

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

DISSERTATION

**Die digital unterstützte Einführung der Patientenperspektive zur Verbesserung  
der symptomatischen Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Meyer  
aus Magdeburg

Datum der Promotion: 03.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
Abstract in English	2
1. Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
1.1. Einleitung	3
1.2. Zielstellung	5
2. Methodik	
2.1. Studiendesign und Teilnehmer	6
2.2. Analyse Kriterien, Datenauswertung und statistische Methoden	7
2.3. Ethische Bewertung und Datenschutzkonzept	9
3. Ergebnisse	
3.1. Studie 1	10
3.2. Studie 2	11
3.3. Studie 3	12
4. Diskussion	
4.1. Grundsätzliche Ergebnisse	13
4.2. Limitationen	15
4.3. Zusammenfassung und Perspektiven	16
5. Literaturverzeichnis	17
Anhang	
Eidesstaatliche Erklärung	21
Ausgewählte Publikationen	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	24
Lebenslauf	51
Komplette Publikationsliste	52
Danksagung	54

## **Abstract**

Die Einbindung der Patientenperspektive in wissenschaftliche und klinische Untersuchungen hat in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen. Besonders bei schweren chronischen Erkrankungen spielt die Lebensqualität als Behandlungsziel eine große Rolle. Durch den progredienten Erkrankungscharakter in Verbindung mit einer fehlenden kurativen Behandlungsperspektive steht bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) die symptomatische Therapie mit einer Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund. Die Erkrankung ist hierbei modellhaft für die Messung der Patientenperspektive in Bezug auf Verlauf und Symptom (patient-reported outcome measure - PROM) sowie Therapie- und Versorgungsmaßnahmen (patient-reported experience measure - PREM).

Durch die digitale Vernetzung bieten sich neue Möglichkeiten, die Selbstbewertungen online durchzuführen. Die aufgeführten Studien bauen chronologisch aufeinander auf und nutzen jeweils die Erfahrungen der vorangegangenen Arbeiten zur digitalen Integration von PROM und PREM. Studie 1 steht die digitale Patientenselbstbewertung von motorischen Symptomen in Korrelation zu physiotherapeutischen Maßnahmen im Mittelpunkt der Untersuchung. Es zeigte sich, dass die physiotherapeutische Behandlung trotz der zunehmenden motorischen Einschränkungen im Krankheitsverlauf, eine signifikant ansteigende positive Weiterempfehlung erhält. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Physiotherapie und die Therapeuten selbst eine komplexere Funktion im symptomatischen und palliativen Behandlungskonzept der ALS haben. Die Studie 2 untersuchte exemplarisch den online erhobenen Appetitverlust als nichtmotorisches Symptom bei der ALS. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Appetit- und Gewichtsverlust bei der ALS. Die Online-Selbstbewertung stellte sich als geeignet dar, Symptome der ALS zeitnah zu erfassen. Die Studie 3 untersuchte die medizinische und technische Machbarkeit, den Krankheitsverlauf der ALS durch die digitale Form der ALS-Funktionsskala (ALS Functional Rating Scale, ALS-FRS). Es konnte in dieser Untersuchung nachgewiesen werden, dass die Online-Bewertung des Krankheitsverlaufs mit der international etablierten ALS-Funktionsskala möglich ist und mit den offline erhobenen Ergebnissen signifikant korreliert.

Die vorgestellten Untersuchungen stellen die medizinische Umsetzbarkeit von PROM und PREM mit Nutzung der Online-Erfassung dar. Die Online-Methode gibt einen direkteren und vertiefenden Einblick in die Zusammenhänge zwischen Erkrankungsverlauf, Symptomen, Therapie und Behandlungsergebnissen. Bei der Erfassung der Versorgungsergebnisse steht die der Patientenperspektive im Vordergrund. Die Einbindung des Patienten durch die digitale Erfassung seiner subjektiven Wahrnehmung trägt dazu bei, die symptomatische und palliative Behandlung von Menschen mit ALS zu strukturieren und weiter verbessern.

## **Abstract in English**

The integration of the patient's perspective into scientific and clinical investigations has gained importance in recent years. Especially in severe chronic diseases, quality of life plays an important role as a treatment goal. In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the focus lies on symptomatic therapy and improvement of quality of life due to the progressive disease character combined with a lack of curative treatment perspectives. The disease is a model for measuring the patient's perspective in respect of course and symptom (patient reported outcome measure - PROM) as well as therapy and care interventions (patient reported experience measure - PREM). Digital networks offer new possibilities for carrying out self-assessments online. The listed studies are chronologically based on each other and use the experiences of the previous work on the digital integration of PROM and PREM. In the most recent work (Study 1), the digital patient self-assessment of motor symptoms in relation to physiotherapeutic measures was supplemented by a recommendation of the measure. It was found that physiotherapeutic treatment receives a significantly increasing positive recommendation in spite of the increasing motor impairments in the course of the disease. The results indicate that physiotherapy and therapists themselves have a more complex function in the symptomatic and palliative treatment concept of ALS. The second paper (Study 2) considered appetite loss as a non-motor symptom of ALS by online self-assessment measurements. It revealed a significant correlation between appetite loss and weight loss in ALS. The online self-assessment proved to be suitable for recording symptoms of ALS in a fast and efficient manner. The most recent study (Study 3) analysed the technical feasibility of transferring the self-assessment of the course of the disease from paper to digital form. In this study it could be demonstrated that the online evaluation of the course of the disease is possible with the established ALS functional rating scale and correlates significantly with the offline results. The presented investigations demonstrated the technical implementation of online assessment of the patient's perspective. The online method provides a more direct and in-depth insight into the relationships between disease progression, symptoms and therapy and care processes. The involvement of the patient through digital measurement of his subjective perception can contribute to the structuring and improvement of the symptomatic and palliative treatment concept of ALS.

# 1. Zusammenfassung der Publikationspromotion

## 1.1. Einleitung

Zur Beurteilung der Qualität von medizinischen Behandlungen hat die Patientenperspektive einen wichtigen Anteil. Diese ist insbesondere im Zusammenhang mit einer wachsenden Komplexität der verfügbaren Behandlungs- und Versorgungsoptionen und einer zunehmend aktiveren Patientenrolle von Bedeutung. Das Institute of Medicine (IOM), heute National Academy of Medicine (NAM), formulierte in seinem Bericht „*Crossing the Quality Chasm: A New Health System for 21st Century*“ die Patientenzentrierung als einen von sechs Faktoren für eine qualitativ hochwertige Gesundheitsversorgung<sup>1</sup>. Patient-reported outcomes (PRO) beschreiben den Nutzen medizinischer Maßnahmen aus Patientenperspektive, in Bezug auf den Gesundheitszustand, die Lebensqualität, einzelne Symptome und Funktionalität<sup>2,3</sup>. Um die Patientenperspektive zu quantifizieren und reproduzierbar dazustellen, werden patient-reported outcome measures (PROM) genutzt<sup>4</sup>. PROM haben in den zurückliegenden Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und kommen inzwischen regelhaft in klinischen Studien zum Einsatz. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die Nutzung von PROM positive Effekte auf die Arzt-Patienten-Kommunikation, die Lebensqualität des Patienten, die Genauigkeit der Symptombeurteilung und auf die Überlebenszeit bei fatalen Erkrankungen hat<sup>1,5,6</sup>.

Während PROM sich auf das Behandlungsergebnis aus Patientenperspektive fokussieren, nehmen „patient-reported experience measures“ (PREM) systematisch die wahrgenommene Patientenerfahrung und Patientenzufriedenheit mit medizinischen Behandlungs- und Versorgungsprozessen in den Blick<sup>7</sup>. Trotz der Etablierung der Erfassung der Patientenperspektive in klinische Studien, fehlen zumeist systematische Untersuchungen im Hinblick auf Patientenperspektive und Patientenerfahrungen in der klinischen Versorgungsrealität oder sind nur vereinzelt vorhanden. Diese Konstellation lässt sich eindrucksvoll am Beispiel der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) verdeutlichen. Die ALS ist eine neurodegenerative Erkrankung, die den hier angeführten Untersuchungen als exemplarische Grundlage der Einführung der Patientenperspektive in die Behandlung und Versorgung dient. Sie ist charakterisiert durch den fortschreitenden Verlust motorischer Nervenzellen im Cortex, Hirnstamm und im Rückenmark. Daraus resultieren zunehmende Defizite der Willkürmotorik inklusive der Schluck- und Atemmuskulatur<sup>8</sup>, welche ohne lebensverlängernde Maßnahmen im Mittel nach drei Jahren zum Tode führen<sup>9</sup>. Da eine kurative Therapie bisher nicht existiert, bestehen die wesentlichen Behandlungsstrategien in symptomatischen und palliativen Therapieansätzen. Aufgrund des fortschreitenden Charakters der Erkrankung mit individuell unterschiedlichen Verläufen in Bezug

auf Symptomlokalisierung und Verlaufsgeschwindigkeit ergeben sich komplexe Behandlungsbedarfe. Im Idealfall werden diese durch ein multiprofessionelles Team aus spezialisierten Ärzten (insb. der Neurologie, Pulmologie und Gastroenterologie), Pflegekräften, Therapeuten (Logopäden, Ergo- und Physiotherapeuten), Psychologen und Hilfsmittelversorgern übernommen, welche koordiniert und organisiert zusammenarbeiten<sup>10</sup>. Die Indikationsstellung der einzelnen Behandlungen erfolgt überwiegend erfahrungsbasiert und ohne strukturierte Erfassung des subjektiven Erlebens der Patienten. Bisher wurden in vielen Bereichen der symptomatischen und palliativen Therapie keine klaren Kriterien definiert, was in aktuellen Therapieleitlinien und relevanten regionalen Unterschieden zum Ausdruck kommt.

