Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Nutzen und Verträglichkeit der nicht-invasiven Heimbeatmungstherapie bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Kurz- und Langzeitverlauf

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

vorgelegt von

Georg Behrendt

geboren in Gardelegen

2019

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Johannes Dorst
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Sebastian Weckbach
Tag der Promotion:	17.01.2020

Widmung

Ich möchte diese Dissertation allen ALS-Patienten und ihren Angehörigen widmen, besonders denjenigen, die ich im Laufe der letzten Jahre kennenlernen durfte.

Weiterhin möchte ich diese Arbeit meinen Großeltern Irmgard und Bruno widmen. Ihr wart seit meiner Kindheit jeden Tag für mich da und ich wünschte, dass ihr den Abschluss meines Studiums und dieser Dissertation hättet miterleben können.

Teile dieser Dissertation sind erschienen in:

Dorst J, Behrendt G, Ludolph AC: Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 139: 128-134 (2019)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis II

1. Einleitung **1**

1.1 Amyotrophe Lateralsklerose 1
1.2 Nicht-invasive Heimbeatmungstherapie 8
1.3 Zielsetzung 16

2. Patienten und Methoden **17**

2.1 Patientenkollektiv 17
2.2 Methoden 18
2.3 Beatmungsgeräte und Masken 23
2.4 Klassifikation 25
2.5 Statistische Methoden 26

3. Ergebnisse **27**

3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs 27
3.2 Überlebensanalysen 30
3.3 Ausgangswerte der Skalen zur Erfassung von Hypoventilationssymptomen und Compliance der NIV 38
3.4 Verlaufsdaten 41
3.5 Subgruppenanalysen 50

4. Diskussion **54**

4.1 Überlebenszeiten 55
4.2 Hypoventilationssymptome 57
4.3 Beatmungsdauer und -modalitäten 59
4.4 Toleranz der NIV und Benutzung des Hustenassistenten 61
4.5 Subgruppenanalysen 64
4.6 Limitationen der Studie 67
4.7 Schlussfolgerung 68

5. Zusammenfassung **70**

6. Literaturverzeichnis **72**

Anhang **85**

Patientenfragebögen **85**

Patienteninformation und Einwilligungserklärung **95**

Abbildungsverzeichnis **99**

Tabellenverzeichnis **100**

Danksagung **101**

Lebenslauf **102**

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Erklärung**
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALS-FRS-R	revised ALS Functional Rating Scale
aPCV	assisted, pressure controlled ventilation
BGA	Blutgasanalyse
BDI	Beck Depression Inventory
BE	Base Excess
CHS	Clinical Hypoventilation Score
CO_2	Kohlendioxid
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMG	Elektromyographie
ENG	Elektroneurographie
EPAP	expiratory positive airway pressure
fALS	familiäre ALS
FAS	Flail-Arm-Syndrom
FLS	Flail-Leg-Syndrom
FTD	Frontotemporale Demenz
FUS/TLR	fused in sarcoma/translated in liposarcoma
FVC	forcierte Vitalkapazität
IPAP	inspiratory positive airway pressure
KI	Konfidenzintervall
KIF5a	Kinesin family member 5A-Gen
LMN	Unteres Motoneuron (lower motor neuron)
MI-E	mechanical insufflation-exsufflation
MND	Motoneuronerkrankungen (motor neuron disease)
NIV	nicht-invasive Beatmung (non-invasive ventilation)
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PBP	Progressive Bulbärparalyse
PCF	peak cough flow
pCO_2	Kohlendioxid-Partialdruck

PEEP	positive end-expiratory pressure
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PLS	Primäre Lateralsklerose
PMA	Progressive Muskelatrophie
pO_2	Sauerstoff-Partialdruck
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	rapid eye movement
sALS	sporadische ALS
SDB	sleep disordered breathing
SOD1	Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase 1
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
SSS	Stanford Sleepiness Scale
TBK1	TANK-binding kinase 1
TDP-43	TAR DNA-binding Protein 43
UPM	Oberes Motoneuron (upper motor neuron)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Amyotrophe Lateralsklerose

1.1.1 Allgemein

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), auch Lou Gehrig's Disease oder Charcot-Krankheit genannt, ist eine rasch progrediente, neurodegenerative Systemerkrankung, bei der sowohl das erste (obere) als auch das zweite (untere) Motoneuron betroffen sind. Eine Affektion des ersten Motoneurons (upper motor neuron, UMN) äußert sich unter anderem durch spastische Paresen, während schlaffe Paresen mit Muskelatrophien und Faszikulationen Zeichen des zweiten Motoneurons (lower motor neuron, LMN) darstellen.
Im Verlauf führt die Krankheit zu einer gestörten Innervation der gesamten willkürlichen Muskulatur und zu generalisierten Paresen und Atrophien [93]. Anatomisch betrachtet kommt es zu einem Untergang von Nervenzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarks, im Tractus corticospinalis lateralis (Teil der Pyramidenbahnen), im prämotorischen Cortex und im primär motorischen Cortex [61].

Man unterscheidet zwischen einem primär spinalen Beginn (ca. 2/3 der Patienten), der zunächst Symptome im Bereich der Extremitäten zeigt, und einem primär bulbären Beginn (ca. 1/3 der Patienten) [91], welcher sich vorrangig durch Sprech- (Dysarthrie), Schluck- (Dysphagie) und Kauprobleme bemerkbar macht und durch den Untergang basaler motorischer Hirnnervenkerne bedingt ist.
Besonders schwerwiegend und prognostisch ungünstig ist die progrediente Atrophie des Zwerchfells sowie der Atemmuskeln des Thorax und Abdomens. Dies führt durch Anstieg des Kohlendioxid-Partialdrucks (pCO_2) im Blut (Hyperkapnie) zu Hypoventilationssymptomen und zu einer chronisch respiratorischen Insuffizienz. Das respiratorische Versagen stellt die häufigste Todesursache in Folge der Erkrankung dar [69].
Mittlerweile ist es allgemein akzeptiert, dass es sich bei der ALS nicht ausschließlich um eine Motoneuronerkrankung (MND), sondern um eine Multisystemerkrankung handelt, die mit weiteren, nicht-motorischen Symptomen einhergeht.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der ALS beträgt in Europa 2–3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 66,6 ± 11,6 Jahren liegt [91]. Die Inzidenz nimmt mit höherem Lebensalter zu, wobei der Altersgipfel zwischen dem 70.–79. Lebensjahr mit einer Inzidenz von 8,3/100.000/Jahr liegt [45]. Nur ungefähr 10 % der Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr. Männer (Inzidenz 3,0/100.000/Jahr) sind mit einem Verhältnis von 1,25:1,0 häufiger betroffen als Frauen (Inzidenz 2,4/100.000/Jahr) [66].
Die Prävalenz liegt in den westlichen Industriestaaten bei 4,6–5,2/100.000 Einwohnern [79]. Damit stellt die ALS die häufigste MND dar.

Die durchschnittliche Lebenserwartung ab Beginn der ersten Symptome beträgt 31 Monate [91], wobei große interindividuelle Unterschiede bestehen. Bei primär bulbär betroffenen Patienten beträgt die Zeitspanne von Diagnosestellung bis zum Tod im Mittel 2–3 Jahre und bei primär spinalen Patienten 3–5 Jahre [109].
Neben einem bulbären Krankheitsbeginn ist auch ein höheres Erkrankungsalter mit einem kürzeren Überleben und einer schnelleren Verschlechterung der Erkrankung verbunden [42].

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Hinsichtlich der Ätiologie wird zwischen einer sporadischen (sALS) und einer familiären (hereditären) Form (fALS), die ca. 10 % der Fälle ausmacht [86], unterschieden.
Es existieren verschiedene Theorien über die Entstehung der Erkrankung, die wissenschaftlich kontrovers diskutiert werden. Die Annahmen reichen dabei von einer glutamatergen Exitotoxizität [80] über oxidativen Stress [24] bis hin zu einer Autoimmunerkrankung [98].
Bei der fALS liegt eine hereditäre Erkrankung vor, die meist autosomal-dominant vererbt wird. Das mittlere Erkrankungsalter liegt hier zwischen 40–50 Jahren und somit deutlich früher als bei der sALS [27]. In den letzten Jahren wurden verschiedene Genmutationen gefunden, die für die Entstehung der fALS ursächlich sein können.
Die erste beschriebene Mutation wurde im Gen der Kupfer/Zink-Superoxid-Dismutase 1 (SOD1) entdeckt [90]. Weitere bedeutende Genmutationen befinden sich im C9ORF72-Gen (Hexanukleotid-Repeat-Expansion) [85], welches mit 24 %

[50] die häufigste Mutation bei fALS darstellt, und in ca. 5 % der Fälle bei der sALS vorkommt [85], im FUS/TLR-Gen (fused in sarcoma/translated in liposarcoma-Gen) auf Chromosom 16 [63], welches die häufigste Genmutation bei juvenilen Patienten darstellt [51], und im TDP-43-Gen (TAR DNA-binding Protein 43-Gen) [5]. Kürzlich entdeckte, seltenere Genmutationen betreffen u. a. das TBK1-Gen (TANK-binding kinase 1-Gen) [37] und das KIF5A-Gen (Kinesin family member 5A-Gen) [17].

1.1.4 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der ALS ist heterogen und entspricht den primär betroffenen neuronalen Strukturen. Eine Affektion des UMN führt zu spastischen Paresen, gesteigerten Reflexen, positiven Pyramidenbahnzeichen und einem erhöhten Muskeltonus. Bei einer Schädigung des LMN kommt es zu schlaffen Paresen, Muskelatrophien, abgeschwächten Reflexen und Faszikulationen. Häufig finden sich bei einem primär spinalen Beginn frühzeitig kombinierte Schädigungszeichen des UMN und LMN im distalen Bereich der Extremitäten mit Beteiligung der Thenar- oder der Fußhebermuskulatur, welche sich dann kontinuierlich nach proximal fortsetzen. Das Fortschreiten der Erkrankung erfolgt auf spinaler und kortikaler Ebene entlang benachbarter oder funktionell verbundener Motoneuronen, sodass sich die Symptome im Verlauf auf benachbarte Körperregionen und die kontralaterale Seite ausbreiten [84].
Ein bulbärer Beginn ist gekennzeichnet durch Dysarthrie, Dysphagie und Schwäche der Kaumuskulatur. Durch die Dysphagie kommt es zu einem vermehrten Speichelfluss (Pseudohypersalivation). Schädigungen des LMN im bulbären Bereich zeigen sich in Form von Fibrillationen und einer Atrophie der Zungenmuskulatur.

Bei einer Affektion des UMN im bulbären Bereich (pseudobulbäre Symptomatik) zeigt sich häufig das Phänomen des pathologischen Lachens oder Weinens, bei dem es zu einem unkontrollierten Ausbruch von Emotionen kommt, die übertrieben und situativ unpassend wirken.

Die vermehrte Beobachtung von kognitiven Beeinträchtigungen und frontalen Symptomen bei ALS-Erkrankten verstärkten Ende des 20. Jahrhunderts den Eindruck eines Zusammenhangs zwischen der ALS und der Frontotemporalen Demenz (FTD). Das neuropathologische Korrelat dafür wurde 2006 erstmals von

Neumann et al. erbracht, indem gezeigt wurde, dass sowohl bei der FTD als auch bei der ALS ubiquitiniertes, hyper-phosphoryliertes TDP-43-Protein in den betroffenen Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS) akkumuliert [78]. Man geht heute davon aus, dass 5–10 % der ALS-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine FTD entwickeln [85].

Der Zusammenhang zwischen ALS und FTD in Verbindung mit dem gehäuften Auftreten von psychischen Beeinträchtigungen (affektive Störungen bis hin zu psychotischen Wahnvorstellungen [38]), sensiblen (z. B. Hypästhesien und Parästhesien), autonomen und extrapyramidalen (z. B. Rigor) Symptomen bei ALS-Patienten macht deutlich, dass es sich bei der ALS um eine Multisystemdegeneration handelt, welche im Verlauf der Erkrankung sämtliche neuronalen Strukturen erfasst.
Neuropathologisch wurde die regelhafte Ausbreitung der Erkrankung erstmals 2013 von Braak et al. beschrieben. Sie zeigten anhand des TDP-43-Proteins ein präfrontal und frontal beginnendes, kortikofugales Ausbreitungsmuster entlang der Axone auf und unterteilten dieses in verschiedene Stadien [16].

1.1.5 Diagnose

Die wichtigsten Parameter für die Diagnosestellung der ALS sind die ausführliche Anamnese und die neurologische Untersuchung des Patienten. Unterstützend kommen weitere apparative Untersuchungen zum Einsatz.

Um die Wahrscheinlichkeit einer ALS-Diagnose anzugeben, werden seit 1994 die El-Escorial-Kriterien verwendet, welche in ihrer revidierten Form [67] als Goldstandard für die Diagnosestellung gelten. In der Originalfassung wird eine mögliche ALS-Erkrankung anhand des Auftretens von Symptomen des UMN und LMN in vier verschiedenen Körperregionen (cervikal, bulbär, thorakal, lumbal) beurteilt und gemäß der diagnostischen Sicherheit in fünf verschiedene Stufen eingeteilt [18]. Diese reichen von einer „klinisch vermuteten ALS“ bis zu einer „klinisch definitiven ALS“.
Nachdem in den letzten Jahren vermehrt Kritik an der problematischen klinischen Handhabung sowie der Nicht-Berücksichtigung von ALS-Subtypen laut wurde [2], wurden die Kriterien 2015 überarbeitet [67].
Um den klinischen Alltag zu erleichtern, wurde die Einteilung in die verschiedenen diagnostischen Sicherheitskategorien gestrichen. Für die Diagnose reicht jetzt das

Vorliegen einer Schädigung des UMN und LMN in einer Region bzw. für das LMN alternativ der Nachweis einer Affektion von zwei Körperregionen in der Elektromyographie (EMG) oder der Elektroneurographie (ENG) aus.
Auch wurden die FTD sowie andere nicht-motorische Symptome in die Diagnose-Kriterien mit aufgenommen [67].

Neben der klassischen ALS mit kombinierter Affektion des UMN und LMN unterscheidet man darüber hinaus vier Subtypen [67], die sämtlich mit einer besseren Prognose einhergehen:

Flail-Arm-Syndrom (FAS) / Flail-Leg-Syndrom (FLS)
Klinisch zeigen sich zu Beginn der Erkrankung distale, asymmetrische, schlaffe Paresen der oberen (FAS) bzw. der unteren Extremitäten (FLS) [110], während andere Körperregionen vergleichsweise spät Symptome zeigen. Betroffene Patienten erkranken typischerweise früher als klassische ALS-Patienten und zeigen ein um mehrere Jahre verlängertes Überleben [52].

Primäre Lateralsklerose (PLS)
Die PLS macht ca. 1–4 % der MND aus und stellt eine progrediente, neurodegenerative Erkrankung des UMN dar. Zu den diagnostischen Kriterien gehört die Abwesenheit klinischer Symptome des LMN [100]. Von allen Subformen hat die PLS die beste Prognose, die Lebenserwartung ist deutlich länger als bei der klassischen ALS [101].

