

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

DISSERTATION

*Digitale Datenerfassung von Krankheitsprogression und erkrankungsspezifischen  
Symptomen durch Selbstbewertung am Beispiel der Amyotrophen Lateralsklerose*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

André Sascha Maier

aus Berlin

Datum der Promotion: 12.09.2014

*„Although I am hopeful for a medical cure for ALS,  
until there is one, technology is my cure.“*

Steve Gleason, professioneller American-Football-Spieler,  
erkrankte an ALS im Januar 2011

Abstract	1
Abstract in English	2
1. Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
1.1 Einleitung	3
1.2 Zielstellung	4
2. Methodik	5
2.1 Entwicklung und technische Infrastruktur	5
2.2 Datenschutzkonzept	7
2.3 Teilnehmer	8
2.4 Datenauswertung und statistische Methoden	9
3. Ergebnisse	9
3.1 Studie 1	9
3.2 Studie 2	11
3.3 Studie 3	12
4. Diskussion	13
5. Literaturverzeichnis	17
Anhang	21
Eidesstattliche Versicherung	21
Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	24
Lebenslauf	51
Publikationsliste	52
Danksagung	53

## Abstract

Selbstbewertung durch den ALSFRS<sub>r</sub> (Amyotrophic Lateral Sclerosis rating scale, revised) ist bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) eine etablierte Methode zur Erfassung von erkrankungsspezifischen Symptomen und Krankheitsprogression. In pharmakologischen Studien stellt diese Methode eine wichtige Möglichkeit dar, ALS-Populationen miteinander zu vergleichen. Dieses, am Patientenerleben ausgerichtete Studienkriterium (patient reported outcome - PRO), führt die Patientenperspektive in die Bewertung einer Behandlung ein. Vor allem in spezialisierten Zentren wird Fremd- und Selbstbewertung zur prognostischen Einschätzung individueller ALS-Verläufe genutzt. Hiermit wird ein medizinischer Zusatznutzen aus der Verwendung von PROs generiert. Die ALS hierbei steht exemplarisch für eine Vielzahl progredienter und chronisch verlaufender Erkrankungen. Ziel der hier vorgestellten Arbeiten war die Transformation der papierbasierten Selbstbewertung in eine digitale internetbasierte Form. Hierfür wurde zunächst eine IT-Infrastruktur mit Gewährleistung von Datenschutz und Datensicherheit geschaffen. In drei Studien wurden Teilnehmer gebeten, eine Selbstbewertung von ALS-Symptomen vorzunehmen. Zur Validierung der digitalen Methode wurde in Studie 1 der online erhobene ALSFRS<sub>r</sub> mit der konventionellen Selbstbewertung von 127 Teilnehmern zu Beginn und bei 81 Teilnehmern nach 3,5 Monaten im Verlauf verglichen. Hierbei zeigte sich eine sehr hohe Korrelation ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,001$ ) und eine exzellente Übereinstimmung. Die Adhärenz war mit 64 % Beteiligung nach 3,5 Monaten gut. Eine relevante psychische, physische oder zeitliche Belastung ließ sich nicht feststellen. In Studie 2 konnte bei 51 Teilnehmern durch Selbstbewertung des Appetits gezeigt werden, dass fast die Hälfte (47 %) der ALS-Patienten einen schweren Appetitverlust mit resultierender Gewichtsabnahme aufwies und dass eine Assoziation zur Abnahme der Atemfunktion vorlag. In Studie 3 wurde das NFC-basierte (near field communication) Selbstbewertungssystem „Smart-Poster“ mit 18 Teilnehmern über 12 Wochen erprobt. Die Handhabung des NFC-Posters wurde insgesamt als einfach, intuitiv und zuverlässig bewertet. Die vorgestellten klinischen Studien demonstrieren die technische Machbarkeit, hohe Akzeptanz und Datenqualität der digitalen Erfassung von Selbstbewertung. Darüber hinaus wurde mit der Etablierung des Smart-Posters eine neue und nutzer-nahe Form der Selbstbewertung evaluiert. Die Digitalisierung von PROs folgt dem gesellschaftlichen Trend, Lebensbereiche wie die Auseinandersetzung mit Krankheitssymptomen in die digitale Gesellschaft zu integrieren.

## Abstract in English

Self-assessment by the amyotrophic lateral functional rating scale, revised (ALSFRS<sub>r</sub>) is an established method for capturing symptoms and disease progression in ALS. It is an important way to compare patient populations in clinical trials.

Those patient reported outcomes (PRO) are provided by the patient and cover issues of specific concern to the patient during treatment. Self-assessment and assessment by health care professionals are used especially in ALS outpatient departments to evaluate symptoms and to estimate the individual course of a disease. That creates an added value in the usage of PRO in clinical practice. In this respect, ALS represents a variety of chronic and progressive diseases.

The aim of the presented trials in this thesis is the transformation of paper-based self-assessment into a digital internet-based form. To assure data safety and privacy a particular IT infrastructure was conceived. During three clinical trials patients assessed ALS symptoms. To validate the online method in trial 1, 127 patients performed the ALSFRS<sub>r</sub> online and on-site at baseline and after 3.5 months (n = 81). Results showed that correlation between on-site evaluation and on-site testing was highly significant ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,001$ ) and the agreement was excellent. The adherence to online rating was high as 64 % of the patients performed self-assessment 3.5 months on. In trial 2 51 ALS patients performed self-assessment of appetite. A severe loss of appetite and a resulting 5 % decrease of body weight appeared in 47 % of the participants. Loss of appetite was associated with respiratory dysfunction. The electronic data capture system “smart-poster” based on near field communication (NFC) was tested in trail 3. 16 of 18 patients completed the 12 weeks observation period and saw the smart-post as an intuitive and easy way of self-assessment with a high intention to use. The presented trials demonstrate the technical feasibility, high acceptance and data quality of digital self-assessment. Moreover, a new and easy-to-use way of electronic data capturing was evaluated. The migration of PRO from a face-to-face to an online setting has the potential to improve clinical encounters and follows the trend to integrate distinct aspect of life such as the preoccupation with diseases in the digital society.

# 1. Zusammenfassung der Publikationspromotion

## 1.1 Einleitung

Fremd- und Selbstbewertungsskalen gewinnen bei der Einschätzung neurodegenerativer Erkrankungen sowohl in der klinischen Praxis als auch in pharmakologischen Studien eine zunehmende Bedeutung. Die Progression des Erkrankungsprozesses und einzelner Symptomkomplexe können hiermit erfasst werden. Der Vergleich von Patientenpopulationen und die relative Einschätzung des Schweregrades einer Erkrankung werden mit klinischen Skalen ermöglicht. Bei neurodegenerativen Erkrankungen als chronisch-progredient verlaufende Syndrome sind Bewertungsskalen von besonderer Relevanz, da durch entsprechende Fremd- und Selbsteinschätzung eine Assoziation von Surrogatmarkern zu verschiedenen Stadien vorgenommen werden kann.