Laut einer europäischen Umfrage erhalten 83 % der ALS-Patienten physiotherapeutische Behandlungsmaßnahmen<sup>11</sup>. Hierdurch wird deutlich, dass die Physiotherapie innerhalb der fachübergreifenden Behandlung einen gewichtigen Anteil hat. Eine besondere Herausforderung für die Physiotherapie bei der ALS ist die Therapiedurchführung im Kontext der unaufhaltbaren progredienten motorischen Symptomatik. Trotz der weit verbreiteten Anwendung der Physiotherapie bei der ALS, fehlen Untersuchungen in Bezug auf die Art, Häufigkeit und Dauer der Therapiemaßnahmen. Eine systematische Erfassung des subjektiven Erlebens physiotherapeutischer Maßnahmen in der Versorgungsrealität der ALS mit PROM und PREM, insbesondere online-basiert, existiert bisher nicht.

Bestimmte Symptome wie Schmerz oder Appetitverlust sind aufgrund ihrer subjektiven Dimension teils schwer mess- und quantifizierbar. ALS-Patienten berichten im klinischen Alltag häufig über eine zunehmende Appetitlosigkeit. Der genussvolle Umgang mit Ernährung ist zusätzlich ein relevanter Bestandteil der Lebensqualität. Die Ursachen des Appetitverlustes bei der ALS sind wissenschaftlich noch nicht vollständig geklärt. In einer aktuellen Studie wird ein Zusammenbruch zentraler Prozesse der Energiehomöostase bei der ALS diskutiert<sup>12</sup>. Einige Studien benennen einen Hypermetabolismus als Ursache, wobei keine Untersuchung diesen Zusammenhang konsequent nachgewiesen hat<sup>13</sup>. Der Appetitverlust konnte als ein Faktor für den Gewichtsverlust bei der ALS identifiziert werden<sup>14,15</sup>, welcher sich häufig schwerwiegend im Erkrankungsverlauf der ALS entwickelt<sup>16</sup>. Der Ernährungszustand der Patienten ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben bei der ALS<sup>15,17,18</sup>. Der Gewichtsverlust vor Erkrankungsbeginn, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder im Krankheitsverlauf ist mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert<sup>15,17,19,20</sup>. Die in dieser Arbeit beschriebene Studie erfasst erstmals systematisch das subjektive Symptom des Appetitverlustes bei der ALS mit Unterstützung von PROM. Zudem konnten Ergebnisse der hier vorliegenden Studie in einer weiteren internationalen Untersuchung, welche den Appetitverlust durch PROM im Rahmen ambulanter Visiten erfasst<sup>21</sup>, reproduziert werden. Durch die systematische Untersuchung des

subjektiven Symptoms Appetitverlust bei der ALS wird ein verbessertes Verständnis der Zusammenhänge zwischen Appetit- und Gewichtsverlust angestrebt, um eine frühe therapeutische Intervention zu ermöglichen.

Ein etabliertes Messinstrument des Krankheitsverlaufs der ALS ist der ALS-FRS (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale). Der ALS-FRS erfasst mittels einer teilweise subjektiven Patientenbewertung die Erkrankungsschwere und Progression. Da klassische Surrogatmarker bei der ALS nicht zur Verfügung standen, wurde der ALS-FRS initial als einfach anzuwendendes Bewertungsinstrument für den Einsatz in klinischen Studien entwickelt<sup>22,23</sup>. Später erfolgte eine Revision und aus dem ALS-FRS wurde der ALS-FRSr (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale, revised)<sup>24</sup>, welcher respiratorische Funktionseinschränkungen im Erkrankungsverlauf berücksichtigt. Der ALS-FRSr ist die am häufigsten verwendete Funktionsbewertungsskala bei der ALS und hat sich inzwischen neben der Anwendung in Studien auch in der klinischen Versorgungsroutine etabliert. Als Interview geführt, zeigte sich eine hohe inter- und intraindividuelle Reliabilität<sup>25</sup>. Der ALS-FRSr ist als Selbstbewertungsskala validiert und kann von Patienten ohne professionelle Unterstützung beantwortet werden<sup>26</sup>.

## 1.2. Zielstellung

Das übergeordnete Ziel der ausgewählten Publikationen war die Verbesserung der symptomatischen und palliativen Behandlung der ALS durch die digital gestützte Einführung der Patientenperspektive in den Dimensionen Krankheitsverlauf, Symptom und Therapie. Durch die ausgewählten Studien wird die digitale Integration von PROM und PREM in die klinische Versorgung der ALS nachvollziehbar aufgezeigt. Studie 1 stellt chronologisch die letzte Arbeit dar und baut auf die vorangegangenen Untersuchungen (Studie 2 und 3) auf. Mit Hilfe online erfasster PROM und PREM wurde in Studie 1 die Patientenperspektive und Patientenerfahrung in Bezug auf physiotherapeutische Maßnahmen bei der ALS untersucht. Über diesen Weg sollten detailliertere Erkenntnisse über die Rolle der Physiotherapie im gesamten Versorgungsprozess der ALS gesammelt werden. In Studie 2 wurden die zuvor etablierten technischen Strukturen genutzt, um die Patientenperspektive in Bezug auf den Appetitverlust als ein subjektives Symptom bei der ALS online zu erfassen. Ziel der Untersuchung war es, durch die Patientenperspektive den Verlauf und die Zusammenhänge von Appetitverlust und assoziiertem Gewichtsverlust bei der ALS zu evaluieren. Mit Studie 3 wurde zunächst der patientenseitig bewertete Krankheitsverlauf online erfasst, die technische Machbarkeit, die Akzeptanz und die Evaluation der Nutzbarkeit der digitalen Datenerfassung untersucht und damit die methodischen Voraussetzungen geschaffen.

Studie 1 erfasste zunächst die epidemiologischen Daten und die Verordnungsdaten physiotherapeutischer Maßnahmen bei der ALS. Mit Hilfe des „Measure Yourself Medical Outcome Profile“ (MYMOP) wurde das im Vordergrund stehende motorische Symptom in Verbindung mit der daraus resultierenden Aktivitätsbeschränkung sowie dem Wohlbefinden durch den Patienten selbst definiert und bewertet. Die patientenseitige Zufriedenheit mit den angebotenen physiotherapeutischen Maßnahmen in Relation zum Krankheitsverlauf konnte mit dem „Net Promotor Score“ (NPS) dargestellt werden. Die Möglichkeit der Online-Bewertung wurde den Patienten im Rahmen der Untersuchung erstmalig über das Internetportal „Ambulanzpartner“ eingeräumt.

Studie 2 untersuchte mit dem „Council on Nutrition Appetite Questionnaire“ (CNAQ) den Appetitverlust als nichtmotorisches Symptom der ALS. Dieser wurde den Patienten online über die Internetapplikation [www.ALShome.de](http://www.ALShome.de) zur Verfügung gestellt. Parallel dazu wurden das Gewicht und der ALS-FRSr ermittelt. Ziel der Untersuchung war es, einen detaillierteren Einblick in die Entwicklung des Appetitverlusts bei der ALS zu gewinnen und weitere mögliche Risikofaktoren zu identifizieren.

In Studie 3 wurde der ALS-FRSr als PROM online etabliert und mit offline erhobenen Bewertungsdaten verglichen, um die Reliabilität und Validität der Methode zu prüfen. Zusätzlich wurden verschiedenen Belastungsfaktoren und die Compliance in Verbindung mit der Online-Methode untersucht.

## **2. Methodik**

### 2.1. Studiendesign und Teilnehmer

Studie 1 war eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie, an der eine fortlaufende Kohorte von ALS-Patienten aus der ALS-Ambulanz der Charité - Universitätsmedizin Berlin, teilnahm. 45 ALS-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Basisanalyse epidemiologischer Daten, von Krankheitssymptomen sowie Art und Häufigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen. Eine Untergruppe von 20 Patienten beantwortete online den MYMOP und NPS über einen Zeitraum von 6 Monaten.