Progressive Muskelatrophie (PMA)
Ist im Gegensatz dazu nur das LMN betroffen, spricht man von einer PMA, deren Prognose ebenfalls etwas günstiger ist im Vergleich zu der klassischen ALS [59]. In frühen Stadien kann die diagnostische Abgrenzung zu einer klassischen ALS mit prädominanten Schädigungszeichen des LMN schwierig sein.

Progressive Bulbärparalyse (PBP)
Bei der PBP findet sich eine kombinierte Schädigung des UMN und LMN, welche auf die motorischen Hirnnervenkerne des Hirnstamms beschränkt ist. Dies führt zu den typischen bulbären Symptomen wie Dysphagie, Dysarthrie und Kauproblemen. Fast alle Patienten mit einer primären PBP entwickeln in der Folge eine ALS [56], weshalb es konträre Meinungen dazu gibt, ob die PBP tatsächlich einen eigenständigen Subtyp der ALS darstellt.

1.1.6 Therapie

Bei der komplexen Behandlung der ALS wird zwischen einer kausalen und einer symptomatischen Therapie unterschieden. Da es für die ALS nach wie vor keine kurative Therapieoption gibt, liegt der Fokus der therapeutischen Maßnahmen auf einer Verlängerung der Lebenszeit sowie einer Verbesserung der Lebensqualität und einer möglichst langen Erhaltung der Selbstständigkeit.

Der Glutamat-Antagonist Riluzol ist das einzige Medikament, für das ein Überlebensvorteil nachgewiesen wurde [10]. In Studien wurde im Vergleich zu den Placebo-Kontrollgruppen ein um etwa 3 Monate verlängertes Überleben bei einer Tagesdosis von 100 mg gefunden [64].
In den letzten Monaten konnte für das Antioxidans Edaravone [1] und für den Monoaminooxidase-B-Inhibitor Rasagilin [68] gezeigt werden, dass sie bei Patienten mit einem raschen Krankheitsverlauf einen positiven Effekt haben und den Abfall des ALS-FRS-R-Scores (revised ALS Functional Rating Scale) verlangsamen können [86]. Für Rasagilin konnte in der genannten Subgruppe zudem ein lebensverlängernder Effekt nachgewiesen werden. Die Ergebnisse beruhen allerdings auf einer post-hoc-Analyse und müssen deshalb durch eine weitere Studie bestätigt werden.

Ein besonderes Augenmerk der Therapie liegt heute auf der Ernährung. Ein progredienter Gewichtsverlust aufgrund einer katabolen Stoffwechsellage, die durch einen ätiologisch noch nicht geklärten Hypermetabolismus [28] entsteht, tritt bei der Mehrzahl der Patienten auf [55] und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Überleben dar [34]. Um das Gewicht zu stabilisieren, erhalten die Patienten frühzeitig eine Ernährungsberatung und hochkalorische Trinknahrung, für die ein positiver Effekt im Sinne einer Stabilisierung des Körpergewichts gezeigt werden konnte [30]. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel im Blut ebenfalls einen prognostisch günstigen Effekt aufweisen [29]. Ob sich eine hochkalorische, fettreiche Ernährung positiv auf das Überleben auswirkt, wurde kürzlich in einer deutschlandweiten, multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie untersucht, deren Ergebnisse noch nicht publiziert sind (sog. „LIPCAL“-Studie).

Sind die Patienten nicht dazu in der Lage, oral genug Nahrung bzw. Kalorien aufzunehmen, um ihr Körpergewicht konstant zu halten, wird ihnen frühzeitig die

Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) empfohlen. Auf diese Weise kann eine ausreichende Ernährung sichergestellt und mithilfe von hochkalorischer Nahrungszufuhr über die PEG die Überlebenszeit verlängert werden [31]. Darüber hinaus reduziert diese Maßnahme das durch die Dysphagie bedingte Aspirationsrisiko.

Die symptomatische Therapie sorgt in vielerlei Hinsicht für eine Linderung der Beschwerden bei ALS-Patienten, allerdings ist das Evidenzniveau hinsichtlich der verschiedenen Maßnahmen durchweg relativ niedrig.

Leiden Patienten an affektiven Störungen wie depressiven Symptomen oder pathologischem Lachen oder Weinen, ist die Gabe von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI's) oder Amitriptylin indiziert [69].

Für die Behandlung von Muskelkrämpfen und Muskeltonuserhöhung stehen vor allem Physiotherapie und in zweiter Linie Medikamente wie Baclofen oder L-Dopa zur Verfügung. Beklagen die Patienten Schmerzen, werden sie gemäß des Stufenschemas der World Health Organization zur Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Opiaten behandelt [69]. Die Ursachen für Schmerzen sind vielfältig und reichen von Krämpfen und Spastiken über neuropathische Schmerzen bis hin zu nozizeptiven Schmerzen aufgrund von Gewebeschädigungen im Rahmen der Immobilität der Patienten [23].

Überaus wichtig ist außerdem die geeignete Hilfsmittelversorgung im Verlauf der Erkrankung. In den meisten Fällen sind die Patienten ab einem bestimmten Punkt unter anderem auf Elektrorollstühle, Kommunikationsgeräte oder auf eine individuelle Anpassung des Wohnumfelds angewiesen.

Studien belegen, dass die Therapie in einem multidisziplinären Setting, im Gegensatz zu einer allgemeinen neurologischen Station, mit einem verlängerten Überleben verbunden ist [89]. Hierbei arbeiten auf ALS spezialisierte Neurologen unter anderem mit Logopäden, Physio-, Ernährungs- und Atmungstherapeuten sowie spezialisierten Pflegekräften zusammen, um eine optimale Therapie für ALS-Patienten zu gewährleisten.

1.2 Nicht-invasive Heimbeatmungstherapie

1.2.1 Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz

Physiologischerweise stellt der Atemmechanismus ein Zusammenspiel aus der energieaufwendigen, muskelaktiven Inspiration und der durch elastische Kräfte bedingten, muskelerschlaffenden Exspiration dar.
Bei der Einatmung kontrahieren sich das Zwerchfell als wichtigster Atemmuskel und die Interkostalmuskulatur und erweitern so das Volumen des Thorax. Die Lungen, welche durch die Pleura mit dem Thorax verbunden sind, folgen der Bewegung des Brustkorbs und dehnen sich passiv aus. Durch den entstehenden Unterdruck strömt die Atemluft über die oberen Atemwege in die Lungen und schließlich bis in die Alveolen, wo der Gasaustausch stattfindet. Die Exspiration erfolgt hauptsächlich passiv durch eine Entspannung der Atemmuskulatur, wodurch die Atemluft durch den entstehenden Überdruck wieder aus der Lunge hinausströmt. Dieser Vorgang kann willkürlich durch den aktiven Einsatz der Abdominalmuskulatur unterstützt werden.

Bei der ALS kommt es infolge des Untergangs von Nervenzellen, welche die willkürliche Muskulatur innervieren, im Verlauf zu einer Schwäche und Atrophie der Atemmuskulatur und somit zu einer chronischen respiratorischen Insuffizienz. Insbesondere der zunehmende Funktionsverlust der inspiratorischen Muskeln, vor allem des Diaphragmas, führt zu einem Anstieg der Atemarbeit und mündet in einer verminderten Compliance der Lunge. Es entsteht eine restriktive Ventilationsstörung mit Abnahme der Vitalkapazität und der totalen Lungenkapazität. Die daraus resultierende Minderbelüftung der Lunge hat einen verminderten Gasaustausch mit einem Anstieg des pCO_2 im Blut und einer meist milden Hypoxämie zur Folge.
Die Hyperkapnie kann tagsüber zu Beginn durch eine gesteigerte Atemarbeit kompensiert werden. Nachts kommt es jedoch zu einer Zunahme der Hypoventilation aufgrund eines niedrigeren Muskeltonus der Atemmuskulatur. Dies führt zur Schlaffragmentierung und zu schlafbezogenen Atmungsstörungen („sleep disordered breathing“, SDB), welche mit dem Ausmaß der Schwäche der respiratorische Muskulatur korrelieren [73]. Studien belegen, dass ungefähr 2/3 aller ALS-Erkrankten nächtliche Hypoventilationen zeigen [82].

Mit dem Fortschreiten der Krankheit kommt es schließlich auch tagsüber zu Hypoventilationen. Die Retention des Kohlendioxids (CO_2) führt in der Folge durch Gewöhnung an die Hyperkapnie zu einer reduzierten Sensibilität der Chemorezeptoren für CO_2. Dadurch kommt es zu einem Ausfall des Hauptstimulus im Atemzentrum der Medulla oblongata. Den Patienten bleibt damit lediglich der sekundäre, hypoxämie-bedingte Stimulus für den Atemantrieb erhalten. In diesem Zusammenhang erklärt sich auch die Kontraindikation für eine Sauerstofftherapie bei ALS-Patienten, da das Risiko für eine weitere Verminderung des Atemantriebs durch Aufhebung der Hypoxämie besteht.
Die dauerhafte Hyperkapnie bedingt das Entstehen einer respiratorischen Azidose, welche durch eine gesteigerte Basenretention metabolisch kompensiert wird. Dieser Sachverhalt spiegelt sich in der Blutgasanalyse (BGA) durch einen erhöhten Base Excess (BE) wider.

Die fortschreitende Minderbelüftung der Lunge führt im Verlauf zu einer beeinträchtigten broncho-pulmonalen Clearance und somit zur Akkumulation von Bronchialsekret in den unteren Atemwegen. Eine Schwäche der oropharyngealen Muskulatur sowie des Diaphragmas kann das Abhusten des Schleims behindern. Daraus kann eine Verlegung der kleineren Bronchien resultieren und sich damit das Risiko für Atelektasen oder Infekte stark erhöhen.

ALS-Patienten, bei denen die Erkrankung mit respiratorischen Symptomen beginnt, sind mit ca. 3 % selten, haben aber eine insgesamt schlechtere Prognose als primär bulbär oder spinal betroffene Patienten [39]. Bei den meisten Patienten stellt sich die respiratorische Insuffizienz hingegen erst in späteren Krankheitsstadien ein.

1.2.2 Hypoventilationssymptome

Die Hypoventilation führt in der Folge zu klassischen hyperkapnie-assoziierten Symptomen, die eine massive Einschränkung der Lebensqualität darstellen. Häufig stehen Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, morgendliche Kopfschmerzen oder depressive Verstimmungen im Vordergrund der Symptomatik. Die nächtliche alveoläre Hypoventilation führt zu SDB, welches wiederum einen nachweisbaren Einfluss auf die objektive Schlafqualität hat. Hierbei zeigen sich vor allem Unterbrechungen des Schlafs im Sinne von Aufwachreaktionen („Arousals“), häufige Wechsel zwischen den verschiedenen

Schlafstadien sowie eine relative Verminderung der Tiefschlafphasen und der Rapid-Eye-Movement-Phasen (REM-Phasen) [13]. Aus dieser Schlaffragmentierung ergeben sich unter anderem die häufig beobachtete Tagesmüdigkeit und die Einschlafneigung vieler ALS-Patienten.

Weiterhin wurde kürzlich festgestellt, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) in Kombination mit nächtlichen Hyperkapnien und einer Inzidenz von fast 50 % eine häufige Begleiterkrankung bei ALS-Patienten darstellt [14]. Das OSAS definiert sich durch einen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von > 5 Ereignissen je Stunde, und es zeigte sich, dass ein pathologisch erhöhter AHI im Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose der ALS steht [83]. Bezüglich der Pathogenese wird vermutet, dass eine Schwäche der oropharyngealen und laryngealen Muskulatur zu einer Verlegung der oberen Atemwege führt.

Da diese Hypoventilationssymptome unspezifisch sind, werden sie häufig übersehen oder nicht mit der Ateminsuffizienz in Verbindung gebracht [44]. Direkte Symptome der respiratorischen Insuffizienz wie Orthopnoe oder Dyspnoe sind zu Beginn in der Regel noch nicht stark ausgeprägt, nehmen aber mit fortschreitender Erkrankung zu.

Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick bezüglich der verschiedenen Symptome der Hypoventilation und der chronischen respiratorischen Insuffizienz.

Tabelle 1: Symptome der Hypoventilation und Zeichen der respiratorischen Dysfunktion
SDB=sleep disordered breathing

Indirekte Hypoventilationssymptome (hyperkapnie-assoziiert)	• Ein- und Durchschlafstörungen • SDB, Arousals, Schlaffragmentierung • Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung • morgendliche Kopfschmerzen • Halluzinationen/Albträume • Appetitlosigkeit • Konzentrations- und Leistungsschwäche • depressive Symptomatik, Angstzustände • Mundtrockenheit
Weitere Zeichen der respiratorischen Dysfunktion	• Dyspnoe • Tachypnoe • Orthopnoe • Tachykardie • Gebrauch der Atemhilfsmuskulatur • eingeschränkte Thoraxbeweglichkeit • paradoxe Atmung • schwacher Hustenstoß • verminderte broncho-pulmonale Clearance • rezidivierende respiratorische Infekte • Gewichtsverlust

	• Hyperhidrosis • Zyanosen

1.2.3 Wirkmechanismus der nicht-invasiven Ventilation (NIV)

Eine der wichtigsten symptomatischen Therapieoptionen bei der ALS stellt die NIV dar. Mithilfe der Maskenbeatmung wird die Atemarbeit der Patienten vermindert und somit die Atemmuskulatur entlastet.

Die NIV wird durch mobile Beatmungsgeräte ermöglicht, die mit Raumluft arbeiten und durch druck- oder volumenkontrollierte Überdruckbeatmung über die oberen Atemwege eine adäquate Ventilation ermöglichen. Hierbei werden hauptsächlich Fullface-Masken (Mund-Nase-Masken) oder Nasenmasken verwendet, wobei die Fullface-Masken, insbesondere bei Patienten mit insuffizientem Mundschluss, wegen der geringeren Leckage besser geeignet sind [43].

In der Regel werden die Patienten für mehrere Tage stationär an die NIV gewöhnt und können nach entsprechender Einweisung die Beatmung zu Hause benutzen. Ziel der NIV ist es, die Hypoventilationssymptomatik zu lindern und so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Durch eine suffiziente Beatmung ist es möglich, die Blutgase zu normalisieren und somit die oben genannten hyperkapnie-bedingten Symptome zu mildern. Eine vorwiegend nächtliche Beatmung ist zu Beginn der Therapie sinnvoll, da die Retention des CO_2 nachts am größten ist und die Patienten in ihrem Alltag weniger eingeschränkt werden.

Darüber hinaus zeigte sich, dass die NIV bei ALS-Patienten zu einem verlängerten Überleben führt [19]. Die erste und einzige randomisierte, kontrollierte Studie, die diese beiden Effekte nachweisen konnte, wurde 2006 von Bourke et al. veröffentlicht. Hierbei konnte ein verlängertes Überleben von ungefähr 7 Monaten in der NIV-Gruppe nachgewiesen werden [15]. In den letzten Jahren wurden viele retrospektive Studien mit größerer Patientenanzahl durchgeführt, welche die Ergebnisse von Bourke et al. stützen und die gewonnene Überlebenszeit bei NIV-Therapie mit 13 Monaten [11] oder 15,5 Monaten [96] bezifferten.