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) wurde der ALSFRS (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) zunächst als Fremdbewertungsskala im Kontext einer pharmakologischen Phase III Studie etabliert<sup>1</sup> und für den Einsatz in klinischen Studien konzipiert<sup>2</sup>. Die Validierung umfasste die Domänen Motorik der oberen und unteren Extremitäten, Bulbärsymptomatik (Dysarthrie und Dysphagie) und Atmung. Die Skala wies jedoch eine Unterschätzung respiratorischer Symptome auf. Deren Beurteilung ist insbesondere in weiter fortgeschrittenen Stadien der ALS relevant, da bei einem überwiegenden Anteil der Betroffenen das Hypoventilationssyndrom den lebenszeitlimitierenden Faktor darstellt<sup>3</sup> und die Lebensqualität maßgeblich einschränkt. Eine Revision führte dann durch Erweiterung um zusätzliche respiratorische Elemente zur heutigen Form, dem ALSFRS<sub>r</sub> (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale, revised)<sup>4</sup>. Ein Merkmal des ALSFRS<sub>r</sub> ist die Ausrichtung als Fragebogen der Selbst- und Fremdauskunft, die zur Unabhängigkeit von körperlichen oder technischen Untersuchungen führt. Somit kann dieser Fragebogen als Interview erhoben werden und weist hierbei eine hohe inter- und intraindividuelle Reliabilität auf<sup>5,6</sup>. Hierdurch konnte bereits mehrfach die Zuverlässigkeit der Skala bei einer telefonischen Erfassung gezeigt werden<sup>7,8</sup>. Die Validierung des ALSFRS<sub>r</sub> als Selbstbewertungsinstrument ohne die Unterstützung einer professionellen Person zog ebenfalls keinen Qualitätsverlust nach sich<sup>9</sup>. Der ALSFRS<sub>r</sub> erwies sich darüber hinaus als Maß der Erkrankungsgeschwindigkeit<sup>10</sup> und Prädiktor der Krankheitsprogression<sup>11</sup>.

Die Mehrheit der ALS-Patienten berichtet von nicht motorischen ALS-assoziierten Symptomen, die teils in besonderem Maße die gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>12</sup> einschränken. Beispiele hierfür sind Sialorrhoe, Appetitverlust, Dyspnoe, Obstipation und Schmerzen. Eine systematische Erfassung dieser Aspekte ist durch Selbstbewertung ebenso möglich. Die zur Verfügung stehenden Instrumente sind weniger erkrankungs- als symptom-spezifisch und lassen sich durch Translation aus anderen Erkrankungen und Validierung generisch auf die ALS anwenden.

Eine Richtlinie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) aus dem Jahr 2009 empfiehlt und regelt die Entwicklung und den Einsatz von patientenseitiger Evaluation von Erkrankungen und Symptomen (Patient Reported Outcome - PRO) innerhalb von klinischen Studien<sup>13,14</sup>. Ähnliche Vorgaben wurden seit 2005 durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) etabliert<sup>15,16</sup>. Außerhalb klinischer Studien stellen PROs neben der professionellen Anwendung ein Instrument zum Selbstmanagement für den Patienten dar<sup>17</sup>. Um die Schnittstellen zwischen Ärzten, Pflegekräften, Therapeuten und Patienten zu überbrücken unterstützen PROs das multiprofessionelle Fallmanagement<sup>18</sup> als neues Kommunikationsmedium. Somit wird ein sozialmedizinischer und gesellschaftlicher Fortschritt bei komplexen Erkrankungen wie der ALS ermöglicht.

## 1.2 Zielstellung

Die einzelnen in den ausgewählten Publikationen beschriebenen Projekte basieren auf dem Grundgedanken, etablierte PRO-Instrumente der ALS in eine elektronische Form zu überführen. Durch die Anwendung im häuslichen Umfeld können durch eine höhere Datendichte der Gesamtverlauf und die Änderungen spezifischer Symptome genauer erfasst werden. In ambulanten Visiten, die bei der ALS einmal pro Quartal stattfinden, werden kontinuierliche Verlaufsdaten erfasst. Durch elektronische Datenerfassung und Analysesysteme können kritische Veränderungen erkannt werden, wodurch eine zeitnahe Aktion ermöglicht wird. Innerhalb klinischer Studien kann die Datenqualität bei gleichzeitiger Reduktion der Kosten durch Automatisierung erhöht werden.

Studie 1 prüfte prospektiv die Validität und Reliabilität des online erhobenen ALSFRS<sub>r</sub> im Vergleich zur Offline-Methode bei Studienbeginn und nach 3,5 Monaten. Außerdem wurden die Adhärenz und verschiedene Belastungsfaktoren der Online-Methode untersucht. Studie 2 ermittelte prospektiv den Anteil von ALS-Patienten mit signifikantem Appetitverlust und prädiktivem Gewichtsverlust über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten durch online erhobene Selbstbewertung mit dem Council on Nutrition

Appetite Questionnaire (CNAQ). Durch den Vergleich mit dem ALSFRS<sub>r</sub> konnten Einflussfaktoren auf den Appetitverlust ermittelt werden. Studie 3 untersuchte die Machbarkeit eines Smart-Posters, einer neuen NFC-basierten Methode zur digitalen Datenerfassung von Selbstbewertung durch den ALSFRS<sub>r</sub>.

Das übergeordnete Ziel der Studien war der Nachweis der technischen Machbarkeit, die Überprüfung der Akzeptanz und der Datenqualität verschiedener Systeme zur digitalen Datenerfassung und die Evaluation der Nutzbarkeit dieser Systeme als diagnostisches Instrument. Alle drei Studien wurden einzeln dem Datenschutzbeauftragten und der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charitéplatz 1, 10117 Berlin) vorgelegt und jeweils mit einem positiven Votum bewertet.

