N, Meyer R, Maier A, Gruhn K, Prell T, Kollwe K, Abdulla S, Kobeleva X, Körner S, Petri S, Meyer T. Hilfsmittelversorgung bei der ALS - Analyse aus 3 Jahren Fallmanagement in einem internet-unterstützten Versorgungsnetzwerk. *Nervenarzt* 2015;86:1007–1017.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://doi.org/10.1007/s00115-015-4398-2>
(open access)

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten

Meyer T, Großkreutz J, Münch C, Maier A, Kettemann D, Grehl T. Ambulanzpartner multiprofessionelles und internet-unterstütztes Versorgungsmanagement bei der ALS. *Klin Neurophysiol* 2013;44(02):159-166.

Funke A, Grehl T, Großkreutz J, Münch C, Walter B, Kettemann D, Karnapp C, Gajewski N, Maier A, Gruhn K, Prell T, Kollwe K, Abdulla S, Kobelewa X, Körner S, Petri S, Meyer S. Hilfsmittelversorgung bei der ALS- Analyse aus 3 Jahren Fallmanagement in einem internet- unterstützten Versorgungsnetzwerk. *Nervenarzt* 2015;86: 1007.

Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollwe K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, Ludolph A. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *J Neurol*; 2015;262(4):849-58.

Kettemann D, Funke A, Maier A, Rosseau S, Meyer R, Spittel S, Münch C, Meyer T. Clinical characteristics and Course of Dying in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Withdrawing from Long-Term Ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Feb;18(1-2):53-59.

Meyer T, Großkreutz J, Münch C, Maier A, Meyer R, Kettemann D, Grehl T. Ambulanz-Partner – multiprofessionelles und internet- unterstütztes Versorgungsmanagement bei der ALS. *Klin. Neurophysiol.* 2013;44:159-166

ausgewählte Kongressbeiträge

Kettemann D, Funke A, Linke P, Maier A, Meyer R, Münch C, Stracke D, Rosseau S, Meyer T. Beendigung der invasiven und nichtinvasiven Beatmungstherapie bei der ALS. Freier Vortrag, DGN 09/2015 München

Kettemann D, Funke A, Maier A, Meyer R, Spittel S, Münch C, Rosseau S, Meyer T. Daten zum Sterbeverlauf von Patienten mit ALS bei Beendigung der Langzeitbeatmung. Freier Vortrag, DIGAB (Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Außerklinische Beatmung), 06/2016 Bamberg.

Kettemann D, Funke A, Spittel S, Maier A, Meyer T. Emotionales Erleben bei der Beendigung von Beatmungstherapie (BBT) bei der ALS. Freier Vortrag, DGN 09/2016 Mannheim

Kettemann D, Funke A, Maier A, Meyer T. Exploring emotional experiences in withdrawal of long-term ventilation of patients living with ALS. Poster Prize Short List. 27th International Symposium on ALS/MND, 11/2016, Dublin, Ireland.

Kettemann D, Funke A, Maier A, Meyer R, Spittel S, Münch C, Rosseau S, Meyer T. Beendigung der Langzeitbeatmung bei der ALS und emotionales Erleben. Vortrag, DIGAB (Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Außerklinische Beatmung), 06/2017, Köln.

Kettemann D, Spittel S, Funke A, Walter B, Frisch G, Maier A, Münch C, Meyer T. Dysphagie und Ernährungsversorgung bei der ALS- eine systematische Analyse aus 10 Jahren Managed Care. P187, DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) 09/2017, Leipzig.

Danksagung

Ich danke allen, die mich in der Zeit der Dissertation fachlich und besonders auch menschlich unterstützt haben.

Ich danke meinen Eltern, die mir, wie man sagt: „Wurzeln und Flügel“ verliehen haben und bedauere es sehr, dass sie meine Wege nicht länger begleiten konnten und dass ich ihnen meinen Dank nicht persönlich aussprechen kann. Sie haben mir bestimmte Charakterzüge verliehen, die ich rückblickend bei beiden wiedererkenne und die mir die Erinnerung an beide erleichtert.

Ich danke meiner Familie, vor allem Ulricke und Jürgen, die mich immer wieder motiviert haben und mir Zeit zum freien Arbeiten ermöglichten und besonders auch PD Dr. Hans-Christian Koennecke und unserer Tochter Hannah, die beide mein Leben erst vervollständigen und mir erlauben, mir selbst treu zu bleiben.

Ich danke auch Prof. Thomas Meyer, der mir die Möglichkeit zur Arbeit mit Menschen mit ALS gab, mich in einem tollen Ambulanzteam aufnahm und mich immer wieder fordert in dem er nichts so belassen kann wie es ist und dadurch immer wieder dazu beiträgt, daran zu wachsen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Angelika von Hagen und Werner Doyé, die mit ihrer großzügigen Spende das „Dr. Angelika von Hagen Promotionsstipendium zur Erforschung und Behandlung der ALS“ ermöglichten. Dieses Stipendium hat die vorliegende Promotionsarbeit maßgeblich befördert.