Studie 2 untersuchte in einer Längsschnittbeobachtung den Anteil von Patienten der ALS-Ambulanz der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit signifikantem Appetitverlust und antizipiertem Gewichtsverlust. Insgesamt 51 ALS-Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis und wurden in die Studie eingeschlossen. Die Beobachtung erfolgte über einen Zeitraum von 6 Monaten.



Studie 3 war eine prospektive monozentrische Studie der ALS-Ambulanz der Charité zur Überprüfung der Validität und Reliabilität des online erhobenen ALS-FRSr im Vergleich zur Offline-Befragung zu Beginn der Studie und nach 3,5 Monaten. 162 ALS-Patienten erklärten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. 144 dieser Patienten führten mindestens eine Online-Bewertung durch. 17 Patienten wurden aufgrund von Protokoll-Abweichungen aus der Bewertung ausgeschlossen. Somit flossen die Daten von 127 Patienten in die statistische Analyse ein.

## 2.2. Analysekriterien, Datenauswertung und statistische Methoden

In allen aufgeführten Studien musste bei den teilnehmenden Patienten die mögliche, wahrscheinliche oder definitive Diagnose einer ALS-Erkrankung nach den revidierten El-Escorial-Kriterien<sup>27</sup> vorliegen. Ein vorhandener Internetzugang war in allen drei Studien eine Voraussetzung zur Teilnahme. Patienten mit klinisch signifikanten kognitiven Beeinträchtigungen oder zusätzlichen lebenslimitierenden Erkrankungen waren von der Teilnahme ausgeschlossen. In Studie 1 waren ein Erkrankungsstadium mit mindestens einer motorischen Einschränkung und eine physiotherapeutische Behandlung Voraussetzung. In Studie 2 konnten Patienten mit einer konsumierenden Erkrankung, einer Essstörung und einer bereits vor Studienbeginn vorhandenen Ernährungssonde nicht teilnehmen.

Studie 1: Die Physiotherapie (PT) wurde von einem auf die ALS spezialisierten neurologischen Facharzt verordnet. Die durchführenden Physiotherapeuten waren speziell für neurologische Erkrankungen einschließlich der ALS ausgebildet. Die krankengymnastische Behandlung beinhaltete nach individuellem Bedarf zusätzliche spezielle Behandlungen wie z.B. Massage, Lymphdrainage, Wärmebehandlungen und Atemtherapie. Die Gesamtbehandlungsdauer pro Woche sowie die einzeln genannten Behandlungssegmente pro Woche wurden dokumentiert. Zur Fokussierung auf bestimmte beeinträchtigende motorische Symptome wurde ein kurzer, patientengenerierter und problemspezifischer Fragebogen, das Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP), verwendet<sup>28,29</sup>. Dieses PRO-Instrument kam bei ALS-Patienten bisher nicht zur Anwendung. Die Patienten definierten zuerst ein Krankheitssymptom, welches sie am meisten belastet und auf welches sich die Behandlung beziehen soll. Als zweites wählten die Patienten eine Aktivität, welche durch das gewählte Krankheitssymptom wesentlich beeinträchtigt ist. Parallel dazu wurde das allgemeine Wohlbefinden beurteilt. Alle Bewertungen erfolgten auf einer 7-stufigen Likert-Skala im Rückblick auf die vergangene Woche. Für die Bewertung der Patientenzufriedenheit mit den physiotherapeutischen Maßnahmen wurde eine numerische Bewertungsskala (NRS) verwendet, welche sich aus dem NET Promotor Score (NPS)<sup>30,31</sup> ableitet. Der NPS ist ein weit verbreitetes Bewertungsinstrument im Marketing von Unternehmen, welches in jüngerer Zeit auch Anwendung in medizinischen Studien findet<sup>32,33</sup>. Es handelt sich um eine Kennzahl, die aus einer einzigen Frage resultiert: „Wie wahrscheinlich ist es, dass sie

den Service (das Produkt) einem Freund oder Kollegen weiterempfehlen werden?“. Die Antworten werden auf einer Skala von 0 bis 10 gemessen, wobei der Wert 10 äußerst wahrscheinlich und der Wert 0 unwahrscheinlich bedeutet. Die Patienten, welche mit 9 oder 10 antworten, werden als Promotoren und diejenigen, welche mit 0 bis 6 antworten als Detraktoren bezeichnet. Bewertungen mit den Werten 7 und 8 gelten als passiv. Der NPS errechnet sich nach der Formel:  $NPS = Promotoren - Detraktoren$  (jew. in % aller Befragten). Der Wertebereich des NPS reicht von -100 (jeder ist ein Kritiker) bis +100 (jeder ist ein Befürworter). Ein positiver NPS wird als gut und ein NPS >50 wird als ausgezeichnet angesehen. Um Probleme bei der NPS-Kategorisierung zu vermeiden, kann alternativ auf die Berechnung des NPS verzichtet und nur der durchschnittliche NRS angegeben werden, welcher die Weiterempfehlung widerspiegelt<sup>31</sup>.

Studie 2: Zur Messung des Appetitverlusts wurde der Council on Nutrition Appetite Questionnaire (CNAQ) verwendet. Es handelt sich um einen Fragebogen mit acht zu bewertenden Einzelaussagen. Diese werden anhand einer verbal beschrifteten Likert-Skala mit fünf Punkten (a=1 bis e=5) bewertet. Die CNAQ-Gesamtpunktzahl bildet sich aus der Summe der Einzelpunkte, wobei niedrigere Punkte auf eine Verschlechterung des Appetits hinweisen<sup>34</sup>. Das einfache Bewertungsinstrument wurde für Patienten in Pflegewohngemeinschaften und Pflegeheimen entwickelt. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde nach der Formel  $\text{Gewicht} / \text{Körperoberfläche}$  kalkuliert. Eine Mangelernährung wurde mit einem BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> bei Patienten <65 Lebensjahre (Lj.) und einem BMI <20 kg/m<sup>2</sup> bei Patienten >65 Lj. definiert<sup>17,35</sup>. Zusätzlich wurde eine Mangelernährung bei einem Gewichtsverlust von 3,5 % in drei Monaten, 5 % in 6 Monaten oder 10 % in einem Jahr festgelegt<sup>17,35,36</sup>.

Studie 3: In dieser Studie ist der ALS-FRSr wesentlicher Bestandteil der Untersuchung. Diese Skala bewertet die Domänen Fein- und Grobmotorik, Bulbärfunktion und Atmung welche auf 12 kurze Fragen aufgeteilt sind. Jede Frage wird auf einer abgestuften 5-Punkte-Skala (0 bis 4) beantwortet. 4 bedeutet keine Einschränkung, 0 bedeutet einen kompletten Funktionsverlust. Die Gesamtpunktzahl der Scala reicht somit von 0 bis 48 Punkten. Der Punktverlust des ALS-FRSr-Wertes pro Monat oder  $\Delta\text{ALS-FRSr}$  zeigt die Verschlechterungsrate an und kann als prognostisches Maß eingesetzt werden<sup>37</sup>.

Für die Online-Selbstbewertung der PT wurde in der Studie 1 das Internetportal „Ambulanzpartner“ des Fallmanagement-Netzwerks der Ambulanzpartner Soziotechnologie GmbH (APST) verwendet<sup>38</sup>. Dieses Portal wurde als digitale Plattform für das multiprofessionelle und multizentrische Fallmanagement der ALS-Erkrankung und die Versorgungsforschung entwickelt<sup>39-41</sup>. Inzwischen findet es bei weiteren schweren und komplexen neurologische Erkrank-

kungen Anwendung<sup>42</sup>. Die Studienteilnehmer gelangten über einen personalisierten, passwortgeschützten Zugang auf der Internetseite in eine elektronische Versorgungsakte. Die Selbstbewertungsinstrumente wurden für diese Studie an dieser Stelle implementiert. Für die Studien 2 und 3 wurde die Internet-Applikation [www.ALShome.de](http://www.ALShome.de) verwendet. Zusätzlich wurde ein Content Management System (CMS) entwickelt, welches auf einer existierenden Microsoft® SQL Datenbank der Patientenverwaltungssoftware der ALS-Ambulanz der Charité basierte. Eine zusätzlich implementierte Verwaltungssoftware diente zur Erstellung und Auswertung von Online-Fragebögen. Die Studienteilnehmer erhielten einen personalisierten und passwortgeschützten Zugang. Auf der Internetseite wurden entsprechend des aktuellen Visitenzeitpunkts die Fragebögen über einen sogenannten Assistenten präsentiert. Die zurückliegenden Visiten wurden graphisch aufgearbeitet und dem Patienten angezeigt. Geplante Besuche wurde kalendarisch und inhaltlich aufgelistet.