## **2. Methodik**

### 2.1 Entwicklung und technische Infrastruktur

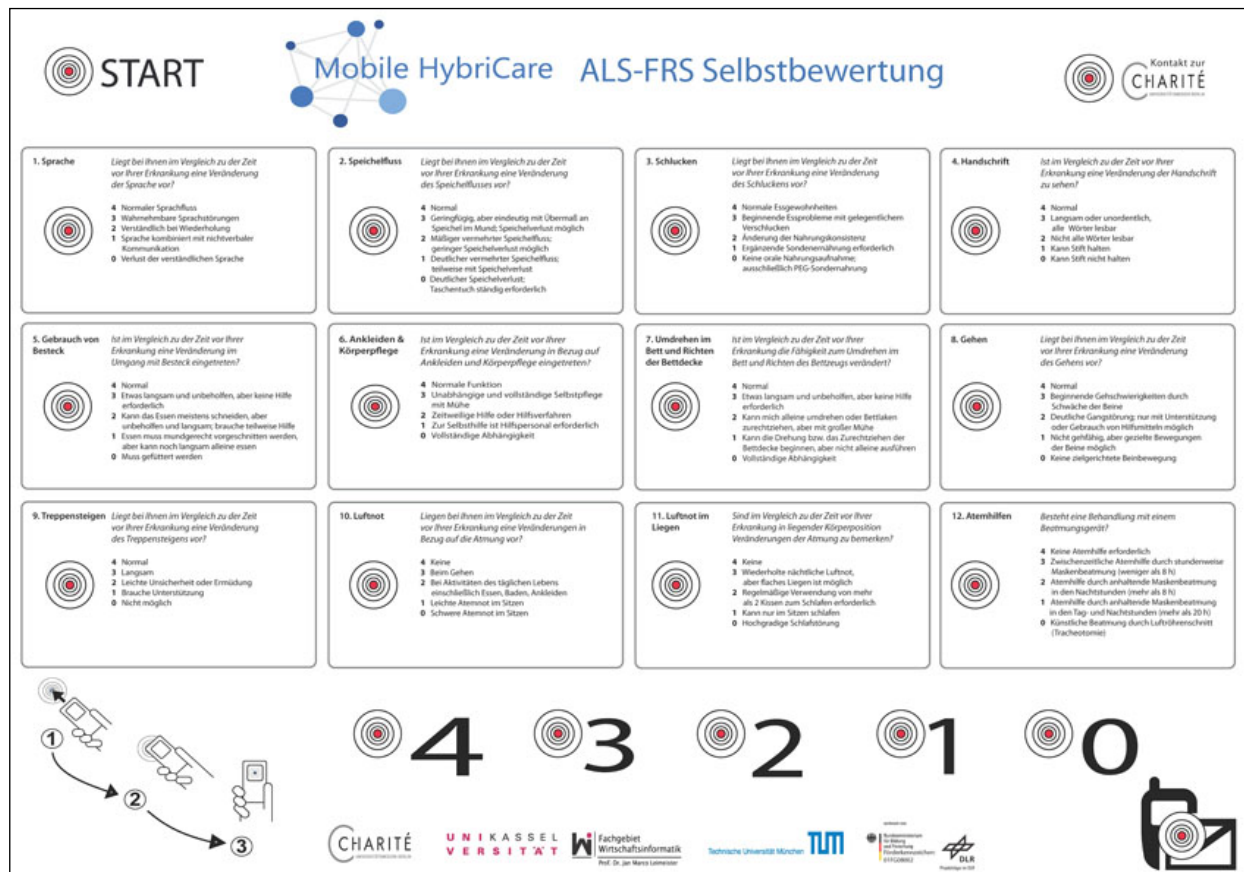
#### Studie 1 und 2

Innerhalb eines Jahres wurde die Internet-Applikation „ALShome“ in enger Kooperation zwischen klinischer Wissenschaft, Programmierung und Webdesign geschaffen. Basierend auf der bereits existierenden Microsoft®-SQL-Datenbank der Patientenverwaltungssoftware der ALS-Ambulanz der Charité ist ein Content Management System (CMS) entwickelt worden. Mit diesem CMS konnten Benutzer freigeschaltet und die Frequenz, die Anzahl und der Umfang von Internet-Visiten bestimmt werden. Überdies wurde eine Verwaltungssoftware implementiert, die der Erstellung und Auswertung von Fragebögen diente. Die Applikation ALShome ist über die URL [www.ALShome.de](http://www.ALShome.de) erreichbar. Teilnehmer konnten ein individuelles Profil durch Authentifizierung (Nutzername, Passwort) auf der Startseite erreichen. Im Profil wurden entsprechend der aktuellen Visite Fragebögen in einem Assistenten angeboten, wobei Fragen in einzelnen Dialogfeldern hintereinander erschienen. Die zurückliegenden Ergebnisse der eigenen Visiten wurden den Teilnehmern graphisch aufgearbeitet angezeigt und standen als Druckversion oder Download zur Verfügung. Ausstehende Visiten wurden kalendarisch und inhaltlich aufgelistet.



## Studie 3

Die Entwicklung des Prototyps für das Smart-Poster (Abb. 1) erfolgte im Rahmen des BMBF-geförderten Verbundprojektes „MobileHybricare - Einsatz mobiler Dienste bei der Integration hybrider personenbezogener Dienstleistungen in der Gesundheitswirtschaft“ (Förderkennzeichen 01FG08003; [www.mobilehybricare.de](http://www.mobilehybricare.de)).



**Abb. 1: Smart-Poster**

Aktive Felder sind durch Kreise gekennzeichnet. Die Aktivierung erfolgt durch Annäherung des Mobiltelefons und wird durch Vibration quittiert. Die Anwendung wird durch Aktivierung des „Start“-Feldes begonnen. Fragen werden durch Sprachausgabe nach Aktivierung in Kurzform vom Mobiltelefon wiedergegeben. Das Display des Telefons zeigt die Fragen in Kurzform und die Antworten an. Fehlerhaft beantwortete Fragen können durch nochmalige Aktivierung überschrieben werden. Nach vollständiger Beantwortung des ALSFRSr erfolgt das Versenden durch Aktivierung des „Senden“-Feldes. Das „Kontakt“-Feld führt zu einer automatischen Benachrichtigung des Studienteams, das Kontakt mit dem Teilnehmer aufnimmt.

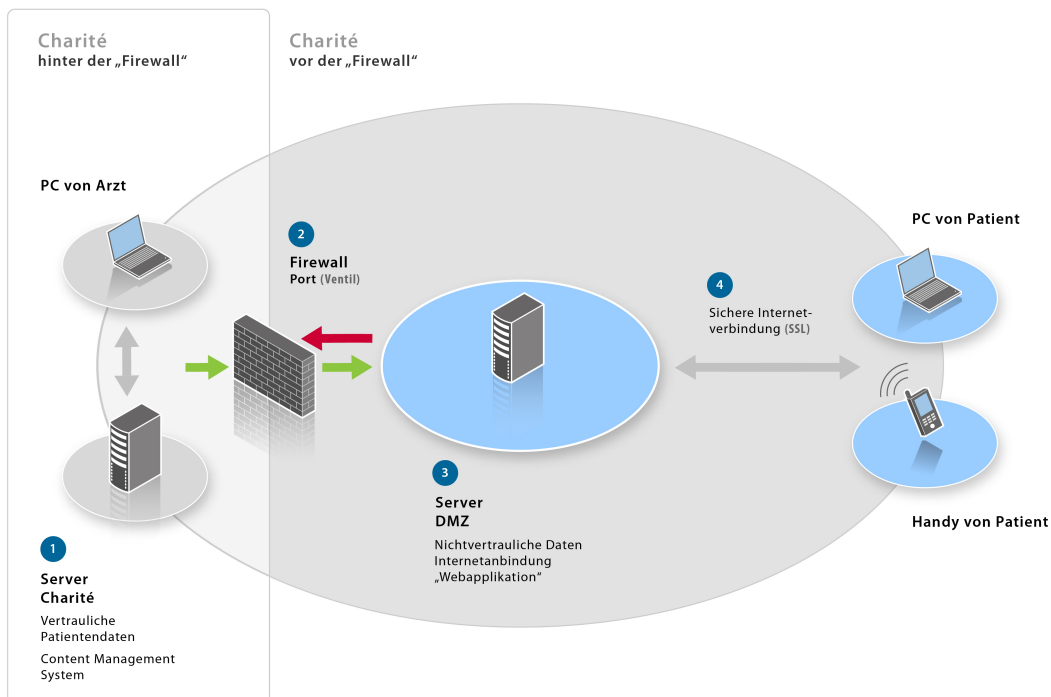
Hierbei wurde durch die Verbindung von Near Field Communication (NFC) und dem Fragebogen ALSFRSr ein Smart-Poster entwickelt, das die Beantwortung des ALSFRSr in intuitiv haptischer Form ermöglicht. Auf dem Poster waren aktive Felder gekennzeichnet, hinter denen sich je ein RFID-Chip (radio-frequency identification) mit eindeutiger Kennung befand. Ein programmiertes Mobiltelefon diente hierbei als Empfänger, der die RFID-Chips auslesen kann. Entsprechend der Matrix des Posters konnte der gesamte Fragebogen durch Annäherung an die Fragen bzw. Antworten in weniger als

fünf Minuten beantwortet werden. Vor Beginn des Feldversuches wurde mit jedem Teilnehmer eine ca. dreißigminütige Übung durchgeführt. In einem zwölfwöchigen Zeitraum wurden die Teilnehmer gebeten einmal pro Woche an einem festgelegten Wochentag eine Selbstbewertung vorzunehmen. Die gewonnenen Daten wurden anonymisiert über die mobile Internetverbindung des Mobiltelefons an eine Datenbank versendet, womit als Voraussetzung kein Internetzugang des Teilnehmers notwendig war. Eine im Netzwerk der Charité befindliche Anwendung griff die Daten aus der Datenbank ab, verknüpfte sie mit personenbezogenen Daten und stellte sie dem Arzt graphisch aufgearbeitet zur Verfügung.