Ein wichtiger Faktor für den Erfolg der NIV-Therapie ist die Compliance der Patienten, wobei diejenigen mit einer ausgeprägten bulbären Symptomatik häufiger Probleme aufweisen. Sie leiden oftmals an zähem Bronchialschleim, der aufgrund des abgeschwächten Hustenstoßes nicht aus den oberen Luftwegen

entfernt werden kann und die Toleranz der NIV beeinträchtigt [96]. Es zeigte sich, dass die Abwesenheit von Sekreten in den Luftwegen vor Initiierung einer NIV-Therapie und eine normale bulbäre Funktion eine gute Toleranz der Beatmung vorhersagen [104]. Eine schwere bulbäre Dysfunktion und eine nächtliche O_2-Sättigung unter 90 % sind wesentliche Faktoren für ein Versagen der NIV-Therapie [96], ebenso wie eine schwere kognitive Beeinträchtigung im Sinne einer FTD [43].

Um das Abhusten von Schleimansammlungen bei abgeschwächter thorakaler und oropharyngealer Muskulatur zu erleichtern, somit einer Aspiration vorzubeugen und die NIV-Toleranz zu verbessern, werden ALS-Patienten mit einem Hustenassistenten („Cough assist“) versorgt. Dieses Gerät simuliert mit dem Prinzip der „Mechanical Insufflation-Exsufflation“ (MI-E), also dem Aufblähen der Lunge mit Überdruck, gefolgt von einer plötzlichen Umkehr in einen Unterdruck, einen Hustenstoß [77]. Der regelmäßige häusliche Einsatz verringert das Auftreten von Notfallsituationen und das Sterberisiko von Patienten mit MND [57]. Darüber hinaus stehen verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Auswahl, um die Bildung des Bronchialsekrets zu reduzieren oder es zu verdünnen. Verschiedene Richtlinien empfehlen unter anderem die Verneblung mit Kochsalzlösung oder anticholinergen Bronchodilatatoren [3]. Auch kann die Einnahme des nicht-selektiven Betablockers Propanolol, von N-Acetylcystein oder von Theophyllin erwogen werden, wobei die Evidenzlage schwach ist.

Bulbäre Patienten leiden häufig zusätzlich an einer stigmatisierenden Pseudohypersalivation, welche die NIV-Toleranz beeinträchtigt. In diesem Fall kommen Amitriptylin oder Scopolamin zur Verminderung der Speichelproduktion infrage. Eine weitere Möglichkeit ist die Injektion von Botulinumtoxin B in die Glandula parotis oder die Glandula submandibularis, wodurch die Speichelproduktion für einige Monate verringert wird [53]. Patienten mit Dysphagie profitieren weiterhin von einer logopädischen und physiotherapeutischen Betreuung, bei der durch gezielte Übungen, vor allem zu Beginn der Symptomatik, zäher Schleim mobilisiert und somit einer Aspiration vorgebeugt werden kann [69].

Lange Zeit war es unklar, ob bulbäre Patienten überhaupt von einer NIV profitieren, da die Studien von Bourke et al. [15] und andere [35] kein prolongiertes Überleben für diese Patienten nachweisen konnten. Neuere Untersuchungen

zeigen dagegen, dass es durchaus einen positiven Überlebenseffekt für die NIV-Therapie bei bulbären Patienten gibt [11] und dass sich schlafbezogene Atmungsstörungen, Schlafqualität und Lebensqualität bereits nach einmaliger nächtlicher Anwendung und auch im Langzeitverlauf signifikant verbessern [13]. Ein multidisziplinärer Therapieansatz mit Augenmerk auf die Schulung von Patienten und Angehörigen hinsichtlich des Zwecks der NIV und des Umgangs mit dem Beatmungsgerät führt zu einer besseren Compliance und Toleranz der NIV. Dies trifft sowohl auf spinale als auch auf bulbäre Patienten zu [106].

1.2.4 Indikationskriterien

Eine NIV ist indiziert, wenn ein Patient Merkmale einer respiratorischen Insuffizienz aufweist, wobei es international keine einheitlichen Richtlinien für den genauen Zeitpunkt der NIV-Initiierung gibt. Den größten Stellenwert bei der Indikationsstellung haben die klinische Symptomatik sowie Ergebnisse aus Spirometrie, Kapnometrie und BGA.
Gebräuchliche, in internationalen Leitlinien angegebene Grenzwerte liegen bei einer FVC < 50 % und einem pCO_2 > 45 mmHg am Tage [13].

In den letzten Jahren wiesen allerdings mehrere Studien daraufhin, dass ein NIV-Beginn bereits in einem frühen Krankheitsstadium sinnvoll sein könnte. So konnte gezeigt werden, dass eine NIV-Initiierung bei einer FVC > 80 % das Überleben signifikant verbessert [58] und den Funktionsverlust der respiratorischen Muskulatur hinauszögert [102]. Auch wird nach sensitiveren Methoden gesucht, um den geeigneten Zeitpunkt zur NIV-Initiierung zu finden. Für den Peak Cough Flow (PCF) wurde eine hohe Sensitivität nachgewiesen [103]. Allerdings ist dieser Parameter wie auch die FVC nicht für bulbär betroffene Patienten geeignet, da durch den insuffizienten Mundschluss falsch niedrige Werte gemessen werden [65].

1.2.5 Limitationen der NIV, invasive Beatmung und Endstadium der Erkrankung

Mit fortschreitender Schwäche der respiratorischen Muskulatur ist es im Verlauf der Erkrankung erforderlich, die Beatmungsdauer entsprechend der klinischen Symptomatik sukzessiv zu steigern. Mittels einer NIV lässt sich die respiratorische Situation allerdings nur vorübergehend stabilisieren. Überschreitet das Ausmaß

der respiratorischen Insuffizienz eine kritische Grenze, reicht die NIV nicht mehr aus, um einen adäquaten Gasaustausch zu garantieren.
Es ist deshalb von großer Bedeutung, mit den Patienten frühzeitig und offen über die positiven Effekte, aber auch über die Limitationen der NIV zu reden. Da die ALS nach wie vor eine unheilbare und unausweichlich letale Erkrankung darstellt, sollten alle Möglichkeiten zur Lebensverlängerung frühzeitig besprochen sowie Vor- und Nachteile detailliert dargelegt werden. Dies sollte geschehen, solange die respiratorische Situation der Patienten noch stabil ist und sie in der Lage sind zu kommunizieren.
Die Möglichkeit, von einer nicht-invasiven Beatmung zu einer invasiven Beatmung über ein Tracheostoma zu wechseln, ist prinzipiell bei jedem Patienten gegeben. Von ärztlicher Seite muss ein offenes Gespräch über die Konsequenzen der invasiven Beatmung mit dem Patienten und den Angehörigen erfolgen. Durch die Anlage eines Tracheostomas und die damit verbundene kontinuierliche Beatmung über 24 Stunden pro Tag ist es möglich, das Überleben der Patienten deutlich zu verlängern [92]. Durch die progrediente Degeneration der Motoneurone befinden sich die Patienten jedoch ab einem bestimmten Zeitpunkt in einer sogenannten „Locked-in“-Situation. Die Patienten sind in fortgeschrittenen Krankheitsstadien tetraplegisch und können maximal noch Augenbewegungen ausführen, um zu kommunizieren. Diese Situation bedeutet einen immensen pflegerischen Aufwand, der auch die Kanülenpflege des Tracheostomas und die Überwachung der Beatmung beinhaltet. Viele Patienten entscheiden sich vor dem Hintergrund der eingeschränkten Lebensqualität in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien deshalb gegen eine invasive Beatmung, vor allem, wenn sie bereits über sechs Monate lang nicht-invasiv beatmet wurden [48]. Es zeigte sich darüber hinaus, dass sowohl die Bereitschaft für invasive Maßnahmen, wie die Anlage einer PEG oder eines Tracheostomas, als auch das Verlangen nach Beendigung lebensverlängernder Therapien starken kulturellen Unterschieden unterliegen [4]. In Deutschland liegt der Anteil tracheotomierter Patienten bei lediglich ca. 8 % [57]. Deshalb bleibt die NIV-Therapie häufig bis zum Endpunkt der Erkrankung äußerst wichtig, vor allem, um Situationen mit Atemnot zu vermeiden. Im präfinalen Stadium führt die respiratorische Insuffizienz zu einer Erschöpfung der Atemmuskulatur, und die Hyperkapnie bedingt eine zunehmende Schläfrigkeit der Patienten. Das Versterben erfolgt für gewöhnlich ohne Leid und Schmerzen in

einer Kohlendioxidnarkose. Es ist wichtig, dies mit den Patienten zu besprechen, da viele die unbegründete Angst haben zu ersticken [57]. Um eventuelle Dyspnoe oder Panik zu verhindern, kann in der finalen Phase die Gabe von Benzodiazepinen oder Opioiden erfolgen [3].
Eine Patientenverfügung mit spezifischen Angaben zur NIV, Tracheotomie und auch PEG-Versorgung ist eine gute Möglichkeit, die eigenen Wünsche festzuhalten und den Umgang mit möglichen zukünftigen Komplikationen zu regeln. Den Patienten sollte die rechtliche Situation bezüglich der Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen erklärt und Hilfe bei der Formulierung der Patientenverfügung angeboten werden [3].

1.3 Zielsetzung

Verschiedene Studien haben die positiven Effekte der NIV auf das Überleben und die Lebensqualität nachgewiesen [15]. Jedoch gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit den spezifischen hyperkapnie-bedingten Symptomen und ihrer Entwicklung, insbesondere im Laufe einer Langzeittherapie, auseinandergesetzt haben.
Ziel dieser prospektiven Studie war es deshalb, die Effekte der NIV auf hyperkapnie-assoziierte Symptome wie Tagesmüdigkeit und Schlafstörungen im Kurz- und Langzeitverlauf zu untersuchen und ihren Bezug zur Toleranz der NIV-Therapie und zur Beatmungsdauer sowie zu den Blutgasen und der Krankheitsprogression zu untersuchen.

Dabei sollten vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

1. Lässt sich eine Verbesserung der hyperkapnie-assoziierten Symptome durch die Heimbeatmung nachweisen?

2. Gibt es hinsichtlich der Hypoventilationssymptome unter NIV-Therapie einen Unterschied zwischen spinalen und bulbären Patienten?

3. Falls es zu einer Verbesserung der hyperkapnie-assoziierten Symptome kommt: Hält diese Verbesserung auch im Langzeitverlauf (nach weiterer Verschlechterung der respiratorischen Situation) an?

4. Welchen Einfluss haben Beatmungsparameter, Beatmungszeiten und Toleranz der NIV-Beatmung auf die hyperkapnie-assoziierten Symptome?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden innerhalb von 24 Monaten (Januar 2014 bis Januar 2016) 60 Patienten rekrutiert, von denen 58 Patienten für die deskriptive Statistik der Ausgangswerte und Überlebenszeitanalysen und 39 Patienten für die Verlaufsanalyse ausgewertet wurden. Die Nachverfolgung endete im Dezember 2016, sodass die Datenerhebung insgesamt 36 Monate umfasste.
Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Diagnose einer „vermuteten“ bis „definitiven“ ALS nach den erstmalig überarbeiteten El-Escorial Kriterien [18] erhalten hatten, sowie alle Subtypen der ALS. Weiterhin war ein Mindestalter von 18 Jahren erforderlich und es musste eine respiratorische Insuffizienz mit ärztlicher Indikation für eine Heimbeatmungstherapie vorliegen. Die Indikationsstellung für die NIV erfolgte gemäß der Leitlinien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) [3], wobei zusätzlich eine pathologische nächtliche Kapnometrie bei einem Teil der Patienten als Kriterium herangezogen wurde.
Alle Patienten waren vollständig über ihre Diagnose informiert. Es erfolgte ein Aufklärungsgespräch über die Intention der Studie mit Darlegung des Ablaufs. Mit dem Unterschreiben einer Patienteneinwilligung (s. Anhang) stimmten die Patienten der Teilnahme zu.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine fortgeschrittene Demenz vorlag oder die bereits auf eine NIV eingestellt oder tracheotomiert worden waren.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und genehmigt (Fallnummer: 185/15).

2.2. Methoden

2.2.1 Datenerhebung/Studienplan

Die ALS-Patienten kamen bei entsprechender NIV-Indikation elektiv zum stationären Aufenthalt in die Neurologische Abteilung der Universität Ulm. Für die Studie geeignete Patienten wurden aufgeklärt, konnten Fragen stellen und bekamen Bedenkzeit.

Nach Einwilligung zur Teilnahme wurden die ersten Fragebögen (s. Anhang) über indirekte Hypoventilationssymptome (Clinical Hypoventilation Score, CHS), Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), Tagesmüdigkeit (Stanford Sleepiness Scale, SSS), Stimmung (Beck Depression Inventory, BDI) und den klinischen Verlauf der ALS (ALS-FRS-R) erhoben (Untersuchungszeitpunkt V0). Informationen über Alter, Erkrankungsbeginn, Diagnosezeitpunkt, Verlaufsform sowie Diagnose- und Therapieverfahren wurden anamnestisch erfragt und mithilfe der Krankenakten überprüft. Es erfolgte eine Anonymisierung der persönlichen Daten mit Identifikationsnummern.

Während des stationären Aufenthalts erhielten die Patienten zur NIV-Initiierung (Untersuchungszeitpunkt V0) und 3–5 Tage danach (V1) eine arterielle BGA, bei der pH-Wert, Sauerstoffpartialdruck (pO_2) und pCO_2 analysiert wurden. Darüber hinaus wurde vor NIV-Initiierung eine Spirometrie zur Testung der FVC durchgeführt.

Zum Zeitpunkt V1 wurden nochmals die gleichen Fragebögen wie bei V0 erhoben. Zusätzlich wurden Beatmungsparameter, Beatmungsdauer am Tag und in der Nacht, Toleranz der NIV und, falls vorhanden, die Toleranz und Anwendungshäufigkeit eines Hustenassistenten erfasst.

Im weiteren Verlauf der Studie wurden in regelmäßigen Abständen von 3 Monaten ambulante Nachuntersuchungen durchgeführt, bei denen erneut alle Fragebögen erhoben wurden. Konnte ein Patient einen Follow-up-Termin nicht wahrnehmen, wurde versucht, ihn telefonisch oder postalisch zu erreichen. Die maximale Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate (V8).

Übersicht der Untersuchungszeitpunkte in Bezug auf den Beginn der NIV:

1. Zeitpunkt der NIV-Initiierung (V0)
2. 3–5 Tage danach (V1)
3. 3 Monate danach (V2)
4. 6 Monate danach (V3)
5. 9 Monate danach (V4)
6. 12 Monate danach (V5)
7. 15 Monate danach (V6)
8. 18 Monate danach (V7)
9. 24 Monate danach (V8)

Das Versterben eines Patienten wurde durch Abgleich mit dem ALS-Register Schwaben oder durch Bestätigung von Angehörigen evaluiert. Dies erfolgte auch für diejenigen Patienten, welche die Follow-up-Untersuchungen nicht mehr durchführten.