Für die statistische Auswertung wurden die Daten mit SPSS-Statistik für Microsoft® Windows (Version 24.0 in Studie 1; Version 19.0.0.1 in den Studien 2 und 3) analysiert. In allen Studien kam eine deskriptive Statistik zur Anwendung. Es wurden die Ergebnisse als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) bei normalverteilten- und als Medianwert mit Maximum/Minimum bei nicht normalverteilten Daten errechnet. Aufgrund der Struktur der Skalen erfolgte in den Studien 1 und 3 eine Korrelationsanalyse mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman'sches Rho). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen gepaarten Proben wurde mit einem t-Test analysiert. Die Weiterempfehlung der Physiotherapie in Studie 1 wurde mit dem Wilcoxon-Test für verwandte Proben getestet. Aufgrund des Studiendesigns als Beobachtungsstudie erfolgte keine Anpassung der Daten für Mehrfachvergleiche. In Studie 2 wurden in Bezug auf den CNAQ Zwei-Stichproben-T-Tests zwischen den Gruppen „milde bis schwere Symptomstärke“ vs. „nicht beeinträchtigt“ und innerhalb der Gruppen mit subjektiven Symptomen (Schluckstörung, Dyspnoe, Orthopnoe und Ateminsuffizienz) durchgeführt. Für eine Analyse der BMI-Daten und der gemittelten CNAQ-Werte (Baseline vs. Follow-up) wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Für weitere Analysen wurde in den Studien 2 und 3 eine Multiple Lineare Regression angewendet. In Studie 3 wurde die Übereinstimmung zwischen dem Online- und Offline-ALS-FRSr durch Erstellung von mean-difference-plots (*m-d-Plots*) nach Martin Bland und Douglas G. Altman ermittelt. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem zweiseitigen Niveau  $P \leq 0,05$  angenommen.

### 2.3. Ethische Bewertung und Datenschutzkonzept

Alle drei Studien wurden der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charitéplatz 1, 10117 Berlin) vorgelegt und haben ein positives Votum erhalten. Die Patienten

erhielten eine schriftliche Patienteninformation und unterzeichneten vor Einschluss ein schriftliches Einverständnis. In Systemen, die Daten über das Internet elektronisch erfassen, speichern und verarbeiten, gilt dem Schutz dieser Daten höchste Priorität. Dies gilt insbesondere für personenbezogene bzw. medizinische Daten. Allen drei Projekten liegt ein positives Datenschutzvotum des Datenschutzbeauftragten der Charité zugrunde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Studie 1

45 ALS-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und führten die Basisbewertung durch. 60 % der eingeschlossenen Patienten führten die erste Online-Bewertung mit dem MYMOP und dem NPS durch. 44 % der Patienten haben die 20-wöchige Online-Bewertung mit vollständigen Datensätzen abgeschlossen. Die durchschnittliche Gesamtdauer der verordneten Krankengymnastik lag bei 142,7 min/Woche (SD: 60,4), aufgeteilt auf eine durchschnittliche Anzahl der Behandlungseinheiten von 2,9 Sitzungen/Woche (SD: 1,2). Ergänzend zu den krankengymnastischen Behandlungen wurden zusätzliche Maßnahmen wie Lymphdrainage, Massage, Wärmetherapie und Atemtherapie aufaddiert, so dass sich eine durchschnittliche wöchentliche Gesamttherapiedauer von 269,3 min (SD: 138,6) errechnet. Ergotherapeutische sowie logopädische Maßnahmen sind in dieser Darstellung nicht enthalten. Online-Teilnehmer, welche die Studie vorzeitig abbrachen, zeigten eine Tendenz, weniger Behandlungsmaßnahmen zu erhalten. Eine statistische Signifikanz ließ sich hierbei allerdings nicht nachweisen ( $P=0,19$ ). Die Krankheitsprogression (mittlerer Punktverlust des ALS-FRSr/Monat seit festgestelltem Krankheitsbeginn =  $\Delta$ ALS-FRSr) lag mit 0,57 (SD: 0,4) niedriger als in anderen ALS-Populationen<sup>43</sup>. In der Online-Kohorte spiegelte sich ein konstanter Rückgang der motorischen Funktionen durch einen erwarteten signifikanten Rückgang des ALS-FRSr-Gesamtpunktwerts von 39,4 auf 36,4 ( $P=0,05$ ) wider. Die Gruppe der 40 % Patienten, welche nicht an der Online-Bewertung teilnahmen, zeigte im Vergleich zu den teilnehmenden Patienten ein signifikant stärker fortgeschrittenes Krankheitsstadium (ALS-FRSr: 34,4 vs. 38,5;  $P=0,05$ ). 16 % der Patienten haben die Bewertung nach 7,7 Wochen (SD: 5,8) vorzeitig abgebrochen. Es fand sich unter der Gruppe der Studienabbrecher ein höherer Anteil weiblicher Patienten (43 % vs. 20 %), tendenziell stärker betroffene Patienten (ALS-FRSr: 36,1 vs. 39,4;  $P=0,13$ ) und eine höhere Progressionsrate ( $\Delta$ ALS-FRSr: 0,72 vs. 0,53;  $P=0,19$ ).

Der Baseline-Gesamtwert des MYMOP von 3,0 (SD 0,9; N=45) zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Baseline-Gesamtwert des ALS-FRSr ( $r=0,27$ ;  $P=0,17$ ). Währenddessen korrelierte der MYMOP mit einzelnen Domänen des ALS-FRSr in Bezug auf einen Funktionsverlust der Arme und Beine ( $r=0,45$ ;  $P=0,003$ ). Die höchste Korrelation beider Skalen

konnte reproduzierbar für die unteren Extremitäten und dem MYMOP nachgewiesen werden ( $r=0,62$ ;  $P<0,001$ ). Der Gesamtwert des MYMOP stieg in der Online-Kohorte ( $N=20$ ) von 2,9 auf 3,7 ( $P=0,005$ ), die MYMOP-Domäne Aktivität von 3,1 auf 4,0 ( $P=0,02$ ) und die Domäne des am meisten belastenden Symptoms stieg von 3,1 auf 3,9 ( $P=0,02$ ). Der Teilbereich des Wohlbefindens zeigte einen starken Trend zur Verschlechterung nach 20 Wochen (2,6 auf 3,2;  $P=0,08$ ).

Der Gesamtwert der Weiterempfehlung der Physiotherapie mit dem NPS stieg von 7,6 auf 8,6 ( $P=0,02$ ). Bei den 16 % Studienabbrechern konnten wir eine nicht statistisch signifikante Abnahme der Weiterempfehlung, auf Grundlage der letzten Bewertung vor dem Ausscheiden, feststellen (7,4; SD 2,2 vs. 7,0; SD 3,5). Folgende Faktoren hatten statistisch keinen Einfluss auf die Weiterempfehlung: Alter, Geschlecht, Umfang der Physiotherapie, Lokalisation des am stärksten beeinträchtigten Symptoms, Grad der Funktionsbeeinträchtigung und Wohlbefinden oder Aktivität. Der NPS zeigte einen Punkteanstieg von 20 in der ersten Woche auf 50 zum Ende des Beobachtungszeitraums.

### 3.2. Studie 2

Insgesamt wurden 51 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Darunter waren 34 Männer mit einem Durchschnittsalter von 58,4 Jahren (SD: 9,4; Range: 37-73) und 17 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 59,1 Jahren (SD: 7,7; Range: 42-73). 16 % der Patienten erhielten während der sechsmonatigen Studiendauer eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG). 9 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. 16 % haben die Studie vorzeitig abgebrochen. Zu Studienbeginn wurde bei 46 % der Studienpopulation eine Mangelernährung diagnostiziert<sup>17,35,36</sup>. 12 % hatten einen erniedrigten BMI und 40 % hatten bereits vor dem Studienbeginn einen Gewichtsverlust nach den definierten Kriterien (Definition: siehe Methoden) erlitten.

Der mittlere CNAQ-Score in der Baseline-Visite betrug 28,1 (SD: 3,9; Range: 20-33). Zu Studienbeginn wurde bei 47 % der Patienten ein schwerer Appetitverlust mit dem CNAQ ( $CNAQ \leq 28$ ) festgestellt. Der Anteil des Appetitverlusts stieg im Verlauf der Studie auf 65 % der Patienten. Außerdem zeigte sich während des Studienverlaufs eine signifikante Zunahme des Appetitverlusts (mittlerer Baseline-CNAQ=28,1;  $n=5$ ; nach 6 Monaten mittlerer Baseline-CNAQ=26,5;  $n=31$ ;  $t_{30}=3,433$ ;  $P=0,02$ ).