## 2.2 Datenschutzkonzept

In Systemen, die medizinische Daten elektronisch erfassen, speichern und verarbeiten, gilt dem Schutz der Daten und damit dem Schutz der Privatsphäre des Patienten die höchste Priorität. Die von der ALS-Ambulanz der Charité für alle drei beschriebenen Projekte entwickelten Datenschutzkonzepte gleichen sich und wurde durch den Datenschutzbeauftragten der Charité im Einzelnen begutachtet und genehmigt.

Das Grundelement der IT-Sicherheitsstruktur (Abb. 2) war die physische Speicherung der Daten in einer MS-SQL-Datenbank (Backend) auf Servern der Charité innerhalb des Kernnetzes, welches durch eine Firewall vor Zugriffen von außen geschützt wurde.



**Abb 2: IT-Sicherheitsstruktur**

1: Server innerhalb des Kernnetzes der Charité; 2 Firewall mit Kommunikation über Ports; 3: Webserver innerhalb der DMZ durch eine zweite, nicht dargestellte Firewall geschützt; 4: SSL-gesicherte Internetverbindung zwischen Clients und Webserver

Auf einen Webserver innerhalb der „demilitarisierten Zone“ (DMZ) konnte sowohl von außen über das Internet als auch aus dem Kernnetz zugegriffen werden. Die DMZ war durch eine zweite Firewall vom Webservice getrennt. Auf dem Webserver befanden sich mit der Webapplikation (Frontend) nur nichtvertrauliche Daten. Vertrauliche Daten vom Server innerhalb des Kernnetzes wurden nur im konkreten autorisierten Fall weitergeleitet. Damit übernahm der Webserver eine Filter- und Ventilsfunktion, wobei nur signierte Daten durch die Firewall geschleust wurden. Endgeräte von Nutzern (Clients) konnten die Webapplikation vom Webserver über eine verschlüsselte Verbindung (Secure Sockets Layer - SSL) in den Browser laden und sich mit einem Benutzernamen und einem Passwort (Computer) oder einem Zertifikat (auf dem Handy hinterlegt) autorisieren. Hiernach konnte die Selbstbewertung im Profil oder am Smart-Poster durchgeführt werden. Die Applikationen visualisierten die bisherigen Daten aus der Datenbank. Die Webapplikation stellte einen Download bzw. eine Druckversion zur Verfügung. Zur Datensicherung ist ein Backup über eine netzwerkassoziierte Festplatte (network attached storage) realisiert worden. Die Backupdaten wurden verschlüsselt gespeichert.

### 2.3 Teilnehmer

Die Teilnehmer der Studien wurden nach Schaffung der technischen Voraussetzungen zwischen Februar 2010 und Februar 2011 aus der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen (AAM) der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum rekrutiert. Nach umfassender Aufklärung und informierter schriftlicher Einverständniserklärung entsprechend der Deklaration von Helsinki erhielten die Teilnehmer der Studien 1 und 2 eine E-Mail mit den Zugangsdaten bzw. das Equipment und ein Training für die Durchführung der dritten Studie.

Für die internetbasierten Studien ergaben sich keine Kapazitätsbeschränkungen, weshalb aus dem Gesamtkollektiv von 443 Patienten p.a. mit der Diagnose einer möglichen, wahrscheinlichen oder definitiven ALS, 162 Teilnehmer in Studie 1 und 51 Teilnehmer in Studie 2 eingeschlossen werden konnten. In der dritten Studie wurde die Teilnehmerzahl aufgrund der prototypischen Entwicklung auf 18 beschränkt.

## 2.4 Datenauswertung und statistische Methoden

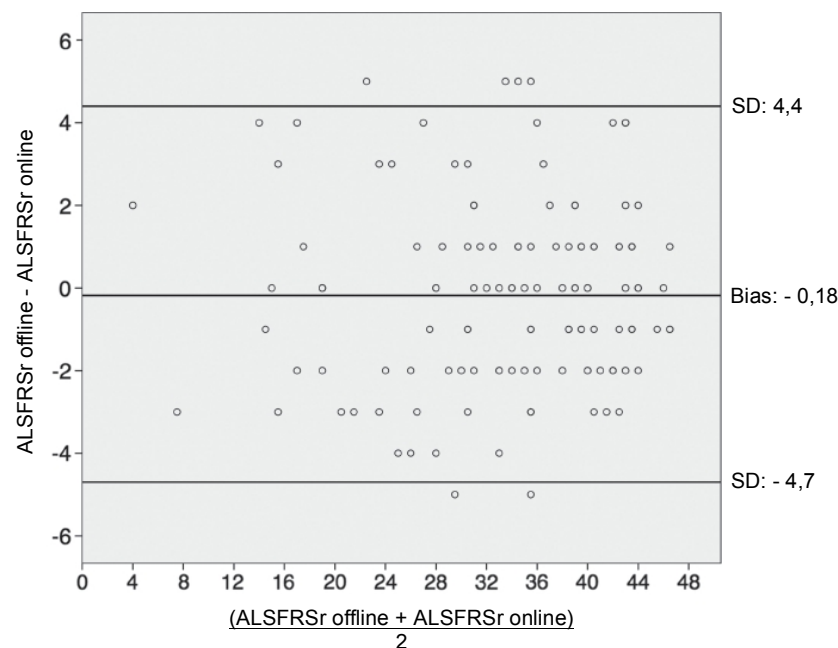
Zur Datenauswertung wurden gefilterte Dateien im CSV-Format aus dem CMS der Anwendung extrahiert und in IBM SPSS Statistics Version 19.0.0.1 für Macintosh importiert. Für alle Studienvariablen wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Bei normalverteilten Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen und bei nicht normalverteilten Daten der Median mit Minimum/Maximum errechnet. Aufgrund der ordinalen Struktur des ALSFRS<sub>r</sub> erfolgten Korrelationsanalysen mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman's  $R_{oh}$ ). Um die Übereinstimmung zwischen dem ALSFRS<sub>r</sub> online und offline zu ermitteln, wurden mean-difference-plots (*m-d-Plots*) nach Martin Bland und Douglas G. Altman erstellt<sup>19</sup>. Mittelwerte verbundener und unabhängiger Stichproben wurden mit den jeweiligen Zweistichproben-*t*-Tests verglichen. Variablen wurden einer Regressionsanalyse unterworfen um Beziehung aufzuzeigen. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem zweiseitigen Niveau von  $p \leq 0,05$  angenommen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Studie 1