2.2.2 Fragebögen und Variablen

Clinical Hypoventilation Score (CHS)

Zur Erfassung der Hypoventilationssymptome insgesamt wurde ein selbstentwickelter Fragebogen verwendet (s. Anhang). Dieser umfasst 21 Items, die mit 0 (= nie) bis 4 (= sehr oft) Punkten bewertet werden konnten, sodass die maximal erreichbare Punktzahl 84 betrug. Ein niedriger Score entsprach gering ausgeprägten Symptomen. Es wurden dabei alle bekannten Hypoventilationssymptome wie Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen oder morgendliche Abgeschlagenheit erfragt.

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Mithilfe des PSQI wurde retrospektiv die Schlafqualität der Patienten innerhalb der letzten 4 Wochen erfasst. Er ist ein international anerkanntes Hilfsmittel zur Beurteilung von Schlafqualität und Schlafstörungen [20]. Mit diesem Selbstbewertungsfragebogen werden 7 Komponenten (die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, die Einschlaflatenz und die Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikationen und die Tagesmüdigkeit) erfragt. Es werden 18 Items bewertet, die jeweils Punktwerte von 0–3 annehmen können. Der Gesamtscore

kann maximal 21 Punkte erreichen [20]. Ab einem Score ≥ 6 Punkten liegt ein pathologisches Ergebnis vor.

Stanford Sleepiness Scale (SSS)

Der SSS ist ein Selbstbewertungsfragebogen, der nur aus einem Item besteht (Skala: 1–7 Punkte). Er wird benutzt zur Evaluierung der Schläfrigkeit eines Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt (Tagesmüdigkeit), um z. B. die Wirksamkeit oder Effektivität einer Intervention zu testen [49]. Die zutreffenden Aussagen reichen von „Ich fühle mich aktiv und vital, aufnahmefähig und hellwach“ (1 Punkt) bis „Ich bin fast im Bereich der Träume, schlafe schnell ein, verliere den Kampf ums Wachbleiben“ (7 Punkte), von denen der Patient nur eine einzige aussuchen soll.

Beck Depression Inventory (BDI)

Die Stimmungslage bzw. die Schwere von depressiven Symptomen der Patienten wurde auf Grundlage des BDI erhoben. Dies ist ein Multiple-Choice-Selbstbeurteilungsinstrument, welches aus 21 Items (A bis U, s. Anhang) mit je 4 Antwortmöglichkeiten besteht. Diese reichen jeweils von 0 (normale Stimmung, z. B.: „Ich bin nicht traurig.“) bis 3 Punkten (starke Ausprägung depressiver Symptome, z. B.: „Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.“). Die Punkte der einzelnen Items werden addiert und mit den Cut-off-Werten (s. u.) abgeglichen. Es können 0–63 Punkte erreicht werden.
Bei den Items „O“ (Arbeitsunfähigkeit), „Q“ (Ermüdbarkeit) und „U“ (Libidoverlust) wurde für diese Studie eine weitere Antwortmöglichkeit („X“, s. Anhang) eingeführt und bei Auswahl durch die Patienten mit 0 Punkten bewertet. Dies sollte dazu dienen, depressionsbedingte Symptome von ALS-bedingten Symptomen zu unterscheiden. So wurde beispielsweise bei der Frage nach Ermüdbarkeit (Item „Q“) durch das Einfügen einer weiteren Antwortoption eine psychisch bedingte von einer körperlich bedingten Ermüdbarkeit abgegrenzt.

Ein Score von 0–9 Punkten bedeutet, dass keine Depression besteht. Bei 10–19 Punkten liegt ein leichtes, bei 20–29 ein mittelgradiges und bei ≥ 30 Punkten ein schweres depressives Syndrom vor [8].

Revised ALS Functional Rating Scale (ALS-FRS-R)

Der ALS-FRS-R ist der klinische Standardscore zur Erfassung des Krankheitsfortschritts und wurde im Rahmen dieser Studie benutzt, um den klinischen Verlauf der Erkrankung anhand der Alltagsaktivitäten der Patienten beurteilen zu können. Er umfasst die Items Sprache, Speichelfluss, Schlucken, Handschrift, Essen schneiden und Besteck gebrauchen, Ankleiden und Körperpflege, Umdrehen im Bett und Bettzeug richten, Gehen und Treppensteigen, die von Cedarbaum et al. 1999 um die drei Items Dyspnoe, Orthopnoe und respiratorische Insuffizienz erweitert wurden [22]. Jedes Item kann mit 0 (vollständiger Funktionsverlust) bis 4 Punkten (normale Funktion) bewertet werden. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt bei Addition der einzelnen Items 48 Punkte und entspricht dem Normalzustand vor Erkrankungsbeginn.

Toleranz der nicht-invasiven Beatmungstherapie

Zur Quantifizierung der NIV-Toleranz wurde ein selbstentwickelter Fragebogen verwendet, der 10 Kategorien umfasst. Dazu gehörten unter anderem Fragen nach Druckstellen aufgrund der Beatmungsmaske, ob die Beatmung unangenehm sei oder ob in die Maske laufender Speichel Beatmungsprobleme verursache (s. Anhang). Jede Kategorie konnte mit 0 („Trifft überhaupt nicht zu“) bis 4 Punkten („Trifft voll zu“) bewertet werden. Die Ergebnisse wurden addiert und führten zu einer Maximalpunktzahl von 40 Punkten. Je niedriger der Gesamtpunktewert, desto besser war die NIV-Toleranz.

Toleranz des Hustenassistenten

Für die Erfassung der Toleranz des Hustenassistenten wurde ebenfalls ein selbstentwickelter Fragebogen benutzt. Dieser umfasst sechs Fragen, unter anderem nach Anwendungsproblemen, ob der Rhythmus des Gerätes unangenehm sei und ob die Patienten das Gefühl hätten, zu viel oder zu wenig Luft vom Gerät zu bekommen. Jede Frage wurde mit 0 („Trifft überhaupt nicht zu“) bis 4 („Trifft voll zu“) Punkten bewertet, sodass ein maximaler Score von 24 Punkten möglich war.

Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer am Tag, in der Nacht und die daraus resultierende Gesamtbeatmungsdauer pro Tag wurden in Stunden erfasst.

2.2.3 Arterielle Blutgasanalyse

Zur Erfassung des pH-Wertes, des pO_2 und des pCO_2 wurde nach Zustimmung des Patienten und nach Durchführung des Allen-Tests eine Punktion der Arteria radialis durchgeführt. Zum Zeitpunkt der NIV-Initiierung (V0) sowie 3–5 Tage danach (V1) wurden die arteriellen Blutentnahmen im stationären Setting vorgenommen. Blutgasanalysen zu späteren Zeitpunkten wurden innerhalb der ambulanten Kontrolltermine durchgeführt.
Als Normwerte der wichtigsten Blutgase gelten:
pH-Wert: 7,35–7,45; pCO_2: 35–45 mmHg; pO_2: 70–100 mmHg (altersabhängig), BE: -2 bis +3 mmol/L

2.2.4 Spirometrie

Die spirometrische Untersuchung der Lungenfunktion erfolgte innerhalb des stationären Settings vor NIV-Einleitung. Um die FVC zu testen, wurden die Patienten nach einigen normalen Atemzügen gebeten, so tief wie möglich auszuatmen, dann maximal tief zu inspirieren, um dann so schnell und so stark wie möglich wieder auszuatmen. Der Erfolg dieses Tests ist von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Im Normalfall wird dieser Vorgang bis zu dreimal wiederholt und das beste Ergebnis der FVC wird angenommen.

2.3 Beatmungsgeräte und Masken

2.3.1 Beatmungsgeräte

Für die nicht-invasive Beatmungstherapie wurden drei verschiedene Geräte verwendet: Vivo 50 (Breas Medical GmbH, Herrsching, Deutschland), VentiLogic LS (Weinmann Emergency Medical Technology GmbH + Co. KG, Hamburg, Deutschland) und Legendair (Airox S.A., Pau, Frankreich). Alle Geräte bieten grundlegend dieselben Funktionen. So ist sowohl eine volumen- als auch eine druckkontrollierte Beatmung möglich, und alle Geräte können mit Netzstrom oder Akku betrieben werden.

In dieser Studie wurden alle Patienten mit einem assistierten, druckkontrollierten Beatmungsmodus (aPCV = assisted, pressure controlled ventilation) beatmet.

2.3.2 Beatmungsmasken

Fullface-Maske (Mund-Nase-Maske)

Die am häufigsten verwendete Maskenart im Rahmen dieser Studie war die Fullface-Maske. Hierbei werden Mund und Nase komplett von der Maske umschlossen, was insbesondere bei Patienten mit einem insuffizienten Mundschluss von Vorteil ist. Dadurch wird eine Leckage meist vollständig verhindert, und es kann eine adäquate Beatmung gewährleistet werden.
Von Nachteil ist es, dass einige Patienten bei Verwendung einer Fullface-Maske Beklemmungsgefühle bis hin zu Panikattacken entwickeln können und sich somit die Compliance der Beatmung verschlechtert. Weiterhin besteht manchmal die Sorge, bei Hustenanfällen oder zu viel Speichelproduktion die Maske nicht schnell genug entfernen zu können. Auch berichten einige Patienten über Druckstellen am Nasenrücken bei längerem Gebrauch der Fullface-Maske.

Nasenmaske

Vorteile der Nasenmaske bestehen darin, dass die Patienten weniger häufig Platzangst oder Paniksituationen entwickeln, da ein geringeres Fremdkörpergefühl besteht und sie weiterhin die Kontrolle über ihre Mundatmung besitzen. Ein weiterer Vorteil liegt in der besseren Kommunikationsmöglichkeit gegenüber der Fullface-Maske.
Bei Patienten mit bulbärer Beteiligung oder bei hohen Beatmungsdrücken besteht

oftmals ein unvollständiger Mundschluss, was zu Leckagen und somit zu einer insuffizienten Beatmung führen kann. Auch bei der Nasenmaske können bei längerem Gebrauch Druckstellen bis hin zu Ulzerationen entstehen.

Total-Face-Maske (Vollgesichtsmaske)

Die Total-Face-Maske findet vor allem Anwendung bei Patienten, die über Druckstellen und Schmerzen bei Gebrauch einer herkömmlichen Fullface-Maske klagen. Die Vollgesichtsmaske liegt an den eher druckunempfindlicheren Stellen im Außenbereich des Gesichts an und vermeidet dadurch Störungen im Sehbereich des Patienten. Nachteilig ist, dass manche Patienten aufgrund des ständigen Luftstroms über Augenreizungen klagen. Zudem schließt die Vollgesichtsmaske weniger gut ab als die Mund-Nase-Maske, was ein höheres Risiko von Leckagen mit sich bringt.

Individualmaske

Bei manchen Patienten ist weder mit Fullface- noch mit Total-Face-Maske eine adäquate Beatmung ohne Leckagen möglich. Häufig ist dies durch Gesichtsbehaarung, Zahnprothesen oder die Gesichtsphysiognomie zu erklären und bedarf deshalb der individuellen Anpassung einer Beatmungsmaske, die speziell auf das Gesicht des Patienten zugeschnitten ist. In dieser Studie war die Anfertigung einer Individualmaske lediglich bei zwei Patienten nötig (s. 3.1; Tabelle 3).

2.4 Klassifikation

Zur Auswertung der Überlebenszeit sowie zur Subgruppenanalyse wurden verschiedene Variablen kategorisiert.

Das Erkrankungsalter wurde anhand des Medians des Patientenkollektivs in zwei Gruppen unterteilt. Es wurde unterschieden zwischen Patienten, die maximal 61 Jahre alt waren und Patienten, welche älter als 61 Jahre waren.
Die Patienten wurden des Weiteren nach ihrer initialen FVC eingeteilt, sodass das Überleben zwischen Patienten mit einer normwertigen FVC (≥ 80 %) und einer erniedrigten FVC (< 80 %) untersucht werden konnte. Dieser Grenzwert wurde gewählt, da die aktuelle Leitlinie der EFNS empfiehlt, ab einer FVC < 80 % mit der NIV-Therapie zu beginnen [3].

Außerdem erfolgte eine Einteilung anhand des pCO_2 in ein physiologische (35–45 mmHg) und eine pathologische (> 45 mmHg) Gruppe.

2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung und die Erstellung der Diagramme erfolgte mit SPSS Statistics Version 24.0 (IBM, Armonk, USA). Zum Erstellen von Tabellen und zur Bearbeitung der Diagramme wurde Microsoft Office 365 ProPlus (Microsoft, Seattle, USA) verwendet.

Als Erkrankungsbeginn wurde das erstmalige Auftreten einer Parese festgelegt.
Die Überlebenszeitanalysen erfolgten mithilfe der nicht-parametrischen Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test. Es wurden dabei zwei unterschiedliche Zeiträume untersucht: Einerseits die Überlebenszeit ab Diagnosestellung und andererseits die Überlebenszeit ab NIV-Initiierung.
Die letzte Überlebensprüfung (letztes Zensierungsdatum) erfolgte im Dezember 2016.
Für den Vergleich zweier verbundener Stichproben wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test durchgeführt (z. B. Entwicklung der Punkte-Scores zwischen aufeinanderfolgenden Untersuchungszeitpunkten).
Für Subgruppenanalysen (Vergleich zwischen unabhängigen Stichproben) zu bestimmten Untersuchungszeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet.
Bei allen durchgeführten Tests wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ gelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Abbildung 1 zeigt, wie viele Patienten ursprünglich in die Studie aufgenommen und wie viele in die statistische Auswertung eingeschlossen wurden.

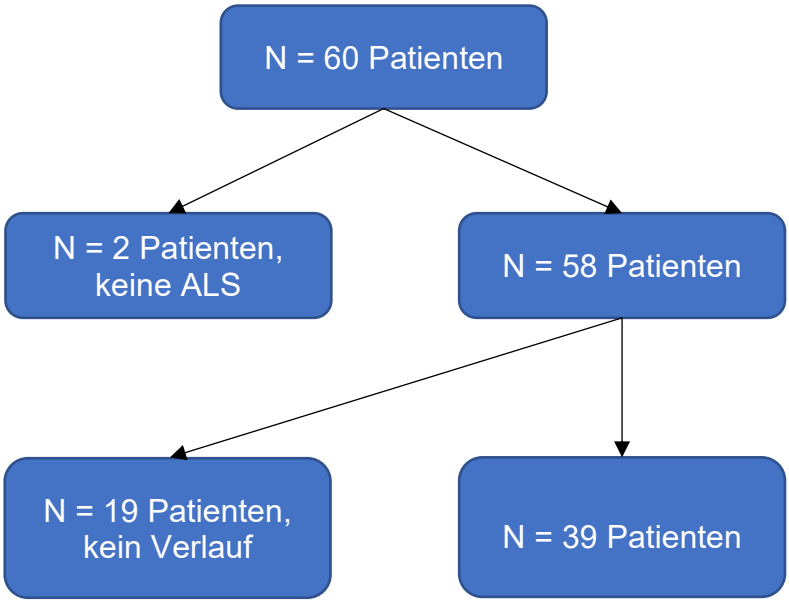

Abbildung 1: Patientenkollektiv
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden
N = Anzahl der Patienten, ALS = Amyotrophe Lateralsklerose

Über einen Zeitraum von 36 Monaten wurden von 60 Patienten Daten erhoben. Es stellte sich im Verlauf der Studie bei zwei Patienten heraus, dass sie nicht an ALS erkrankt waren, wie zuerst vermutet. Weiterhin war es bei 19 Patienten nicht möglich, eine adäquate Nachverfolgung durchzuführen, sodass das Patientenkollektiv aus 58 Patienten für die Ausgangswerte bestand und aus 39 Patienten, die für die Verlaufsanalyse herangezogen werden konnten.