Während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums zeigte sich ein mit dem Appetitverlust assoziierter Gewichtsverlust. Der mittlere BMI in der Gruppe mit schwerem Appetitverlust verringerte sich signifikant von 22,9 auf 21,6  $\text{kg/m}^2$  ( $t_{15}=3,829$ ;  $P=0,002$ ). Eine signifikante

Reduktion wurde auch in der Gruppe ohne Appetitverlust gefunden, wobei hier der BMI von 24,4 auf 23,4 kg/m<sup>2</sup> abnahm ( $t_{17}=3,055$ ;  $P=0,007$ ). Zusammenfassend zeigt sich nach 6 Monaten in der Gruppe<sub>CNAQ $\leq$ 28</sub> ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 5 %, verglichen mit 2 % Gewichtsverlust in der Gruppe<sub>CNAQ $>$ 28</sub>. 7 von 24 Patienten in der Baseline-Gruppe<sub>CNAQ $\leq$ 28</sub> verstarben im Verlauf der Studie. Im Vergleich dazu verstarben von 27 Patienten in der Baselinegruppe Gruppe<sub>CNAQ $>$ 28</sub> 2 Patienten.

Ein schwerer Appetitverlust (CNAQ $\leq$ 28) wurde bei 59 % der Patienten mit einer leichten bis schweren Dyspnoe festgestellt. Im Gegensatz dazu hatten nur 32 % der Patienten ohne Dyspnoe einen schweren Appetitverlust ( $t_{49}=2,610$ ;  $P=0,12$ ). Die multiple Regressionsanalyse konnte zeigen, dass Dyspnoe ( $P=0,001$ ;  $R^2=0,223$ ) und Alter ( $P=0,038$ ;  $R^2=0,233$ ) signifikant mit einem Appetitverlust korrelierten.

### 3.3. Studie 3

Insgesamt unterschrieben 162 Patienten die Einwilligungserklärung, wobei 89 % der Patienten mindestens eine Online-Visite durchführten. 78 % der Patienten nahmen jeweils eine Bewertung online und offline in einem zeitlichen Abstand unterhalb von 4 Wochen vor, so dass sie die Protokollbedingungen erfüllten und in die statistische Analyse einbezogen wurden. Der durchschnittliche Baseline ALS-FRSr im Studienzentrum betrug 33,6 (SD: 9,1) im Vergleich zum online bewerteten ALS-FRSr mit 33,8 (SD: 9,1). Nach 3,5 Monaten zeigte sich ein durchschnittlicher ALS-FRSr im Studienzentrum mit 31,9 (SD: 8,7) im Vergleich zum Online-ALS-FRSr mit 31,8 (SD: 8,7). Das  $\Delta$ ALS-FRSr lag zu Studienbeginn bei 0,77 (SD 0,79). Die mediane Erkrankungsdauer bei Studienbeginn betrug 23 Monate.

Die Korrelation zwischen Baseline- und erstem Online-ALS-FRSr war mit einem Koeffizienten von 0,96 sehr hoch ( $p<0,001$ ). Die Übereinstimmung zwischen den beiden Datenerfassungsmethoden war sehr hoch. Die Verteilung der Differenzen war normal, was darauf hindeutet, dass es keine systematische richtungsabhängige Verzerrung gab. Mehr als 95% aller Messpaare waren innerhalb der definierten Grenzen. Vergleichbar hoch war der Grad der Korrelation bei der Studienabschlussvisite in der Klinik und dem zeitlich am nächsten liegenden Online-ALS-FRSr (0,965,  $P<0,001$ ). Erneut zeigten sich mehr als 95 % der Daten innerhalb der definierten Grenzen. Diese Daten lassen auf eine sehr gute Übereinstimmung schließen.

Basierend auf der Zusatzfrage: „Wer hat den Fragebogen ausgefüllt?“ wurden 22,4 % der Online-Beurteilung von einer Pflegeperson erhoben. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem selbstbewerteten ALS-FRSr zum Baseline-Besuch, dem selbstbewerten Online-ALS-FRSr

sowie dem Online-ALS-FRSr, welcher von den Pflegepersonen erfasst wurde. In beiden Gruppen wurden keine relevanten Verzerrungen festgestellt. 11 % der Patienten, welche ihre schriftliche Einwilligung erteilt hatten, schlossen die Online-Bewertung nicht ab. Es gab hierbei keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Alter, Krankheitsdauer oder ALS-FRSr. Beim Geschlecht zeigte sich ein Trend in Richtung eines höheren Frauenanteils bei der Gruppe, welche die Online-Bewertung nicht abgeschlossen hat. Bei der Befragung zur zeitlichen sowie zur emotionalen und körperlichen Belastung gaben mehr als 95 % der befragten Patienten an, durch die Online Selbsteinschätzung nicht oder nur geringfügig belastet zu sein. Bei der zweiten Online-Visite 3 Monate später war hierbei keine signifikante Veränderung zu beobachten.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der grundsätzlichen Ergebnisse**

Die ausgewählten Arbeiten leisten einen wesentlichen Beitrag zur Integration der digital erfassten Patientenperspektive und Patientenerfahrung zur Unterstützung symptomatischer Therapiestrategien bei der ALS. Die Entwicklung erstreckt sich hierbei über Bewertung des Krankheitsverlaufs, hin zur Selbstbewertung von erkrankungsspezifischen Symptomen bis zur Erfassung der Patientenerfahrung mit Therapiemaßnahmen.

Für die Studie 1 wurden erstmalig physiotherapeutische Maßnahmen mit Hilfe von online erfasster Patientenbewertung (PROM) zum wahrgenommenen Verlauf, zu Symptomen und Wohlbefinden untersucht und um eine online Patientenempfehlung (PREM) ergänzt. Die Studienteilnehmer erhielten mit einer wöchentlichen Gesamttherapiezeit von 269,3 Minuten umfangreiche physiotherapeutische Maßnahmen. Die Verordnungen erfolgten durch ein hochspezialisiertes ALS-Zentrum, das den Schwerpunkt der Behandlung in eine umfassende Versorgung legt und daher unter Umständen eine höhere Aufmerksamkeit für die Notwendigkeit physiotherapeutischer Behandlungen vorhanden ist. Es fand sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der verordneten Menge oder Frequenz der Physiotherapie und der allgemeinen Weiterempfehlung. Eine Korrelation zwischen dem online erhobenen MYMOP und der motorischen Domäne des in der Ambulanz erhobenen ALS-FRSr war statistisch hoch signifikant. Hinweise dafür, dass der gemessene Rückgang des Wohlbefindens und der Motorik mit der daraus resultierenden Aktivitätsbeschränkung einen signifikanten Einfluss auf die allgemeine Patientenempfehlung physiotherapeutischer Maßnahmen hat, zeigten sich nicht. Im Gegenteil, die patientenseitige Weiterempfehlung war im Verlauf der gesamten Studie bei der Mehrheit der Teilnehmer trotz des progredienten Funktionsverlustes und des reduzierten Wohlbefindens ansteigend. Allerdings erfassten die gewählten Instrumente keinen weiteren

Nutzen der Physiotherapie, insbesondere deren soziale und psychologische Bedeutung. Der NPS war mit einem Wert von 20 in der ersten Online-Bewertung hoch. In Woche 20 erreichte der NPS einen Wert von 50, was einer ausgezeichneten Bewertung entspricht und auf eine hohe Akzeptanz physiotherapeutischer Maßnahmen innerhalb der Studienkohorte hindeutet. Die überwiegend positive Empfehlung physiotherapeutischer Maßnahmen im Kontext fortschreitender motorischer Einschränkungen bei der ALS, lässt sich durch das etablierte rehabilitative Konzept der Physiotherapie nicht vollständig erklären. Die Therapieziele von Physiotherapeuten, welche als interdisziplinäre Teammitglieder in die Betreuung des ALS eingebunden sind, gehen über körperliche und funktionelle Bereiche hinaus. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Physiotherapie und insbesondere dem Therapeuten eine weitreichendere Rolle im symptomatischen und palliativen Behandlungskonzept der ALS zukommt. Diese Erkenntnisse können dazu beitragen, die Wahrnehmung der Physiotherapie für die ALS-Erkrankung und ihre spezifischen individuellen Behandlungsbedarfe zu verändern. Palliative und multidisziplinäre Behandlungsansätze sollten in den Behandlungsleitlinien und in der Ausbildung und Qualifikation von Therapeuten für die Behandlung der ALS verstärkt Beachtung finden. Auch für die Planung zukünftiger Untersuchungen physiotherapeutischer Maßnahmen ist von Interesse, den rehabilitativen Aspekt zurückzustellen und Patientenperspektive und Patientenzufriedenheit in den Fokus zu nehmen.