Primäre Endpunkte der ersten Studie waren die Durchführbarkeit und Adhärenz von Webvisiten zu prüfen sowie die Validität und Reliabilität der Online-Methode zu zeigen. Von 162 eingeschlossenen Patienten haben 144 (89 %) mindestens eine Webvisite durchgeführt. Für 127 Teilnehmer (78 %) lagen je eine Visite online und offline in einem Zeitabstand von im Mittel 8,8 Tagen (SD 6,3) und unter vier Wochen vor, so dass diese in die statistische Auswertung einfließen konnten. Bei 81 Teilnehmern (50 %) wurden Webvisiten über die nächste klinische Visite nach 3,5 Monaten (SD 1,7) hinaus durchgeführt. Trotz der insgesamt erhöhten ALS-Inzidenz unter Männern<sup>20</sup> besteht die ansonsten repräsentative Population zu einem überwiegenden Teil aus Männern (71 %). Bei den Teilnehmern, die keine einzige Webvisite durchführten (11 %), war ein Trend von einem höheren Anteil an Frauen zu verzeichnen (50 % vs. 29 %;  $p=0,075$ ).

Die Korrelation des ersten online durchgeführten ALSFRS<sub>r</sub> mit dem ersten ALSFRS<sub>r</sub> der ersten offline Visite war mit 0,96 (n=127; p<0,001) sehr hoch. Für die Übereinstimmung beider Methoden wurde ein *m-d-Plot* erstellt (Abb. 3). Der Mittelwert der Differenz, also der systematische Messfehler (Bias), lag bei -0,18. 95 % aller Datenpaare lagen innerhalb der Standardabweichung (-4,7 – 4,4) womit eine exzellente Übereinstimmung vorliegt.



**Abb. 3: m-d-Plots (nach Bland & Altman)**

Der systematische Messfehler (Bias) liegt bei -0,18; Standardabweichung (SD) zw. -4,7 und 4,4; 95 % aller Datenpaare liegen innerhalb der Standardabweichung (ALSFRS<sub>r</sub> = Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale, revised).

Die Wiederholung der Untersuchung nach 3,5 Monaten ergab eine ebenso hohe Korrelation (0,965; n=81; p<0.001) und Übereinstimmung (Bias=0,06; n=81; 95 % zwischen SD: -4,2 – 4,3).

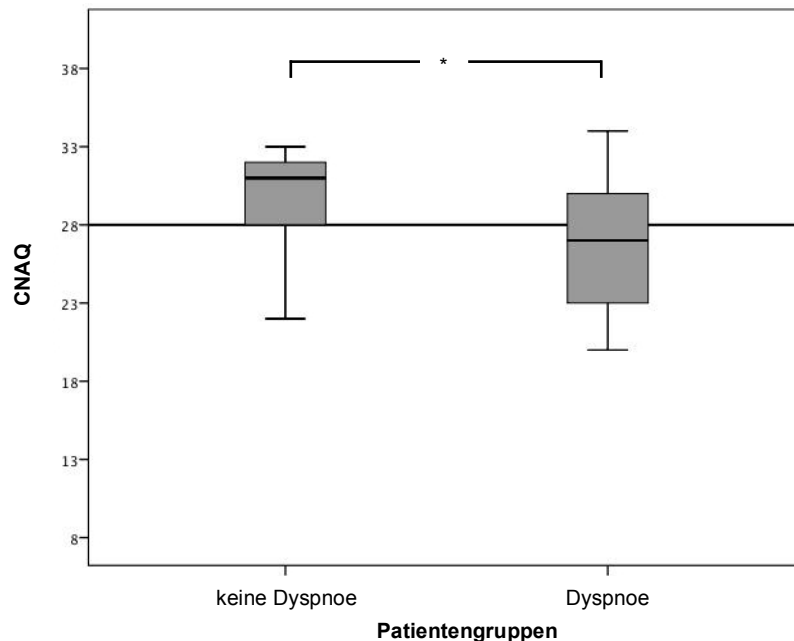
In einem vierwöchigen Rhythmus wurden die Teilnehmer zur emotionalen, physischen und zeitlichen Belastung von Webvisiten befragt. 95 % aller Teilnehmer, die den entsprechenden Fragebogen beantworteten, gaben keine oder nur eine geringe Belastung in allen drei Bereichen an. Nach drei Monaten ließ sich keine signifikante Zunahme der Belastung feststellen (p>0,1).

### 3.2 Studie 2

Bis zu 55 % der ALS-Betroffenen erleiden im Verlauf der Erkrankung einen hochgradigen Gewichtsverlust<sup>21</sup>. Fällt dieser unter einen Body-Mass-Index (BMI) von 18,5 kg/m<sup>2</sup> steigt die Mortalität um das 7,7fache<sup>22</sup>. Damit stellt der Gewichtsverlust einen wichtigen und unabhängigen prognostischen Faktor bei der ALS dar. Die zugrundeliegenden Ursachen sind vielschichtig und beinhalten neben der Malnutrition auf der Grundlage von motorischer Einschränkungen und einer Dysphagie auch Muskelatrophie, Hypermetabolismus und Kachexie<sup>23</sup>. Systematische Untersuchungen zu Vorkommen und Schwere eines Appetitverlustes bei der ALS sind bisher nicht berichtet.

Das Ziel dieser Studie war es, unter den Teilnehmern erstmals den Appetitverlust mittels eines Fragebogens online über einen Zeitraum von sechs Monaten zu erfassen und zu quantifizieren. 51 Teilnehmer haben hierfür Webvisiten mit dem ALSFRS<sub>r</sub> und dem Appetit-Selbstbewertungsinstrument CNAQ (Council on Nutrition Appetite Questionnaire)<sup>24</sup> durchgeführt. Der CNAQ kann beim Erreichen eines bestimmten Punktwertes einen Gewichtsverlust von mindestens 5 % innerhalb der folgenden sechs Monate voraussagen. Der BMI wurde zu Beginn und zum Ende der Untersuchung erhoben. Analog zu Studie 1 waren Männer mit einem Anteil von zwei Dritteln leicht überrepräsentiert. Acht Teilnehmer (15,7 %) beendeten die Befragung vorzeitig. Zu Beginn zeigte sich ein schwerer Appetitverlust bei 47 %. Der Anteil stieg im Studienverlauf auf 65 %. In der Gruppe mit einem initialen Appetitverlust zeigte sich im Verlauf der sechsmonatigen Untersuchung eine signifikante Reduktion des BMI um 5,2 % (von 23 auf 21,8 kg/m<sup>2</sup>; p=0,04). In der Gruppe mit Appetitverlust war die Mortalität deutlich höher als bei Teilnehmern ohne signifikanten Appetitverlust (n = 7 vs. 2).

Die Regressionsanalyse ergab, dass Dyspnoe signifikant mit Appetitverlust korrelierte ( $p=0,038$ , Abb. 4). Patienten mit erhöhter Atemanstrengung tendieren also eher zu einem Appetitverlust.



**Abb. 4: Boxplots des CNAQ bei Patienten mit und ohne Dyspnoe**

$p = 0,038$ ;  $n = 51$ ;  $CNAQ < 28$  = prädictiver Verlust des Körpergewichts von 5 % innerhalb von 6 Monaten (CNAQ = Council on Nutrition Appetite Questionnaire)

Es konnte interessanterweise kein signifikanter Unterschied des Appetitverlustes zwischen Teilnehmern mit bzw. ohne Schluckstörung verzeichnet werden.