In der folgenden Tabelle 2 werden die epidemiologischen und klinischen Daten für die gesamte Patientenkohorte aufgeführt.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik für das gesamte Patientenkollektiv: Epidemiologische und klinische Daten
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden
Patientenanzahl (n), Median, 95 % Konfidenzintervall (95 % KI);
ALS = Amyotrophe Lateralsklerose, ALS-FRS-R = revised ALS Functional Rating Scale, PEG = perkutane endoskopische Gastrostomie, NIV = nicht-invasive Beatmung

	n	*Median*	*95% KI*
Alter bei Diagnosestellung	58 (100 %)	61,0 Jahre	59,0–67,0 Jahre
Männer	30 (51,7 %)	59,5 Jahre	56,0–67,0 Jahre
Frauen	28 (48,3 %)	64,0 Jahre	60,0–69,0 Jahre
Verlaufsform			
spinal	39 (67,2 %)		
bulbär	19 (32,8 %)		
ALS-FRS-R	55 (94,8 %)	30,0 Punkte	28,0–32,0 Punkte
PEG-Anlage	18 (31,0 %)		
vor NIV-Initiierung	6 (10,3 %)		
zeitgleich mit NIV-Initiierung	3 (5,2 %)		
nach NIV-Initiierung	9 (15,5 %)		
frustraner Anlageversuch	1 (1,7 %)		
Verstorben	38 (65,5 %)		
Todesalter		64,5 Jahre	61,0–69,0 Jahre

Tabelle 3 zeigt die respiratorischen Parameter zum Zeitpunkt der NIV-Initiierung inklusive der benutzten Beatmungsgeräte und Beatmungsmasken.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik für das gesamte Patientenkollektiv: Respiratorische Diagnostik und NIV-Daten
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden
Patientenanzahl (n), Median, 95 % Konfidenzintervall (95 % KI);
FVC = forcierte Vitalkapazität, V0 = Zeitpunkt der NIV-Initiierung,
V1 = 3 Tage nach Initiierung der NIV, pCO2 = Kohlendioxidpartialdruck, pO2 = Sauerstoffpartialdruck,
NIV = nicht-invasive Beatmung, IPAP = inspiratory positive airway pressure,
PEEP/EPAP = positive end-expiratory pressure
Erstveröffentlichung in abgeänderter Form in: [33]

Respiratorische Diagnostik	*n*	*Median*	*95 % KI*
FVC (Zeitpunkt V0)	42 (72,4 %)	54,5 %	49,0–58,0 %
Blutgase (Zeitpunkt V0)			
pCO_2	49 (84,5 %)	40,20 mmHg	36,90–41,80 mmHg
pO_2	45 (77,6 %)	79,50 mmHg	71,50–84,40 mmHg
NIV-Daten			
Erstmanifestation bis NIV	34 (58,6 %)	19,5 Monate	12,0–29,0 Monate
Diagnosestellung bis NIV	58 (100 %)	8,0 Monate	6,0–15,0 Monate
NIV-Dauer	58 (100 %)	8,3 Monate	5,0–11,0 Monate
Gründe für Beendigung der NIV:			
Tod	38 (65,5 %)	5,5 Monate	4,0– 9,3 Monate
Tracheotomie	4 (6,9 %)	7,5 Monate	3,0–17,0 Monate
Abbruch	2 (3,4 %)	5,0 Monate	
Studienende	13 (22,4 %)		
Unbekannt	1 (1,7 %)		
Beatmungsdrücke (Zeitpunkt V1)			
IPAP	55 (94,8 %)	7,5 mbar	7,0–8,0 mbar
PEEP/EPAP	55 (94,8 %)	1,0 mbar	1,0–1,0 mbar
Beatmungsgerät	58 (100 %)		
Vivo 50	38 (65,5 %)		
VentiLogic LS	19 (32,8 %)		
Legendair	1 (1,7 %)		
Beatmungsmaske	58 (100 %)		
Fullface (= Mund-Nasen-Maske)	50 (86,2 %)		
Nasenmaske	4 (6,9 %)		
Total-Face-Maske	2 (3,4 %)		
Individualmaske	2 (3,4 %)		

3.2 Überlebensanalysen

Es wurden jeweils Überlebensanalysen für zwei verschiedene Zeiträume durchgeführt: Einerseits wurde die Überlebensdauer ab Diagnosestellung untersucht und andererseits die Überlebensdauer ab Beginn der NIV. Als Endereignisse wurden Tod und Tracheotomie gezählt. Zensiert wurden alle Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten.

3.2.1 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben ab Diagnosestellung betrug 24,0 Monate (95 % KI: 17,3–30,7; s. Abbildung 2).

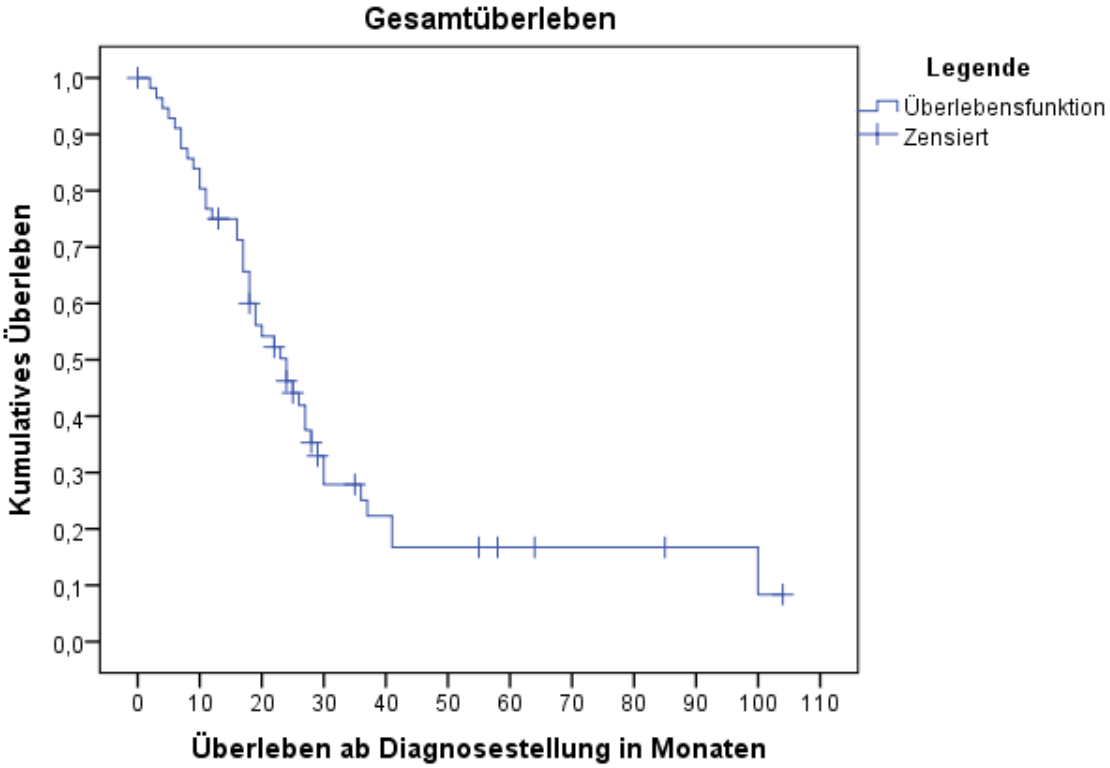

Abbildung 2: Überleben ab Diagnosestellung für das gesamte Patientenkollektiv
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
N = Anzahl der Patienten

Für das Überleben des Gesamtkollektivs ab NIV-Initiierung betrug der Median 9,0 Monate (95 % KI: 5,8–12,2; s. Abbildung 3).

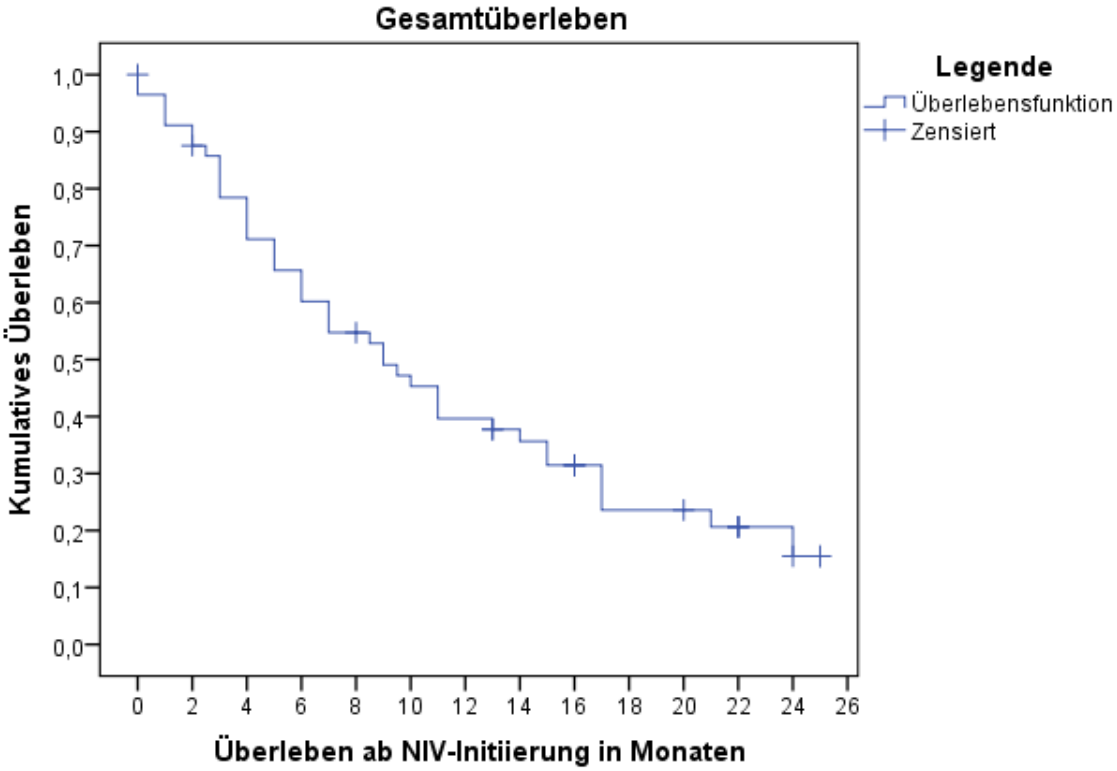

Abbildung 3: Überleben ab NIV-Initiierung für das gesamte Patientenkollektiv
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
N = Anzahl der Patienten

3.2.2 Alter

In der Analyse der verschiedenen Altersgruppen ab Diagnosestellung (s. Abbildung 4) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen (p = 0,012).

Die mediane Überlebensdauer in der Altersgruppe ≤ 61 Jahre mit 30 Patienten betrug 28,0 Monate (95 % KI: 19,5–36,5).

Die mediane Überlebensdauer in der Altersgruppe > 61 Jahre mit 28 Patienten betrug 18,0 Monate (95 % KI: 13,2–22,9).

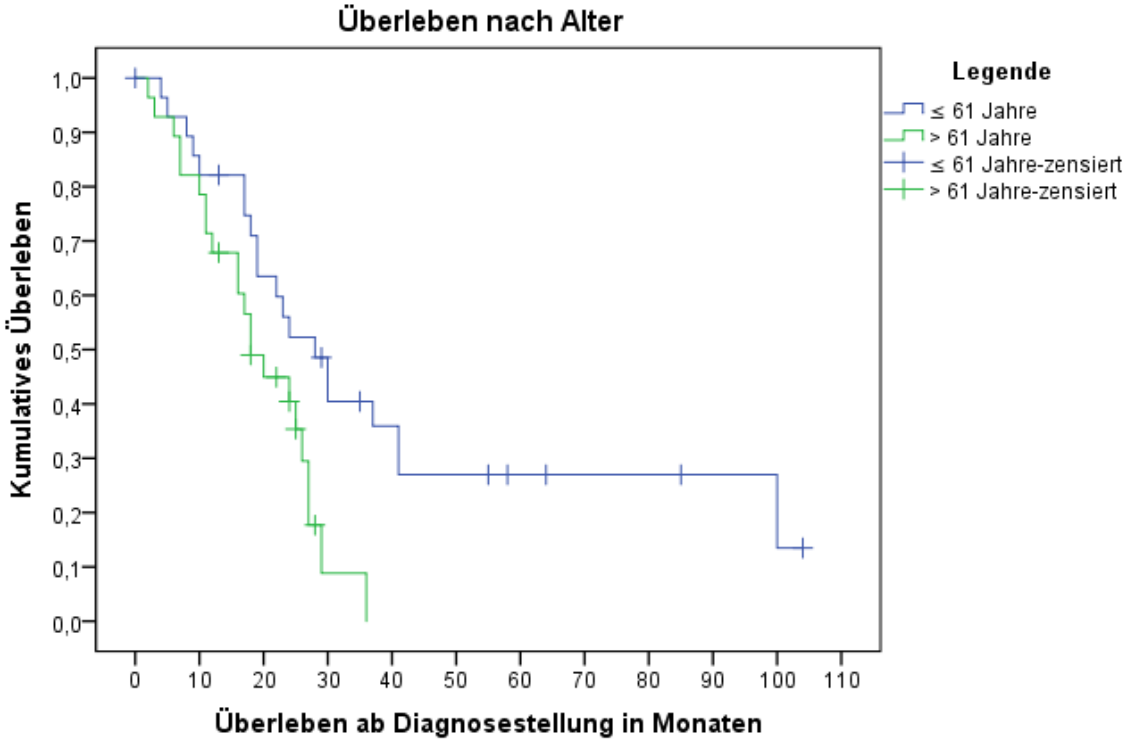

Abbildung 4: Überleben ab Diagnosestellung nach Alter
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
N = Anzahl der Patienten
Altersgruppen klassifiziert nach Patienten ≤ 61 Jahre (blaue Kurve) und > 61 Jahre (grüne Kurve);
Log Rank p = 0,012

Jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen für das Überleben ab NIV-Initiierung (p = 0,223; s. Abbildung 5).
Die mediane Überlebensdauer in der Altersgruppe ≤ 61 Jahre mit 30 Patienten betrug 14,0 Monate (95 % KI: 8,3–19,7) ab NIV-Initiierung.
Die mediane Überlebensdauer in der Altersgruppe > 61 Jahre mit 28 Patienten betrug 7,0 Monate (95 % KI: 2,9–11,1) ab NIV-Initiierung.