Studie 2 nutzte die in Studie 3 geschaffenen technischen und methodischen Grundlagen der Online-Selbstbewertung. Sie bewertet erstmals den Appetitverlust im Rahmen der ALS mit Unterstützung eines online erhobenen PROM. Ein schwerer Appetitverlust wurde bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer nachgewiesen. Während des Erkrankungsverlaufes der ALS lässt sich sowohl eine Zunahme der Häufigkeit als auch eine Zunahme der Schwere des Appetitverlusts feststellen. Die Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Appetitverlust und Gewichtsverlust bei der ALS nachweisen. Diese Erkenntnis ist von Bedeutung, da der Gewichtsverlust bei der ALS als unabhängiger Mortalitätsfaktor identifiziert wurde<sup>17</sup>. Interessanterweise konnte in dieser Studie keine Verbindung zwischen dem Appetitverlust und einer Schluckstörung im Rahmen der Erkrankung hergestellt werden. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Appetitverlust und einer Dyspnoe. Eine neuere Studie konnte dieses Ergebnis nicht reproduzieren, zeigte aber einen geringen Effekt in Verbindung mit bulbären Symptomen<sup>21</sup>. Hinweise auf eine häufigere Depression wurde im Zusammenhang mit einem bulbären Krankheitsverlauf gefunden<sup>44</sup>. Affektive Symptome wurden in der Studie 2 nicht explizit untersucht. Bezüglich des Zusammenhangs des Appetitverlust und depressiver Symptome sind weitere Untersuchungen notwendig.



Studie 3 wurde als erste durchgeführt und schaffte methodische und technische Grundlagen für die nachfolgenden Untersuchungen. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine online durchgeführte Selbstbewertung des Erkrankungsverlaufes mit dem ALS-FRSr über eine Internetapplikation realisierbar und zuverlässig ist. Es zeigte sich eine hohe Bereitschaft der ALS-Patienten den Fragebogen über ein Internetportal zu beantworten. Die Korrelation zwischen dem online erhobene ALS-FRSr und dem während der Ambulanzvisiten konventionell beantworteten Fragebogen war hoch signifikant. Die digital erhobenen Daten hatten durch den Einsatz technischer Assistenten eine höhere Datenqualität als die papierbasierten Daten. So konnten elektronisch nur vollständig ausgefüllte Fragebögen abgegeben werden. Die nachgewiesene Zuverlässigkeit und die verbesserte Datenqualität der Online-Methode ist kongruent mit vorangegangenen Arbeiten<sup>45</sup>. Eine erhöhte psychische oder physische Belastung im Rahmen der Online-Selbstbewertung wurde von den Patienten nicht wahrgenommen bzw. berichtet.

#### 4.2. Limitationen

Eine grundsätzliche Limitation aller genannten Untersuchungen ist die monozentrische Durchführung an einem hochspezialisierten Versorgungszentrum in einem technologisch fortgeschrittenen Land mit einem überwiegend städtischen Umfeld der Patienten. Eine vorhandene Internetanbindung war eine Voraussetzung zur Durchführung der Studien. Hierdurch werden unter Umständen ältere Patienten, Patienten aus dem ländlichen Raum sowie Patienten mit einer geringeren technischen Affinität ausgeschlossen. Die Patienten waren in eine hochspezialisierte Behandlungs- und Versorgungsstruktur eingebunden, wodurch Verzerrungen möglich sind. Insofern können die Ergebnisse nicht allgemein auf andere Länder und Bevölkerungsgruppen angewandt werden. In allen aufgeführten Studien waren männliche Teilnehmer überrepräsentiert. In der chronologischen Abfolge der Studien zeigt sich ein Trend, hin zu einem höheren Frauenanteil in der jüngsten Arbeit. Um diese Verzerrung weiter zu reduzieren wurden die Studienteilnehmer offline im Studienzentrum rekrutiert.

Einige für die einzelnen Studien bedeutende individuelle Limitationen werden im Folgenden gesondert genannt. In Studie 1 wurde die Therapieempfehlung mit dem NPS, einem eindimensionalen Fragebogen erfasst. Ein eindimensionaler Fragebogen gilt als unbeständiger als ein zusammengesetzter Index. Die Messung der Zufriedenheit in Form einer allgemeinen Frage kann zu einer Überbewertung führen, weil die Patienten stärker geneigt sind unangenehme Erfahrungen zu übersehen, wenn sie eine Gesamtbewertung durchführen<sup>46</sup>. In zukünftigen Studien sollten mehrdimensionale oder offene Designs in Betracht gezogen werden, um die Patientenzufriedenheit in Verbindung mit Physiotherapie vertieft zu untersuchen. Die Durchführung der Studien erfolgte in einem Land, in dem die Kosten für physiotherapeutische

Maßnahmen im Regelfall von Krankenversicherungen übernommen werden, womit die Erkenntnisse nicht allgemein für andere Länder angewandt werden können. Daher sind weitere multizentrische nationale und multinationale Studien zur Untersuchung physiotherapeutischer Behandlungen in Bezug auf Versorgungsdaten, Patientenzufriedenheit sowie Patientenempfehlung notwendig um strukturierte Leitlinienempfehlungen verbessern zu können. Der CNAQ in Studie 2 war bisher nicht für die ALS validiert. Allerdings konnte inzwischen eine weitere Studie mit dem CNAQ einen Appetitverlust bei der ALS identifizieren<sup>21</sup>. Dennoch berücksichtigt der Fragebogen nicht alle komplexen Faktoren im Zusammenhang mit dem Appetitverlust bei der ALS.

#### 4.3. Zusammenfassung und Perspektiven

Die drei Studien konnten zeigen, dass die webbasierte Selbstbewertung bei der ALS realisierbar ist und zu einer vertiefenden Kenntnis von symptomatischen Zusammenhängen der Erkrankung beitragen kann. Eine Internet-basierte Bewertung des ALS-FRSr kann die Nachsorge der Patienten im häuslichen Bereich durch höhere Datendichte zwischen den Visiten und durch eine bessere Kenntnis von sich entwickelnden Symptomen und Beschwerden im Verlauf der Erkrankung verbessern. Durch die direkte Verknüpfung der Selbstbewertung von Symptomen und des Erkrankungsverlaufs mit der Patientenperspektive durch die Bewertung von Therapie- und Versorgungsstrukturen kann die Behandlung angepasst und damit objektivierbar verbessert werden. Dies verändert die Patientenrolle, womit der Patient aktiver in die Gestaltung seines Behandlungskonzepts eingebunden wird. Durch die Integration der Patientenperspektive in ein Versorgungsnetzwerk kann ein Netzwerkeffekt erzeugt werden. Dieser Netzwerkeffekt beschreibt einen erhöhten Nutzen einer Maßnahme oder einer Technologie (bzw. Therapie) abhängig von der Nutzerzahl im Netzwerk. Dies resultiert aus einem veränderten Verhalten der Teilnehmer im Netzwerk, wenn sie eine aktive Rolle einnehmen. Der Mehrwert ist ein Feedback des Patienten über seinen Zustand (patient reported outcome) und seine Behandlung (patient reported experience measurement). Die Integration der Patientenperspektive wird über die Online-Plattform ermöglicht, die das Netzwerk aus Akteuren (Ärzten, Patienten und Heil- und Hilfsmittelerbringern) zugrunde liegt. Die Plattform verknüpft die Akteure und erzeugt eine komplexe Datenstruktur, die in einer Datenbank abgelegt wird. Der so geschaffene digital unterstützte Bereich der medizinischen Versorgung kann als Plattform-Medizin bezeichnet werden. Hierbei können Algorithmen zur Anwendung kommen, die durch die Erfassung von Veränderungen des Gesundheitszustandes, Versorgungsprozesse auslösen oder steuern können. In einem System mit einem hohen Komplexitätsgrad könnten durch maschinelles Lernen, als Anwendungsmöglichkeit der künstlichen Intelligenz, neue Behandlungsoptionen erschlossen und Versorgungsprozesse optimiert werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Warsame R, D'Souza A., Patient Reported Outcomes Have Arrived: A Practical Overview for Clinicians in Using Patient Reported Outcomes in Oncology. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(11):2291-2301. doi:10.1016/j.mayocp.2019.04.005
2. Patrick, D.L., Burke, L.B., Powers, J.H., Scott, J.A., Rock, E.P., Dawisha, S., O'Neill, R., Kennedy, D.L., Patient-Reported Outcomes to Support Medical Product Labeling Claims: FDA Perspective. *Value Health.* 2007;10:S125-S137. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00275.x
3. Bottomley A, Jones D, Claassens L., Patient-reported outcomes: Assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *Eur J Cancer.* 2009;45(3):347-353. doi:10.1016/j.ejca.2008.09.032
4. Olde Rikkert MGM, van der Wees PJ, Schoon Y, Westert GP., Using Patient Reported Outcomes Measures to Promote Integrated Care. *Int J Integr Care.* 2018;18(2):8. doi:10.5334/ijic.3961
5. Bennett AV, Jensen RE, Basch E., Electronic patient-reported outcome systems in oncology clinical practice. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(5):336-347. doi:10.3322/caac.21150
6. Basch, E., Deal, A.M., Dueck, A.C., Scher, H.I., Kris, M.G., Hudis, C., Schrag, D., Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017;318(2):197. doi:10.1001/jama.2017.7156
7. Nilsson E, Orwelius L, Kristenson M., Patient-reported outcomes in the Swedish National Quality Registers. *J Intern Med.* 2016;279(2):141-153. doi:10.1111/joim.12409
8. Francis K, Bach JR, DeLisa JA., Evaluation and rehabilitation of patients with adult motor neuron disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(8):951-963. doi:10.1016/S0003-9993(99)90089-8
9. del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G., Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2003;60(5):813-819. doi:10.1212/01.WNL.0000049472.47709.3B
10. Ng L, Khan F., Multidisciplinary care for adults with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. Cochrane Neuromuscular Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* October 2009. doi:10.1002/14651858.CD007425.pub2
11. Borasio, G.D., Shaw, P.J., Hardiman, O., Ludolph, A.C., Sales Luis, M.L., Silani, V., Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2001;2(3):159-164.
12. Ahmed RM, Dupuis L, Kiernan MC., Paradox of amyotrophic lateral sclerosis and energy metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(10):1013-1014. doi:10.1136/jnnp-2018-318428