### 3.3 Studie 3

Das Smart-Poster wurde als intuitives elektronisches Eingabegerät zur Beantwortung des ALSFRS<sub>r</sub> entwickelt. Es stellt eine Alternative zum PC-basierten Selbstbewertungsportal [www.ALShome.de](http://www.ALShome.de) dar. Es gelang jedem Teilnehmer, die Bedienung des Smart-Posters innerhalb der Übungszeit zu erlernen. 16 der 18 Teilnehmer führten die Bewertung teilweise unterstützt durch ihre Angehörigen über den gesamten Zeitraum von 12 Wochen durch. Ein Teilnehmer verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraums. Ein weiterer Teilnehmer musste die Studie aufgrund einer progredienten Feinmotorikstörung vorzeitig beenden. Technische Ausfälle von NFC-Chips oder Mobiltelefonen kamen nicht vor. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 8 von 2328 einzelnen Wer-

ten (0,34 %) nicht übertragen, was durch ein unvollständiges Versenden des beantworteten ALSFRS<sub>r</sub> erklärt werden kann.

Die Teilnehmer wurden gebeten, im Anschluss an den Feldtest die Praktikabilität des Smart-Posters zu bewerten, wobei sich insgesamt eine hohe Anwenderfreundlichkeit und Zufriedenheit mit dem Aufbau des Posters und mit dem benötigten Zeitaufwand zeigte. Die Intention der Teilnehmer, das System auch nach dem Feldtest potentiell weiter zu nutzen, wurde insgesamt als hoch eingeschätzt.

#### **4. Diskussion**

In den vorgestellten Arbeiten wurden die Möglichkeiten und Grenzen der digitalen Erfassung von erkrankungsbezogener Selbstbewertung auf technischer Ebene, auf Interaktionsebene und auf individueller Akzeptanzebene untersucht. Der Anwendung am Patienten ging eine multidisziplinäre Entwicklungsphase voran, in der die Anwenderperspektive im Fokus stand. Um eine hohe Compliance zu erzielen, wurden graphischen Benutzeroberflächen (graphical user interfaces – GUI) von professionellen Designern gestaltet.

Mit der ersten Studie konnte gezeigt werden, dass die Akzeptanz von ALS-Betroffenen für eine regelmäßige Online-Selbstbewertung hoch ist. Der direkte Nutzen für den Teilnehmer war die Online-Bereitstellung von Informationen, die in einem nachfolgenden Arztkontakt genutzt werden konnten. Durch eine graphische Darstellung war der individuelle Krankheitsverlauf auch für den einzelnen Teilnehmer in einer Form nachvollziehbar, die eine Stärkung des Selbstmanagements unterstützt. Eine Belastung erwuchs hieraus nicht. 36 % der Teilnehmer brachen die Studie innerhalb der ersten drei Monate ab. Die Gründe für den Abbruch waren vielseitig und nur bei einem kleinen Teil der Patienten auf die Erkrankung selbst (motorische Einschränkungen, Tod) zurückzuführen. Zwei wesentliche Faktoren, die eine höhere Adhärenz zur Selbstbewertung bewirken könnten, konnten im Verlauf der Studie identifiziert werden. Bei der Frequenz von Selbstbewertung sollten individuelle Krankheitsverläufe berücksichtigt werden. Zudem können Nutzer durch eine Erinnerungsfunktion auf eine Visite hingewiesen werden. Diese kann über verschiedene Kommunikationskanäle oder eine Smartphone-Applikation, die einerseits eine individuelle Anpassung von Selbstbewertungsfragebögen und andererseits eine intelligente Erinnerungsfunktion enthält, realisiert werden.



In Korrespondenz mit vorangegangenen Arbeiten<sup>25-27</sup> zeigen diese Studien, dass die Methode der Online-Selbstbewertung zuverlässig ist und die Datenqualität im Vergleich zur papierbasierten Form verbessert werden kann. Dieser Vorteil der Online-Methode wird durch eine Programmierung eines Assistenten unterstützt, der nur die vollständige Beantwortung aller Fragen zulässt, bevor eine Visite beendet und versendet werden kann. Zudem ermöglicht die elektronische Form die Komplexität eines Fragebogens durch Entscheidungsalgorithmen innerhalb des Fragebogens zu erhöhen. Diese Algorithmen könnten in Zukunft bei intelligenten Interaktions- und Assistenzrobotern implementiert werden, deren Aufgabe die Aufrechterhaltung von größtmöglicher Unabhängigkeit eingeschränkter Personen ist<sup>28</sup>.

Nachdem mit Studie 1 die technische Voraussetzung geschaffen und die Durchführbarkeit demonstriert wurde, hatte Studie 2 die Etablierung der internetbasierten Selbstbewertung als diagnostisches Instrument zum Ziel. Der Gewichtsverlust konnte in den letzten Jahren als unabhängiger Mortalitätsfaktor bei der ALS identifiziert werden.<sup>22</sup> Um die Mortalität zu senken, ist also ein genaues Verständnis dieses Symptoms der ALS und eine frühzeitige Intervention nötig. Unsere Untersuchung zeigt den Appetitverlust als einen wichtigen Faktor des Gewichtverlusts auf, der frühzeitig durch eine einfache Befragung detektiert werden kann. Der signifikante Zusammenhang von Dyspnoe mit Appetitverlust deutet auf ein multifaktorielles Geschehen hin. Aufgrund einer Parese des Diaphragmas und der damit verbundenen erhöhten Atemanstrengung könnte ein frühzeitiges Sättigungsgefühl eintreten<sup>29</sup>. Das Hypoventilationssyndrom bei der ALS geht mit einem zentralen<sup>30</sup> und systemischen<sup>31</sup> Anstieg inflammatorischer Zytokine einher. Diese Zytokine sind in der Pathophysiologie des Appetitverlustes bei der tumorassoziierten und inflammatorischen Kachexie als wesentliche Regulationsfaktoren identifiziert worden<sup>32</sup>.

Die Studien 1 und 2 waren durch die Notwendigkeit eines Computers mit Internetzugang limitiert. In Deutschland zeigt sich ein Anteil von etwa 30 % Internetnutzern bei über 65jährigen<sup>33</sup>. Eine Selbstbewertung in der Häuslichkeit steht damit nicht allen Betroffenen zu Verfügung. Da jedoch gerade ältere Menschen von chronischen Erkrankungen betroffen sind, wurde in Studie 3 ein System erprobt, das intuitiv ohne Technologiekompetenz und Interneterfahrung der Patienten zu bedienen ist. Hierbei zeigte sich, dass die technologische Hürde mit dem Smart-Poster abgebaut werden konnte, da

die Beantwortung von Fragen auf dem Smart-Poster einem Papierfragebogen nahe kam. Die Materialkosten des Smart-Posters im Feldtest beliefen sich auf ca. 200 Euro pro Teilnehmer. In Zukunft ist zu erwarten, dass die NFC-Technologie in privaten Mobiltelefonen zunehmend Verwendung findet<sup>34</sup>, so dass Patienten damit einen überwiegenden Teil der Anschaffungskosten analog zu einem eigenen Internetzugang des PCs übernehmen würden.