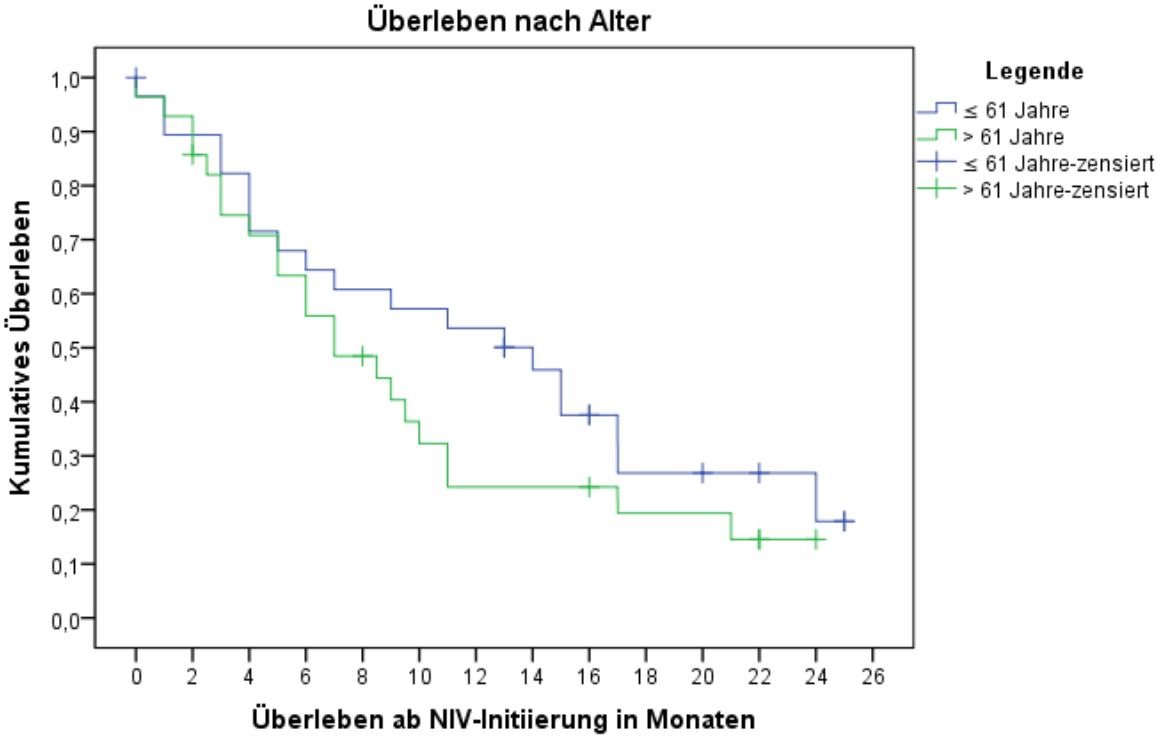

Abbildung 5: Überleben ab NIV-Initiierung nach Alter
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
N = Anzahl der Patienten, NIV = nicht-invasive Beatmung
Altersgruppen klassifiziert nach Patienten ≤ 61 Jahre (blaue Kurve) und > 61 Jahre (grüne Kurve);
Log Rank p = 0,223

3.2.3 Verlaufsformen

Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Überleben zwischen Patienten mit bulbärem oder spinalem Beginn für den Zeitraum von Diagnosestellung bis zum Tod oder zur Tracheotomie (p = 0,107; s. Abbildung 6). Es zeigte sich ein längeres Überleben von spinalen gegenüber bulbären Patienten nach NIV-Einleitung, allerdings war dieser Effekt statistisch nicht signifikant (p = 0,058; s. Abbildung 7).

Die mediane Überlebensdauer der 39 Patienten mit primär spinalem Beginn ab Diagnosestellung betrug 24,0 Monate (95 % KI: 20,2–27,8).
Die mediane Überlebensdauer der 19 Patienten mit primär bulbärem Beginn ab Diagnosestellung betrug 16,0 Monate (95 % KI: 0,0–34,7).

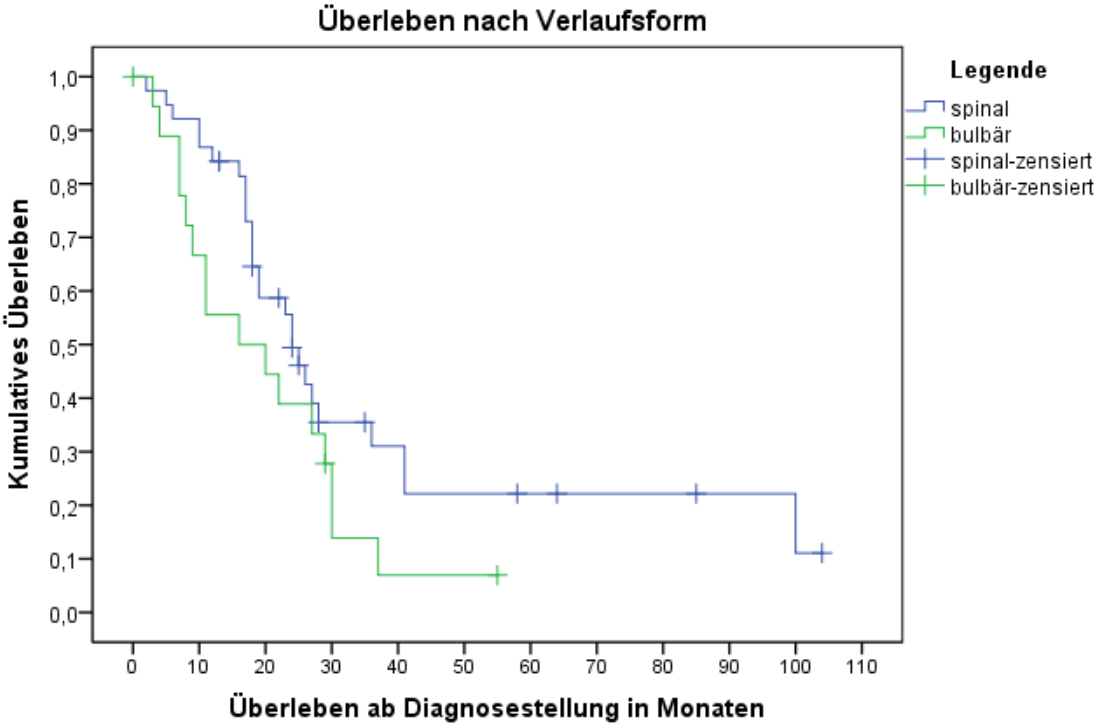

Abbildung 6: Überleben ab Diagnosestellung nach Verlaufsform
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
N = Anzahl der Patienten
Verlaufsformen klassifiziert nach spinalem (blaue Kurve) und bulbärem Typ (grüne Kurve);
Log Rank p = 0,107

Das mediane Überleben der spinalen Patienten ab NIV-Einleitung lag bei 11,0 Monaten (95 % KI: 7,0–15,0) und der bulbären Patienten bei 6,0 Monaten (95 % KI: 3,3–8,7).

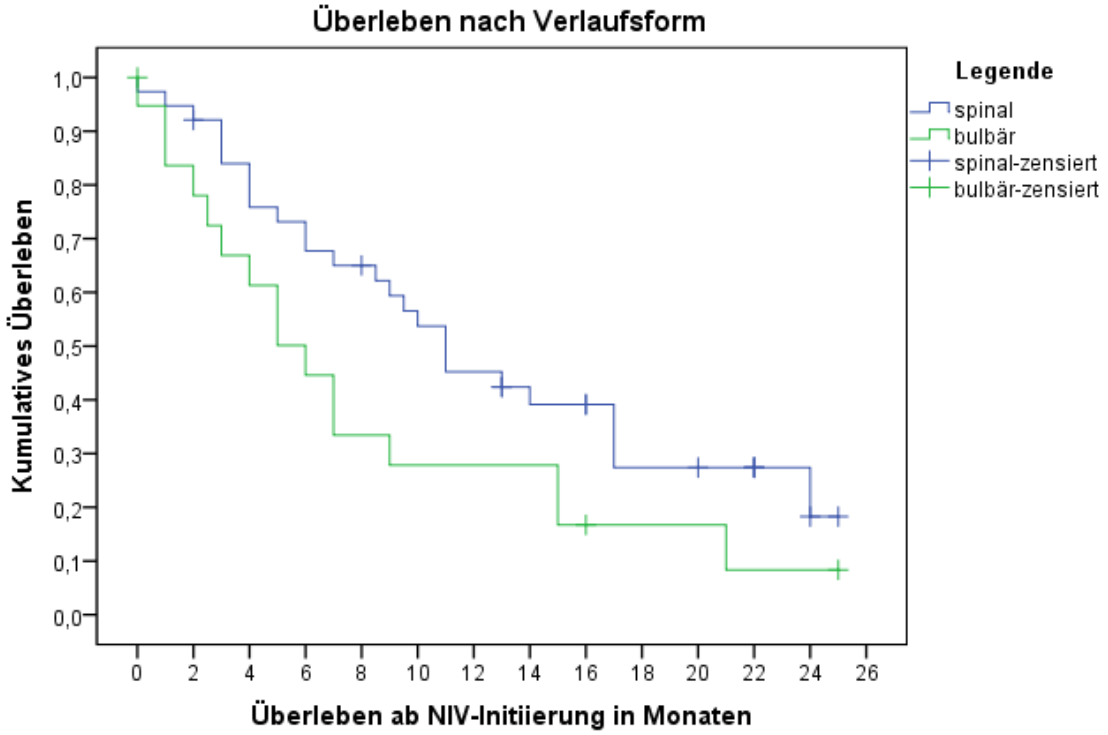

Abbildung 7: Überleben ab NIV-Initiierung nach Verlaufsform
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
Modifiziert nach [33]; © 2018 John Wiley & Sons A/S
N = Anzahl der Patienten, NIV = nicht-invasive Beatmung
Verlaufsformen klassifiziert nach spinalem (blaue Kurve) und bulbärem Typ (grüne Kurve);
Log Rank p = 0,058

3.2.4 FVC

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p = 0,035; s. Abbildung 8) für das Überleben ab Diagnosestellung zwischen Patienten mit einer initial normwertigen FVC (≥ 80 %) und Patienten mit einer erniedrigten FVC (< 80 %).

Die mediane Überlebensdauer der 10 Patienten mit einer FVC ≥ 80 % betrug 29,0 Monate (95 % KI: 26,0–60,0) ab Diagnosestellung.
Die mediane Überlebensdauer der 32 Patienten mit einer FVC < 80 % betrug 22,0 Monate (95 % KI: 14,0–30,0) ab Diagnosestellung.

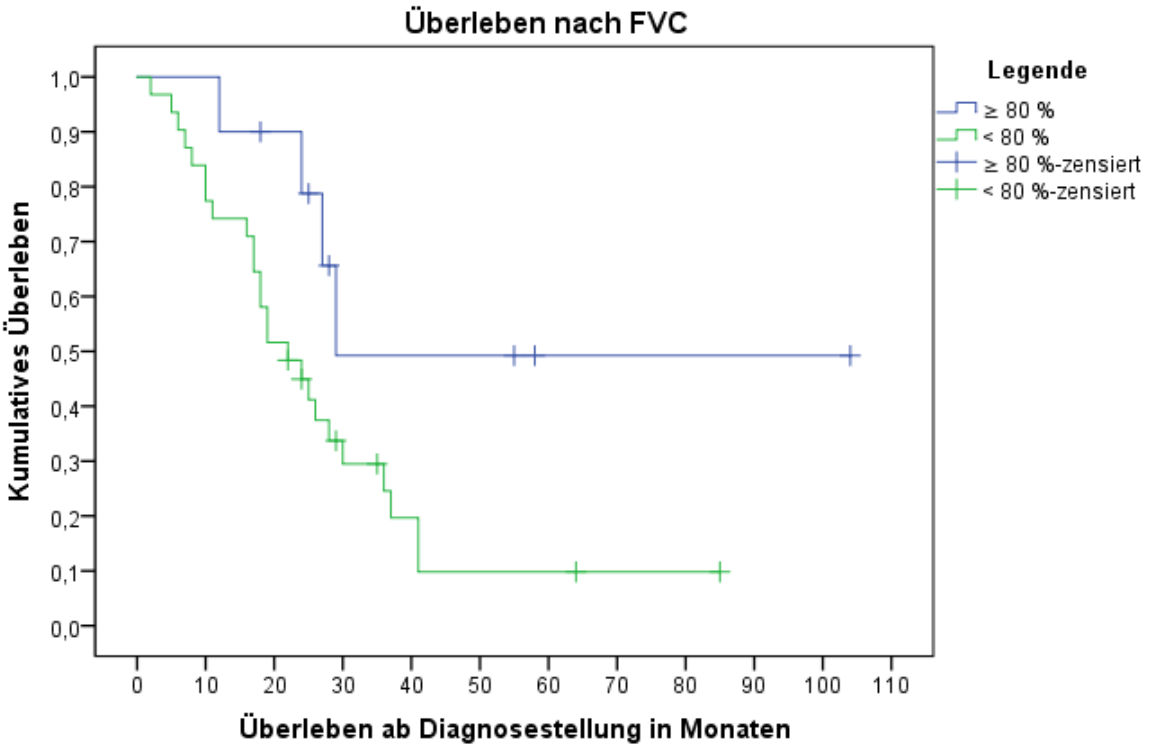

Abbildung 8: Überleben ab Diagnosestellung nach FVC
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
N = Anzahl der Patienten, FVC = forcierte Vitalkapazität
FVC klassifiziert nach ≥ 80 % (blaue Kurve) und < 80 % (grüne Kurve); Log Rank p = 0,035

Es zeigte sich darüber hinaus ein signifikanter Unterschied (p = 0,010; s. Abbildung 9) zwischen Patienten mit normwertiger und erniedrigter FVC für das Überleben ab NIV-Initiierung.

Die mediane Überlebensdauer der 10 Patienten mit einer FVC ≥ 80 % betrug 24,0 Monate (95 % KI: 19,5–28,5) ab NIV-Einleitung.
Die mediane Überlebensdauer der 32 Patienten mit einer FVC < 80 % betrug 10,0 Monate (95 % KI: 8,1–12,0) ab NIV-Einleitung.