13. Desport, J.C., Preux, P.M., Magy, L., Boirie, Y., Vallat, J.M., Beaufrère, B., Couratier, P., Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(3):328-334. doi:10.1093/ajcn/74.3.328
14. Ludolph AC., 135th ENMC International Workshop: Nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis 18–20 of March 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(8):530-538. doi:10.1016/j.nmd.2006.04.005
15. Marin, B., Desport, J.C., Kajeu, P., Jesus, P., Nicolaud, B., Nicol, M., Preux, P.M., Couratier, P., Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(6):628-634. doi:10.1136/jnnp.2010.211474
16. Watzek, I., Physiotherapie bei ALS.  
[https://www.lateralsklerose.info/als\\_die-krankheit/therapie-bei-als/physiotherapie-bei-als/](https://www.lateralsklerose.info/als_die-krankheit/therapie-bei-als/physiotherapie-bei-als/).  
Published February 11, 2019.
17. 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(5):1059-1059. doi:10.1212/WNL.53.5.1059
18. Jawaid, A., Murthy, S.B., Wilson, A.M., Qureshi, S.U., Amro, M.J., Wheaton, M., Simpson, E., Harati, Y., Strutt, A.M., York, M.K., Schulz, P.E., A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2010;11(6):542-548. doi:10.3109/17482968.2010.482592
19. Peter, R.S., Rosenbohm, A., Dupuis, L., Brehme, T., Kassubek, J., Rothenbacher, D., Nagel, G., Ludolph, A.C., Life course body mass index and risk and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: results from the ALS registry Swabia. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(10):901-908. doi:10.1007/s10654-017-0318-z
20. Fasano, A., Fini, N., Ferraro, D., Ferri, L., Vinceti, M., Errals, Mandrioli, J., Percutaneous endoscopic gastrostomy, body weight loss and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based registry study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2017;18(3-4):233-242. doi:10.1080/21678421.2016.1270325
21. Ngo, S.T., van Eijk, R.P.A., Chachay, V., van den Berg, L.H., McCombe, P.A., Henderson, R.D., Steyn, F.J., Loss of appetite is associated with a loss of weight and fat mass in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2019;20(7-8):497-505. doi:10.1080/21678421.2019.1621346
22. Cedarbaum JM, Stambler N. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *J Neurol Sci.* 1997;152:s1-s9. doi:10.1016/S0022-510X(97)00237-2
23. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group. *Arch Neurol.* 1996;53(2):141-147.
24. Cedarbaum, J.M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., Nakanishi, A., The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci.* 1999;169(1-2):13-21. doi:10.1016/S0022-510X(99)00210-5

25. Kaufmann, P., Levy, G., Montes, J., Buchsbaum, R., Barsdorf, A.I., Battista, V., Arbing, R., Gordon, P.H., Mitsumoto, H., Levin, B., Thompson, J.L.P., QALS study group, Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFRS-R in a multicenter clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2007;8(1):42-46. doi:10.1080/17482960600888156
26. Montes, J., Levy, G., Albert, S., Kaufmann, P., Buchsbaum, R., Gordon, P.H., Mitsumoto, H., Development and evaluation of a self-administered version of the ALSFRS-R. *Neurology.* 2006;67(7):1294-1296. doi:10.1212/01.wnl.0000238505.22066.fc
27. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL., El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2000;1(5):293-299.
28. Paterson C., Seeking the Patient's Perspective: A Qualitative Assessment of EuroQol, COOP-WONCA Charts and MYMOP. *Qual Life Res.* 2004;13(5):871-881. doi:10.1023/B:QURE.0000025586.51955.78
29. Hermann K, Kraus K, Herrmann K, Joos S., A brief patient-reported outcome instrument for primary care: German translation and validation of the Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP). *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1):112. doi:10.1186/s12955-014-0112-5
30. Reichheld FF, Markey R, Reichheld FF., *The Ultimate Question 2.0: How Net Promoter Companies Thrive in a Customer-Driven World.* Rev. and expanded ed. Boston, Mass: Harvard Business Press; 2011.
31. Krol MW, de Boer D, Delnoij DM, Rademakers JJDJM., The Net Promoter Score - an asset to patient experience surveys? *Health Expect.* 2015;18(6):3099-3109. doi:10.1111/hex.12297
32. Stein N, Brooks K., A Fully Automated Conversational Artificial Intelligence for Weight Loss: Longitudinal Observational Study Among Overweight and Obese Adults. *JMIR Diabetes.* 2017;2(2):e28. doi:10.2196/diabetes.8590
33. Hamilton, D.F., Lane, J.V., Gaston, P., Patton, J.T., MacDonald, D.J., Simpson, A.H.R.W., Howie, C.R., Assessing treatment outcomes using a single question: the Net Promoter Score. *Bone Jt J.* 2014;96-B(5):622-628. doi:10.1302/0301-620X.96B5.32434
34. Wilson, M.-M.G., Thomas, D.R., Rubenstein, L.Z., Chibnall, J.T., Anderson, S., Baxi, A., Diebold, M.R., Morley, J.E., Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):1074-1081. doi:10.1093/ajcn/82.5.1074
35. Desport J-C, Couratier P., [Nutritional assessment in amyotrophic lateral sclerosis patients]. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162 Spec No 2:4S173-174S176.
36. Kotler DP., Cachexia. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):622-634. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00015
37. Kimura, F., Fujimura, C., Ishida, S., Nakajima, H., Furutama, D., Uehara, H., Shinoda, K., Sugino, M., Hanafusa, T., Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology.* 2006;66(2):265-267. doi:10.1212/01.wnl.0000194316.91908.8a

38. Meyer T., Münch. Ch., Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH.  
www.ambulanzpartner.de.
39. Funke, A., Spittel, S., Grehl, T., Grosskreutz, J., Kettemann, D., Petri, S., Weyen, U., Weydt, P., Dorst, J., Ludolph, A.C., Baum, P., Oberstadt, M., Jordan, B., Hermann, A., Wolf, J., Boentert, M., Walter, B., Gajewski, N., Maier, A., Münch, C., Meyer, T., Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2018;19(5-6):342-350. doi:10.1080/21678421.2018.1431786
40. Meyer, T., Grosskreutz, J., Münch, C., Maier, A., Meyer, R., Kettemann, D., Grehl, T., AmbulanzPartner – multiprofessionelles und internet-unterstütztes Versorgungsmanagement bei der ALS. *Klin Neurophysiol.* 2013;44(02):159-166. doi:10.1055/s-0033-1345152
41. Funke, A., Grehl, T., Großkreutz, J., Münch, C., Walter, B., Kettemann, D., Karnapp, C., Gajewski, N., Meyer, R., Maier, A., Gruhn, K.M., Prell, T., Kollwe, K., Abdulla, S., Kobeleva, X., Körner, S., Petri, S., Meyer, T., Hilfsmittelversorgung bei der amyotrophen Lateralsklerose: Analyse aus 3 Jahren Fallmanagement in einem internetunterstützten Versorgungsnetzwerk. *Nervenarzt.* 2015;86(8):1007-1017. doi:10.1007/s00115-015-4398-2
42. Meyer T, Münch C. „Ambulanzpartner“ – digital unterstütztes Versorgungsmanagement. *NeuroTransmitter.* 2016;27(S1):34-38. doi:10.1007/s15016-016-5671-8
43. Kollwe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci.* 2008;275(1-2):69-73. doi:10.1016/j.jns.2008.07.016
44. Hillemacher, T., Grässel, E., Tigges, S., Bleich, S., Neundörfer, B., Kornhuber, J., Hecht, M.J., Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2004;5(4):245-249. doi:10.1080/14660820410021294
45. Gwaltney CJ, Shields AL, Shiffman S., Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008;11(2):322-333. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00231.x
46. Haas M., The relationship between expectations and satisfaction: a qualitative study of patients' experiences of surgery for gynaecological cancer. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy.* 1999;2(1):51-60. doi:10.1046/j.1369-6513.1999.00037.x

## Anhang

### Eidesstattliche Versicherung

Ich, Robert Meyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Die digital unterstützte Einführung der Patientenperspektive zur Verbesserung der symptomatischen Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose“

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

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum:

Unterschrift:

## Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen

Der Promovend Robert Meyer hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Robert Meyer, Susanne Spittel, Laura Steinfurth, Andreas Funke, Dagmar Kettemann, Christoph Münch, Thomas Meyer, André Maier

Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study.