Eine etwaige Nutzung digitaler Selbstbewertung in pharmakologischen Studien ist vor dem Hintergrund der einfachen Anwendbarkeit, Zuverlässigkeit und sinkenden Kosten zu diskutieren. Häufig werden zusätzlich zu den ambulanten Studienvisiten, bei denen Fragebögen in Interviewform oder durch Selbstbewertung der Studienteilnehmer komplettiert werden, Telefonvisiten zur Erhebung von PROs eingerichtet. Der hierfür eingesetzte personelle Aufwand kann durch Online-Selbstbewertung reduziert werden. Außerdem ginge damit eine höhere zeitliche Flexibilität einher. Diese naheliegenden Aspekte der Transformation von papierbasierter Selbstbewertung in die digitale Form sind durch die bereits bestehende Infrastruktur möglich.

Auf der Onlineplattform [www.PatientsLikeMe.com](http://www.PatientsLikeMe.com) können Patienten durch Selbstbewertung ihren Erkrankungsstatus einschätzen und diesen mit anderen Betroffenen vergleichen bzw. Kontakt mit Personen aufnehmen, die in ähnlicher Weise erkrankt sind. Auch hierbei steht die Stärkung des Selbstmanagements gerade bei Patienten mit seltenen Erkrankungen im Fokus. Es konnte gezeigt werden, dass die Selbsteinschätzung der eigenen Symptomatik auf einer Onlineplattform zu einem besseren Verständnis der eigenen Erkrankung und zur besseren Kommunikation mit Gesundheitsdienstleistern führt<sup>35</sup>. Dieser Ansatz unterstützt den Wandel des Patienten vom passiven Leistungsbezieher hin zu einem Akteur, der in Therapieentscheidungen einbezogen wird und damit die eigene Behandlung aktiv mitgestalten kann.

In der Informationsgesellschaft werden auch im Gesundheitsbereich etablierte Rollendefinitionen hinterfragt und umgestaltet. Die drei vorgestellten Studien korrespondieren mit einem gesellschaftlichen und wissenschaftspolitischen Megatrend, der im Motto „die digitale Gesellschaft“ des Wissenschaftsjahres 2014 des Bundesministeriums für Bildung und Forschung seinen Ausdruck findet.

Einer der Schwerpunkte, die im Wissenschaftsjahr 2014 gesetzt wurden, ist die gezielte Verknüpfung von Informatik, klinischen Disziplinen und Lebenswissenschaften zu unterstützen und damit die Erforschung der Systemmedizin in Deutschland großflächig zu

etablieren<sup>36</sup>. Die Systemmedizin verknüpft systemorientierte biologische Informationen mit den vielfältigen Datensätzen von Patienten.

Die in der vorliegenden Arbeit etablierten Methoden zur Erfassung, Digitalisierung und medizinischen Nutzung von PROs unterstützen das Konzept der Systemmedizin, welches als Schlüssel zur modernen individualisierten Medizin gilt.

## 5. Literaturverzeichnis

1. 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;53:141-7.
2. Cedarbaum JM, Stambler N. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFERS) in multicenter clinical trials. *J Neurol Sci* 1997;152 Suppl 1:S1-9.
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. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFERS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999;169:13-21.
5. Miano B, Stoddard GJ, Davis S, Bromberg MB. Inter-evaluator reliability of the ALS functional rating scale. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:235-9.
6. Kaufmann P, Levy G, Montes J, Buchsbaum R, Barsdorf AI, Battista V, Arbing R, Gordon PH, Mitsumoto H, Levin B, Thompson JL. Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFERS-R in a multicenter clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:42-6.
7. Kasarskis EJ, Dempsey-Hall L, Thompson MM, Luu LC, Mendiondo M, Kryscio R. Rating the severity of ALS by caregivers over the telephone using the ALSFERS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005;6:50-4.
8. Mannino M, Cellura E, Grimaldi G, Volanti P, Piccoli F, La Bella V. Telephone follow-up for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:79-84.
9. Montes J, Levy G, Albert S, Kaufmann P, Buchsbaum R, Gordon PH, Mitsumoto H. Development and evaluation of a self-administered version of the ALSFERS-R. *Neurology* 2006;67:1294-6.

10. 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;66:265-7.
11. 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;275:69-73.
12. Renneberg B, Lippke S. Lebensqualität. In: Babette Renneberg PH, ed. *Gesundheitspsychologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006:29-34.
13. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD.: Food and Drug Administration, 2009. (Accessed December 24, 2013, at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>)
14. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, O'Neill R, Kennedy DL. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value in Health* 2007;10:S125-S37.
15. 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. *European Journal of Cancer* 2009;45:347-53.
16. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. London: Committee for medicinal products for human of the European Medicines Agency, 2005. (Accessed December 24, 2013 at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf))
17. Rose M, Bezjak A. Logistics of collecting patient-reported outcomes (PROs) in clinical practice: an overview and practical examples. *Qual Life Res* 2009;18:125-36.
18. Meyer T, Grosskreutz J, Münch C, Maier A, Meyer R, Kettemann D, Grehl T. AmbulanzPartner - multiprofessionelles und internet-unterstütztes Versorgungsmanagement bei der ALS. *Klinische Neurophysiologie*;44:159-66.

19. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8:135-60.
20. Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, Gray R, Blunt AH, Butt D, Ampong MA, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J Neurol* 2006;253:1642-3.
21. Desport JC, Couratier P. [Nutritional assessment in amyotrophic lateral sclerosis patients]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162 Spec No 2:4S173-4S6.
22. 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.
23. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A, Couratier P. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009;256:1236-42.
24. Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, Diebold MR, Morley JE. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1074-81.
25. 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* 2008;11:322-33.
26. Bliven BD, Kaufman SE, Spertus JA. Electronic collection of health-related quality of life data: validity, time benefits, and patient preference. *Qual Life Res* 2001;10:15-22.
27. Ryan JM, Corry JR, Attewell R, Smithson MJ. A comparison of an electronic version of the SF-36 General Health Questionnaire to the standard paper version. *Qual Life Res* 2002;11:19-26.
28. Bedaf S, Gelderblom GJ, Syrdal DS, Lehmann H, Michel H, Hewson D, Amirabdollahian F, Dautenhahn K, de Witte L. Which activities threaten independent

living of elderly when becoming problematic: inspiration for meaningful service robot functionality. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2013.

29. Golaszewski A. Nutrition throughout the course of ALS. *NeuroRehabilitation* 2007;22:431-4.

30. Moreau C, Gosset P, Brunaud-Danel V, Lassalle P, Degonne B, Destee A, Defebvre L, Devos D. CSF profiles of angiogenic and inflammatory factors depend on the respiratory status of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:175-81.

31. Keizman D, Rogowski O, Berliner S, Ish-Shalom M, Maimon N, Nefussy B, Artamonov I, Drory VE. Low-grade systemic inflammation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2009;119:383-9.

32. Braun TP, Marks DL. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:135-45.

33. IT-Nutzung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2012 (Accessed January 11, 2014, at [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/EinkommenKonsumLebensbedingungen/\\_Grafik/Internetnutzung.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/EinkommenKonsumLebensbedingungen/_Grafik/Internetnutzung.html))

34. List of NFC-enabled mobile devices. Berlin: Wikipedia, 2014. (Accessed January 14, 2014 at [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_NFC-enabled\\_mobile\\_devices](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_NFC-enabled_mobile_devices).)