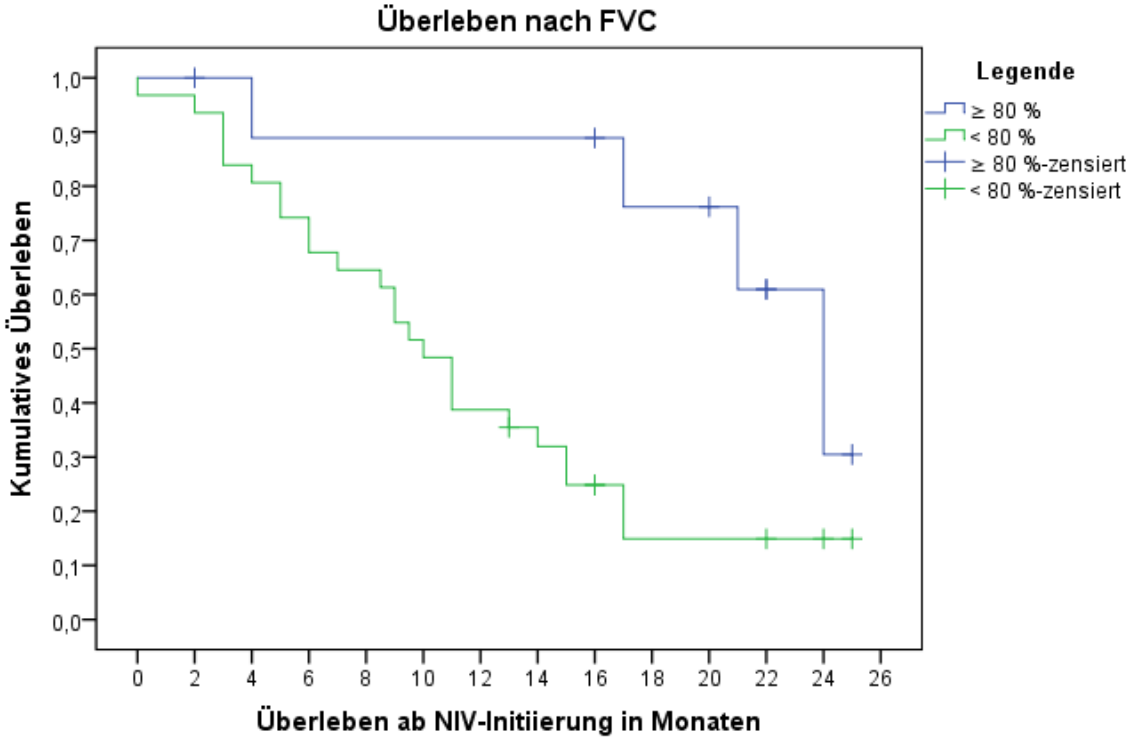

Abbildung 9: Überleben ab NIV-Initiierung nach FVC
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden (N = 58)
N = Anzahl der Patienten, FVC = forcierte Vitalkapazität
FVC klassifiziert nach ≥ 80 % (blaue Kurve) und < 80 % (grüne Kurve); Log Rank p = 0,010

3.3 Ausgangswerte der Skalen zur Erfassung von Hypoventilationssymptomen und Compliance der NIV

3.3.1 CHS, PSQI, SSS und BDI

Zum Zeitpunkt V0 war es möglich, von 38 Patienten die Scores des CHS, des SSS sowie des BDI zu erheben. Der PSQI wurde von 37 Patienten ermittelt. Da zwischen den Untersuchungszeitpunkten V0 und V1 nur 3–5 Tage lagen und in einem solch kurzen Zeitraum keine Veränderung des ALS-FRS-R zu erwarten ist, wurde dieser nur zum Zeitpunkt V0 ermittelt. Der ALS-FRS-R wurde von 55 Patienten erhoben.

Für den Clinical Hypoventilation Score (CHS) ergab sich zum Ausgangszeitpunkt V0 ein Median von 22,5 Punkten (95 % KI: 21,0–25,5). Für diesen Fragebogen existieren keine Cut-off-Werte für den pathologischen Bereich.

Beim PSQI-Score liegt ein pathologisches Testergebnis bei einem Wert von ≥ 6 Punkten vor. Bei mehr als zwei Drittel der Patienten (70,3 %) lagen zum Zeitpunkt der NIV-Initiierung pathologische Ausgangswerte vor. Der Median betrug 7,0 Punkte (95 % KI: 6,0–9,0).

Für den SSS-Score existiert kein Cut-off für pathologische Werte. Es zeigte sich initial ein Median von 3,0 Punkten (95 % KI: 2,5–4,0).

Beim Beck Depression Inventory zeigte sich zum Zeitpunkt V0 ein Median von 9,5 Punkten (95 % KI: 6,0–15,5). Entsprechend der S3-Leitlinie für eine leichte Depression ab einem Wert von 10 oder höher lag zum Beginn der NIV bei den meisten Patienten keine depressive Symptomatik vor. 9 Patienten (15,5 %) wiesen eine milde Depression auf, 6 Patienten (10,3 %) eine mittlere Depression, und nur 2 Patienten (3,5 %) zeigten zum Beginn der NIV eine schwere depressive Symptomatik.

Im folgenden Diagramm sind alle Ausgangswerte der zuvor dargestellten Parameter sowie des ALS-FRS-R dargestellt.

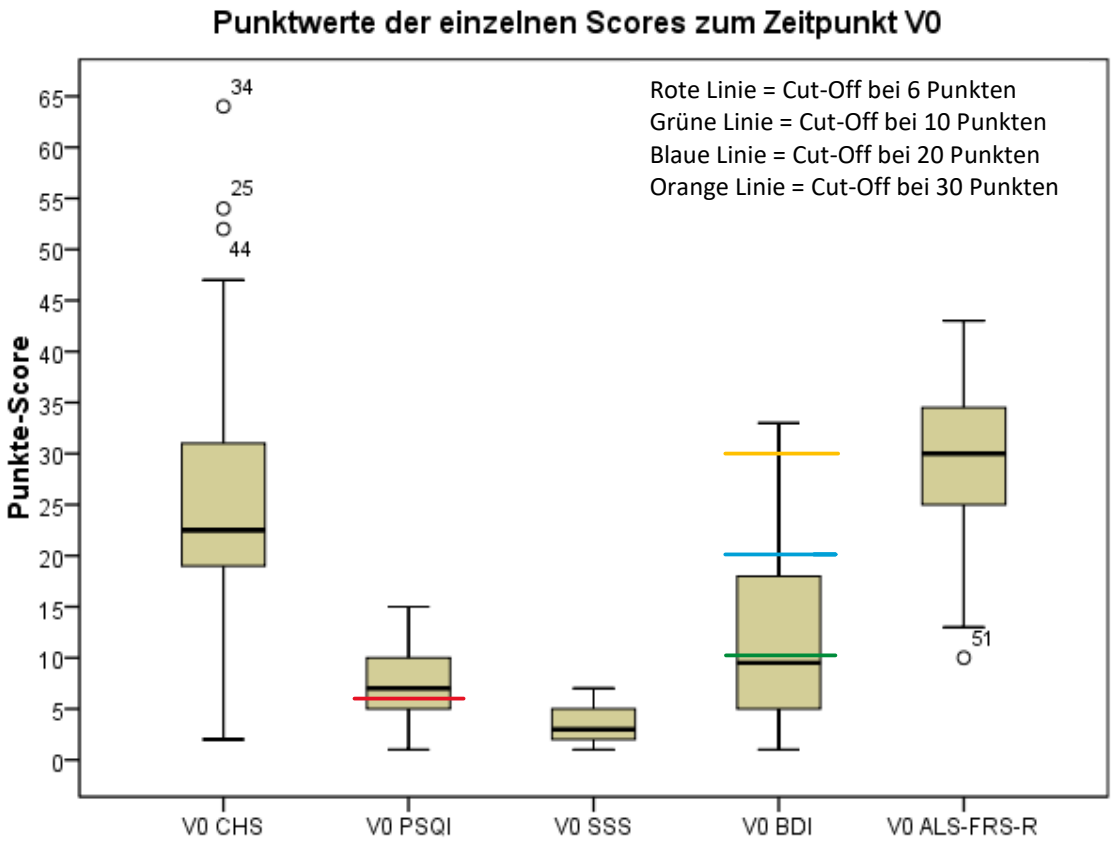

Abbildung 10: Punktwerte des CHS, PSQI, SSS, BDI und ALS-FRS-R zum Zeitpunkt V0
Ausgangswerte der nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden
Modifiziert nach [33]; © 2018 John Wiley & Sons A/S
V0 = Zeitpunkt der NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung, CHS = Clinical Hypoventilation Score, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, SSS = Stanford Sleepiness Scale, BDI = Beck Depression Inventory, ALS-FRS-R = revised ALS-Functional Rating Scale

3.3.2 Beatmungsdauer

Die mediane Beatmungsdauer tagsüber betrug im gesamten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt V1, also 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, 2,0 Stunden (95 % KI: 1,5–2,5).

75,0 % der Patienten (N = 36) benutzten die NIV noch nicht in der Nacht (V1).

Aus der Beatmungsdauer am Tag und in der Nacht ergibt sich für das gesamte Patientenkollektiv eine mediane Gesamtbeatmungsdauer von 3 Stunden (95 % KI: 2,0–4,2) zum Untersuchungszeitpunkt V1.

Zusammenfassend sind in Abbildung 11 die Beatmungszeiten am Tag und in der Nacht sowie die Gesamtbeatmungsdauer dargestellt.

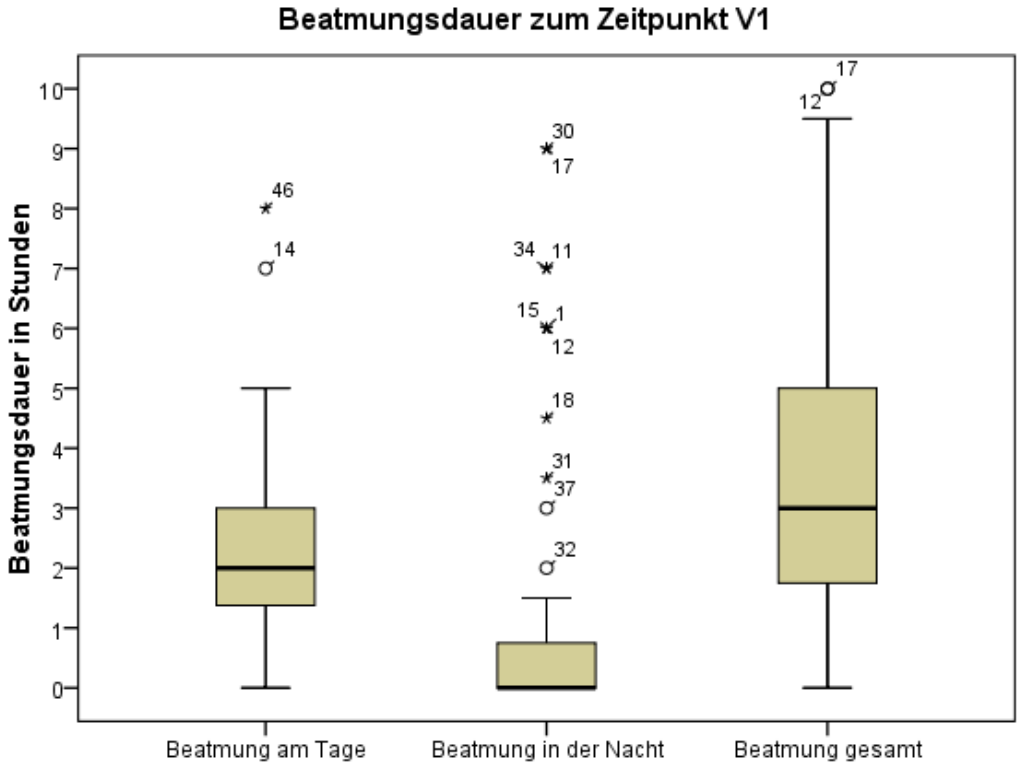

Abbildung 11: Beatmungszeiten pro Tag zum Zeitpunkt V1
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren Beatmungszeiten zum Zeitpunkt V1 erfasst wurden
V1 = 3–5Tage nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

3.4 Verlaufsdaten

3.4.1 CHS, PSQI, SSS, BDI und ALS-FRS-R

Beim Clinical Hypoventilation Score ergab sich eine signifikante Verbesserung vom Zeitpunkt V0 zum Zeitpunkt V1 (p = 0,013; N = 26 Patienten, s. Abbildung 12). Im Median sank der CHS von 22,0 Punkten (95 % KI: 19,5–25,0) auf 18,0 Punkte (95 % KI: 12,0–23,5).

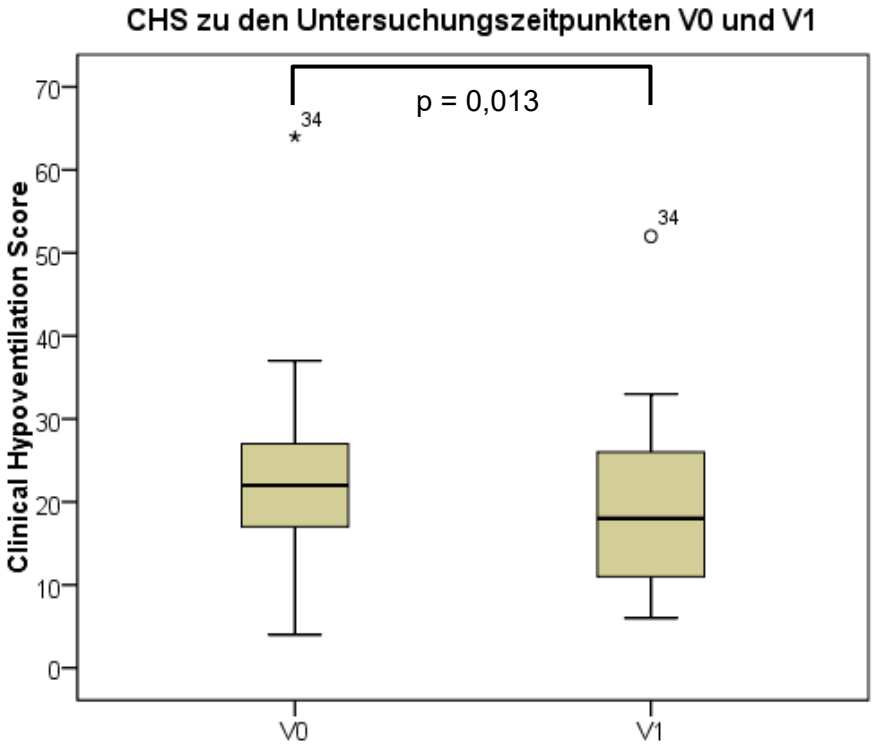

Abbildung 12: CHS zu den Untersuchungszeitpunkten V0 und V1
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren CHS zu den Zeitpunkten V0 und V1 erfasst wurde (N = 26)
Modifiziert nach [33]; © 2018 John Wiley & Sons A/S
N = Anzahl der Patienten, CHS = Clinical Hypoventilation Score, V0 = Zeitpunkt der NIV-Initiierung, V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Im weiteren Verlauf ließen sich keine signifikanten Änderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungszeitpunkten nachweisen.