JMIR Rehabil Assist Technol. 2018 Jul-Dec; 5(2): e10099.  
Published online 2018 Nov 12.

doi: 10.2196/10099

75% Anteil an der Entwicklung und Entwurf des Studiendesigns, Erstellung des Studienplans, Stellung des Ethikantrags, Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Studie, Datenauswertung, Manuskripterstellung der Publikation

Publikation 2: Teresa Holm, André Maier, MD; Paul Wicks, Dirk Lang, Peter Linke, Christoph Münch, Laura Steinfurth, Robert Meyer; Thomas Meyer

Severe Loss of Appetite in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Online Self-Assessment Study

Interact J Med Res 2013;2(1):e8.

doi: 10.2196/ijmr.2463

35% Anteil an Erstellung des Studienkonzepts, Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Studie, Datenauswertung, Manuskriptüberarbeitung



Publikation 3: Andre Maier, Teresa Holm, Paul Wicks, Laura Steinfurth, Peter Linke, Christoph Münch, Robert Meyer, Thomas Meyer

Online assessment of ALS functional rating scale compares well to in-clinic evaluation: A prospective trial

Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012 Feb; 13(2): 210–216.

doi: 10.3109/17482968.2011.633268

25% Anteil an Erstellung des Studienkonzepts, Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Studie, Datenauswertung, Manuskriptüberarbeitung

---

Unterschrift, Datum und Stempel des  
erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

**Publikation 1: Meyer et. Al., 2018,**

Robert Meyer, Susanne Spittel, Laura Steinfurth, Andreas Funke, Dagmar Kettemann,  
Christoph Münch, Thomas Meyer, André Maier

Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational  
Online Study. JMIR Rehabil Assist Technol. 2018 Jul-Dec; 5(2): e10099. Published online 2018  
Nov 12.

Die Publikation ist online verfügbar: <http://doi.org/10.2196/10099> (open access)





















**Publikation 2: Holm et al., 2013**

Teresa Holm, André Maier, MD; Paul Wicks, Dirk Lang, Peter Linke, Christoph Münch, Laura Steinfurth, Robert Meyer; Thomas Meyer  
Severe Loss of Appetite in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Online Self-Assessment Study. Interact J Med Res 2013;2(1):e8.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://doi.org/10.2196/ijmr.2463> (open access)





















**Publikation 3: Meyer, A et al., 2021**

Andre Maier, Teresa Holm, Paul Wicks, Laura Steinfurth, Peter Linke, Christoph Münch, Robert Meyer, Thomas Meyer

Online assessment of ALS functional rating scale compares well to in-clinic evaluation: A prospective trial. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012 Feb; 13(2): 210–216.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://doi.org/10.3109/17482968.2011.633268> (open access)















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

## Publikationsliste

### Originalarbeiten

Ruben, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Meyer, R., Krause, T., Curio, G., Villringer, K., Kurth, R., Villringer, A.. Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex. *Cereb. Cortex* 2001, 11, 463–473. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.5.463>

Deuchert, M., Ruben, J., Schwiemann, J., Meyer, R., Thees, S., Krause, T., Blankenburg, F., Villringer, K., Kurth, R., Curio, G., Villringer, A. Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation. *Neuroreport* 2002, 13, 365–369. <https://doi.org/10.1097/00001756-200203040-00023>

Blankenburg, F., Ruben, J., Meyer, R., Schwiemann, J., Villringer, A. Evidence for a rostral-to-caudal somatotopic organization in human primary somatosensory cortex with mirror-reversal in areas 3b and 1. *Cereb. Cortex* 2003, 13, 987–993. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.9.987>

Münch, Christoph, Anagnostou, P., Meyer, R., Haas, J. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J. Neurol. Sci.* 2007, 256, 100–102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.02.027>

Münch, C., Meyer, R., Linke, P., Meyer, T., Ludolph, A.C., Haas, J., Hemmer, B. The p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand* 2007, 116, 231–234. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00884.x>

Münch, C., Epplen, J.T., Meins, M., Meyer, R., Weber, J.R., Meyer, T. Severe Guillain-Barré syndrome associated with chromosome 17p11.2-12 duplication. *Muscle Nerve* 2008, 37, 256–258. <https://doi.org/10.1002/mus.20881>

Maier, A., Holm, T., Wicks, P., Steinfurth, L., Linke, P., Münch, C., Meyer, R., Meyer, T. Online assessment of ALS functional rating scale compares well to in-clinic evaluation: A prospective trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012, 13, 210–216. <https://doi.org/10.3109/17482968.2011.633268>

Holm, T., Maier, A., Wicks, P., Lang, D., Linke, P., Münch, C., Steinfurth, L., Meyer, R., Meyer, T. Severe Loss of Appetite in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Online Self-Assessment Study. *Interact J Med Res* 2013, 2, e8. <https://doi.org/10.2196/ijmr.2463>

Meyer, T., Grosskreutz, J., Münch, C., Maier, A., Meyer, R., Kettemann, D., Grehl, T., 2013. AmbulanzPartner – multiprofessionelles und internet-unterstütztes Versorgungsmanagement bei der ALS. *Klin Neurophysiol* 44, 159–166. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345152>

Maier, A., Klopocki, E., Horn, D., Tzschach, A., Holm, T., Meyer, R., Meyer, T. De novo partial deletion in GRID2 presenting with complicated spastic paraplegia. *Muscle Nerve* , 2014; 49, 289–292. <https://doi.org/10.1002/mus.24096>

Funke, A., Grehl, T., Großkreutz, J., Münch, C., Walter, B., Kettemann, D., Karnapp, C., Gajewski, N., Meyer, R., Maier, A., Gruhn, K.M., Prell, T., Kollwe, K., Abdulla, S., Kobeleva, X., Körner, S., Petri, S., Meyer, T. Hilfsmittelversorgung bei der amyotrophen Lateralsklerose: Analyse aus 3 Jahren Fallmanagement in einem internetunterstützten Versorgungsnetzwerk. *Nervenarzt* 2015, 86, 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4398-2>

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. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2017, 18, 53–59. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1214734>

Meyer, R., Spittel, S., Steinfurth, L., Funke, A., Kettemann, D., Münch, C., Meyer, T., Maier, A., 2018. Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. JMIR Rehabil Assist Technol 5, e10099. <https://doi.org/10.2196/10099>

*Ausgewählte Kongressbeiträge:*

Meyer R.,Münch C., Maier A., Holm T., Steinfurth L., Meyer T., Electronic patient reported outcome to evaluate Physiotherapy treatment in ALS, Posterpräsentation; P.07; 10<sup>th</sup> ENCALS Meeting Dublin, 25-27<sup>th</sup> May 2012

Danksagung:

Ich danke meiner Familie, Friederike, Edgar und Margarete und meinen Eltern, welche mir immer so viel Liebe, Freude und Halt geben.

Ich danke Dr. André Maier, dessen aufgeweckten Geist ich sehr schätze, mit dem ich viele lustige Zeit auf dieser Welt hatte und der mir ein wertvoller Freund geworden ist.

Ich danke sehr herzlich Prof. Dr. Thomas Meyer. Es war etwas Besonderes mit Ihm zusammenzuarbeiten und an seiner außergewöhnlichen Arbeit teilhaben zu dürfen.

Ich danke Prof. Dr. Christoph Münch und Theresa Holm für gemeinsame besondere Momente und ihre Unterstützung

Ich danke allen Mitarbeitern der ALS-Ambulanz (...alle die jetzt schmunzeln, dürfen sich angesprochen fühlen) für die gemeinsame und bewegende Zeit, die ich niemals vergessen werde.