35. Wicks P, Massagli M, Frost J, Brownstein C, Okun S, Vaughan T, Bradley R, Heywood J. Sharing health data for better outcomes on PatientsLikeMe. *J Med Internet Res* 2010;12:e19.

36. Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin. Berlin: Lebenswissenschaftliche Grundlagenforschung, Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2012. (Accessed January 14, 2014, at [http://www.bmbf.de/pub/foerderkonzept\\_eMed.pdf](http://www.bmbf.de/pub/foerderkonzept_eMed.pdf))

## Anhang

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, André Sascha Maier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**„Digitale Datenerfassung von Krankheitsprogression und erkrankungsspezifischen Symptomen durch Selbstbewertung am Beispiel 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://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

Der Promovend André Sascha Maier hat folgende Anteile an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: 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.  
Amyotroph Lateral Scler. 2012 Feb;13(2):210-6.

doi: <http://dx.doi.org/10.3109/17482968.2011.633268>

**75 % Anteil an:** Entwicklung und inhaltliche Gestaltung der Website [www.ALShome.de](http://www.ALShome.de); Entwurf des Studiendesign und Erstellung des Studienplans; Erstellung des Ethikantrags; Rekrutierung von Patienten und Durchführung der Studie; Datenauswertung; Manuskripterstellung der Publikation und Präsentation auf nationalen und internationalen Konferenzen.

Publikation 2: 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 Apr 17;2(1):e8.

doi: <http://dx.doi.org/10.2196/ijmr.2463>

**40 % Anteil an:** Erstellung des Studienkonzepts; Rekrutierung von Patienten und Durchführung der Studie; Auswertung der Studie; Manuskriptüberarbeitung.

Publikation 3: Prinz A, Menschner P, Maier A, Holm T, Meyer T, Leimeister JM.

Electronic data capture in healthcare - NFC as easy way for self reported health status information.

Health Policy Technol. 2012 Sep 3;1(3):137-44

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlpt.2013.08.001>

**50 % Anteil an:** Entwicklung des Prototyps des Smart-Posters; Erstellung des Studienkonzepts und des Ethikantrags; Rekrutierung von Patienten und Durchführung der Studie; Auswertung der Studienergebnisse und Präsentation auf nationalen und internationalen Kongressen.

---

Prof. Dr. med. Thomas Meyer  
Betreuender Hochschullehrer

---

André Sascha Maier  
Promovend

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

**Publikation 1: Maier et al., 2012**

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. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012 Feb;13(2):210-6.

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

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

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 Apr 17;2(1):e8.

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

**Publikation 3: Prinz *et al.*, 2012**

Prinz A, Menschner P, Maier A, Holm T, Meyer T, Leimeister JM. Electronic data capture in healthcare - NFC as easy way for self reported health status information. Health Policy Technol. 2012 Sep 3;1(3):137-44

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlpt.2013.08.001>  
(entsprechende Zugangsrechte vorausgesetzt)

## Lebenslauf

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

## Publikationsliste

### Originalarbeiten

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, Feb; 49 (2): 289–92

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

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 Apr 17;2(1):e8

Prinz A, Menschner P, Maier A, Holm T, Meyer T, Leimeister JM. Electronic data capture in healthcare - NFC as easy way for self reported health status information. *Health Policy Technol*. 2012 Sep 3;1(3):137-44

Maier A, Holm T, Wicks P, Linke P, Münch C, Meyer T. Online assessment of ALS functional rating scale compares well to on-site evaluation – a prospective trial. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012 Feb;13(2):210-6

Meyer T, Maier A, Borisow N, Dullinger JS, Splettstösser G, Ohlraun S, Münch C, Linke P. Thalidomide causes sinus bradycardia in ALS *JNeurol* 2008 Apr;255(4):587-91

### Ausgewählte Kongressbeiträge

Maier A, Deigendesch N, Meissner F, Molawi K, Münch C, Holm T, Meyer R, Meyer T, Zychlinsky A. Interleukin-1 receptor antagonist treatment of ALS patients with predominant lower motor neuron involvement. 24th International Symposium on ALS/MND, 2013 Milano, Italy

Maier A, Horn D, Holm T, Tzschach A, Meyer R, Münch C, Meyer T. De novo deletion on chromosome 4 (4q22.1) in the *GRID2* gene causes a new variant of spastic paraplegia. 23rd International Symposium on ALS/MND, 2012 Chicago, USA

Maier A, Holm T, Meyer R, Münch C, Meyer T. Self assessed online symptom monitoring in ALS. 22nd International Symposium on ALS/MND, 2011 Sydney, Australia

Maier A, Linke P, Holm T, Dullinger J, Münch C, Borisow N, Bahrke R, Janzen C, Meyer T. www.ALShome.de: web-based self-assessment of symptoms in ALS. 21st International Symposium on ALS/MND, 2010 Orlando, USA

Elze R, Böttcher M, Klingner S, Maier A. Konzept patientenzentrierter Wissensmodellierung für eine seltene Erkrankung. *Tagungsband der eHealth2011*. Schreier G, Hayn D, Ammenwerth E. 2011; Wien. OCG



## Danksagung

Allen, die mich bei meiner Promotion unterstützt haben, gilt mein aufrichtiger Dank. Ich möchte jedoch einige Personen würdigen, die durch ihre Persönlichkeit und ihre intellektuelle Auseinandersetzung nicht nur diese Promotion, sondern mich im Ganzen begleitet und beeinflusst haben.

Allen voran steht mein Doktorvater Prof. Dr. Thomas Meyer, Leiter der ALS-Ambulanz der Charité, dessen uneingeschränkte Unterstützung ich stets spürte. Sein Vertrauen und seine Zuversicht zeigen sich nicht nur im persönlichen Umgang mit ihm. Durch seine Visionen vermag er viele Menschen, die ihm z.B. als Mitarbeiter, Patienten und Freunde begegnen, für Neues zu begeistern. Er gibt Raum für kreative Ideen und unkonventionelle Ansätze. Damit ermöglicht er es, innovative und relevante Forschungsfelder zu erschließen und zu entwickeln. An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank Dr. Peter Linke, dessen Kreativität den Keim für diese Arbeit gesät hat. Um alle Mitarbeiter der ALS-Ambulanz zu nennen, die sich stets um das Wohlergehen der Patienten sorgen und sich mehr als fürsorglich engagieren, fehlt hier leider der Platz.

Den Menschen und ihren Familien, die sich mit der Diagnose einer ALS konfrontiert sehen und darunter die Zeit und die Kraft aufbringen, die Zukunft mit der Teilnahme an unseren Studien zu gestalten, gebührt meine tiefe Anerkennung.

Ich danke auch meiner Kollegin Teresa Holm sowie allen Autoren und Co-Autoren der Publikationen, an denen ich beteiligt war. Durch ihren wissenschaftlichen Ehrgeiz kamen unsere gemeinsamen Projekte zu einem exzellenten Abschluss.

Mein herzlichster Dank ist meiner Familie gewidmet; meinen Eltern, für deren Unterstützung und Förderung auf allen denkbaren Ebenen ich viel zu selten Danke sage, meiner lieben Schwester, die auf jede meiner Fragen eine Antwort weiß, meinen Großeltern, in deren Tradition ich mich verwurzelt sehe und der Person, die weiß, dass mein Leben nur mit ihr vollständig ist.