Für den PSQI ergab sich vom Untersuchungszeitpunkt V1 zu V2 (N = 20 Patienten) eine signifikante Verbesserung der Symptomatik (p = 0,042; s. Abbildung 13). Der Median sank von 6,5 Punkten (95 % KI: 5,0–8,5) auf 6,0 Punkte (95 % KI: 4,5–7,0).

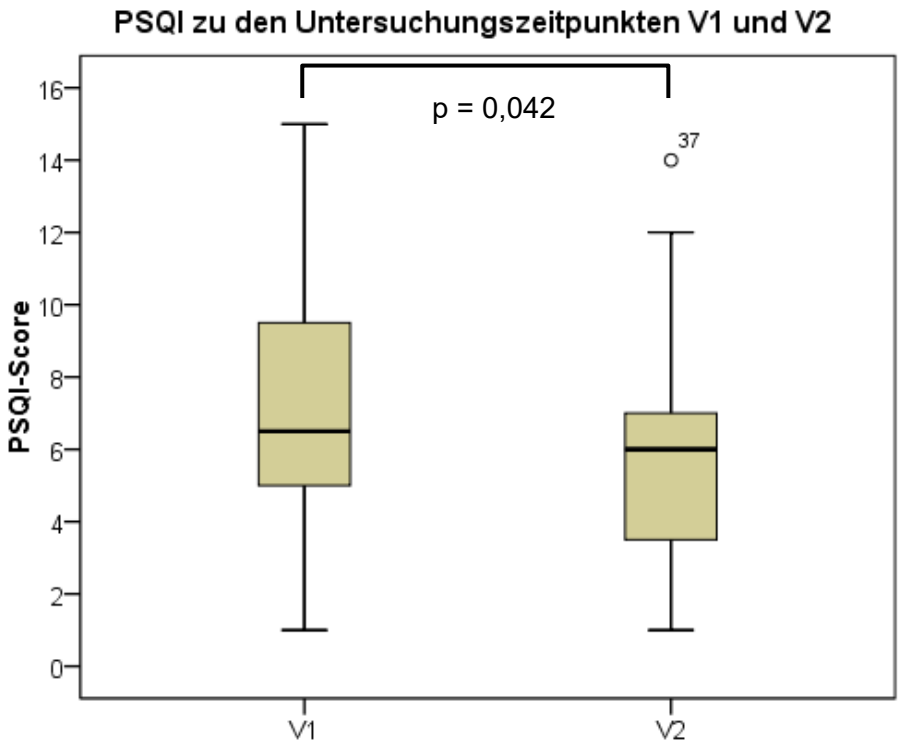

Abbildung 13: PSQI zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren PSQI zu den Zeitpunkten V1 und V2 erfasst wurde (N =20)
Modifiziert nach [33]; © 2018 John Wiley & Sons A/S
N = Anzahl der Patienten, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, V2 = 3 Monate nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Im weiteren Verlauf stieg der PSQI zwischen V2 und V3 (p = 0,031; N = 14) und V4 und V5 (p = 0,042; N = 5) wieder signifikant an.

Beim SSS-Score konnte eine signifikante Verbesserung vom Untersuchungszeitpunkt V0 zum Zeitpunkt V1 (N = 26 Patienten) festgestellt werden (p = 0,004; s. Abbildung 14). Im Median sank der Score von 3,0 Punkten (95 % KI: 2,0–4,0) auf 2,0 Punkte (95 % KI: 2,0–3,0).

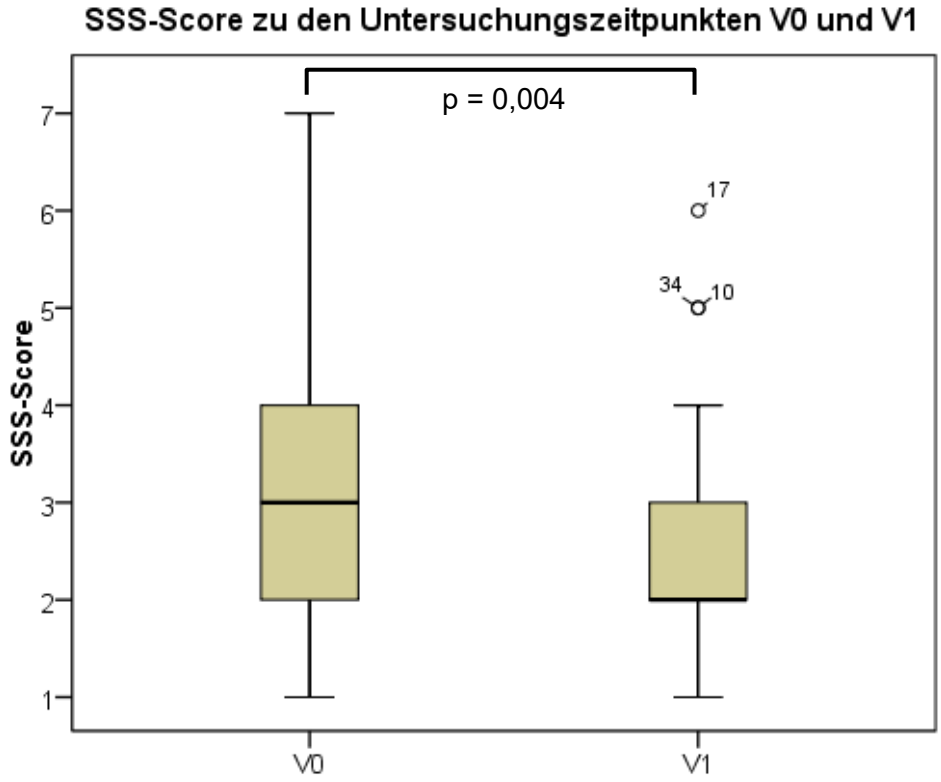

Abbildung 14: SSS zu den Untersuchungszeitpunkten V0 und V1
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren CHS zu den Zeitpunkten V0 und V1 erfasst wurde (N = 26)
Modifiziert nach [33]; © 2018 John Wiley & Sons A/S
N = Anzahl der Patienten, SSS = Stanford Sleepiness Scale, V0 = Zeitpunkt der NIV-Initiierung, V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Zwischen den Zeitpunkten V2 und V3 (N = 14 Patienten) zeigte sich ein Anstieg des Medians von 2,0 Punkten (95 % KI: 2,0–4,0) auf 3,0 Punkte (95 % KI: 2,0–3,0), welcher jedoch nicht statistisch signifikant war (p = 0,080).

Im weiteren Verlauf ergaben sich keine signifikanten Änderungen mehr.

Beim BDI zeigte sich vom Zeitpunkt V1 zu V2 eine Verschlechterung des Medians von 7,0 Punkten (95 % KI: 6,0–11,0) auf 12,0 Punkte (95 % KI: 7,0–15,0). Dieser Effekt war allerdings statistisch nicht signifikant (p = 0,057).
Nur wenige Patienten wiesen zum Studienbeginn (N = 17) wie auch im weiteren Verlauf eine depressive Symptomatik (BDI ≥ 10 Punkte) auf.

Beim ALS-FRS-R ergaben sich sowohl beim Vergleich der kombinierten Untersuchungszeitpunkte V0/V1 (s. 3.3.1) und V2 (p < 0,001; N = 24) als auch beim Vergleich von V2 zu V3 (p = 0,001; N = 14) sowie V3 zu V4 (p = 0,018; N = 8) signifikante Unterschiede im Sinne einer kontinuierlichen Abnahme des ALS-FRS-R.

3.4.2 Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer tagsüber veränderte sich im Verlauf der Studie nicht signifikant.

Die nächtliche Beatmungsdauer stieg sowohl zwischen den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 signifikant an (p = 0,031; N = 24) als auch zwischen den Zeitpunkten V2 und V3 (p = 0,027; N = 14, s. Abbildung 15).

Die mediane nächtliche Beatmungsdauer stieg von 0,0 Stunden (V1) auf 1,5 Stunden (95 % KI: 0,0–6,8; V2) und weiter auf 5,3 Stunden (95 % KI: 0,0–7,5; V3).

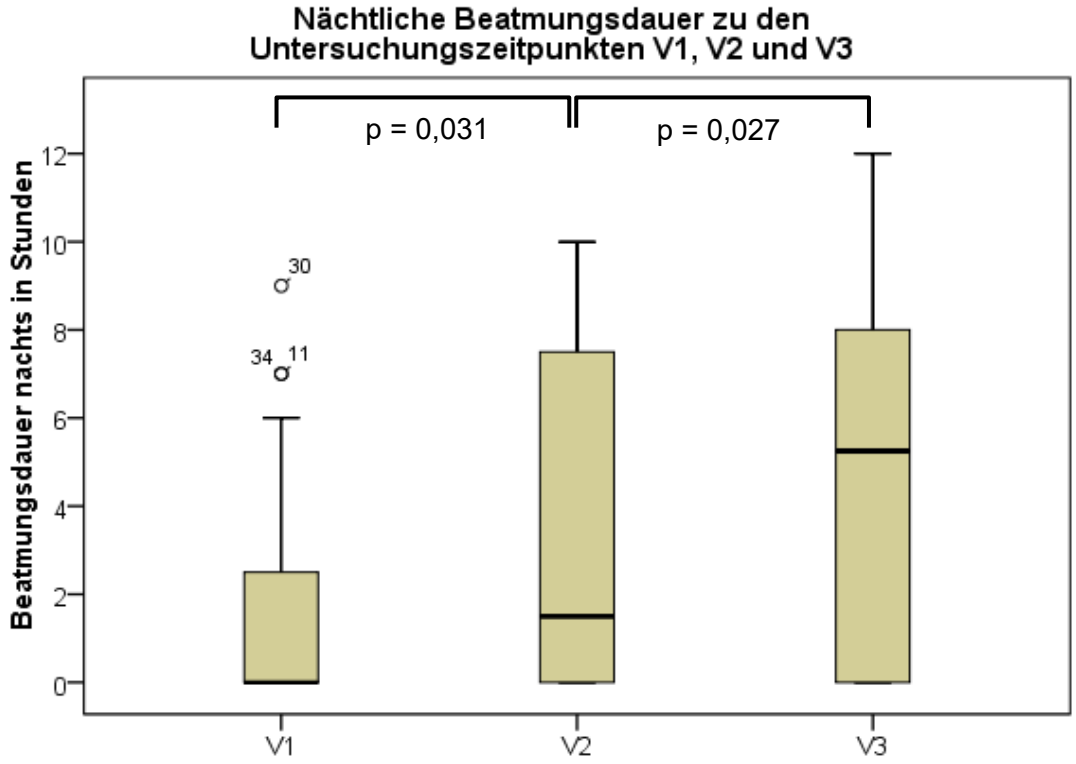

Abbildung 15: Beatmungsdauer nachts zu den Untersuchungszeitpunkten V1, V2 und V3
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren nächtliche Beatmungsdauer zu den Zeitpunkten V1, V2 und V3 erfasst wurde
V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, V2 = 3 Monate nach NIV-Initiierung, V3 = 6 Monate nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Im weiteren Verlauf ergaben sich keine signifikanten Änderungen mehr für die nächtliche Beatmungsdauer.

Hinsichtlich der täglichen Gesamtbeatmungsdauer ergaben sich signifikante Steigerungen der Beatmungszeiten zwischen den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 (p = 0,045; N = 24) und zwischen den Zeitpunkten V2 und V3 (p = 0,037; N = 14, s. Abbildung 16). Die mediane Beatmungsdauer stieg von 3,0 Stunden (95 % KI: 2,0–5,0; V1) auf 4,7 Stunden (95 % KI: 3,5–7,3; V2) und weiter auf 6,3 Stunden (95 % KI: 4,0–8,5; V3) an.

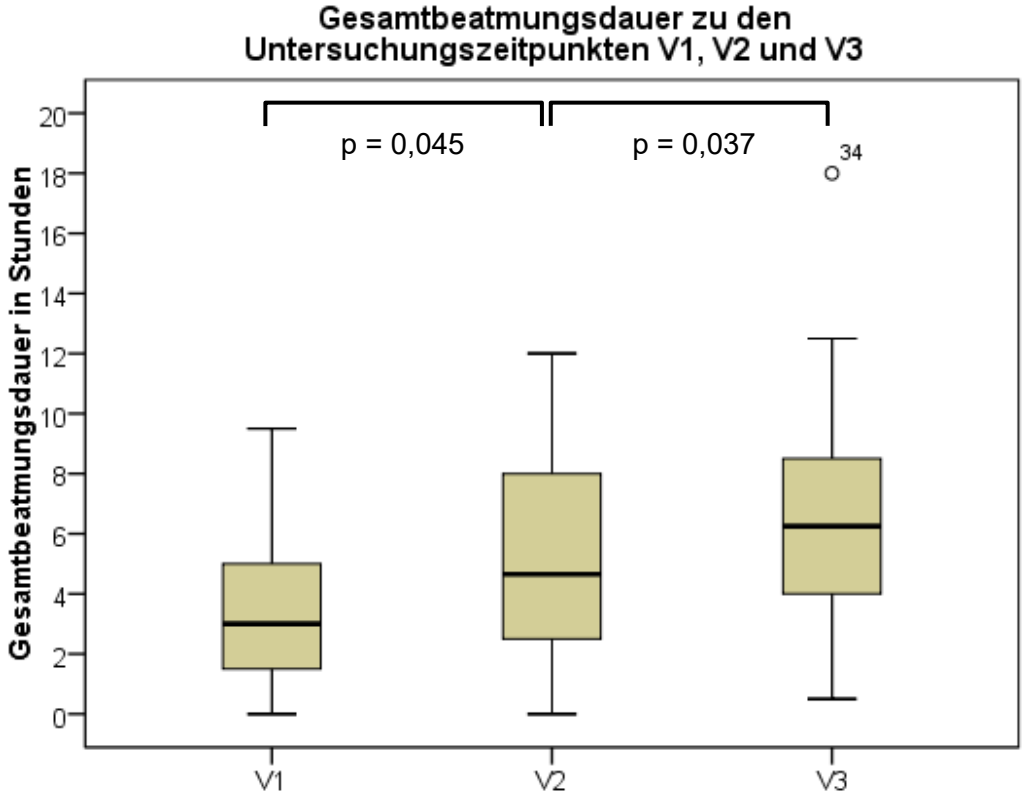

Abbildung 16: Gesamtbeatmungsdauer zu den Untersuchungszeitpunkten V1, V2 und V3
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren Gesamtbeatmungsdauer zu den Zeitpunkten V1, V2 und V3 erfasst wurde
Modifiziert nach [33]; © 2018 John Wiley & Sons A/S
V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, V2 = 3 Monate nach NIV-Initiierung, V3 = 6 Monate nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Im weiteren Verlauf der Studie ergaben sich keine signifikanten Änderungen mehr für die Gesamtbeatmungsdauer.

3.4.3 Beatmungsdrücke

Beim Vergleich des IPAP zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zeigte sich zwischen V1 und V2 (N = 25) ein signifikanter Anstieg (p = 0,027; s. Abbildung 17) des medianen Drucks von 7,0 mbar (95 % KI: 6,4–8,0) auf 8,0 mbar (95 % KI: 7,0–9,0).

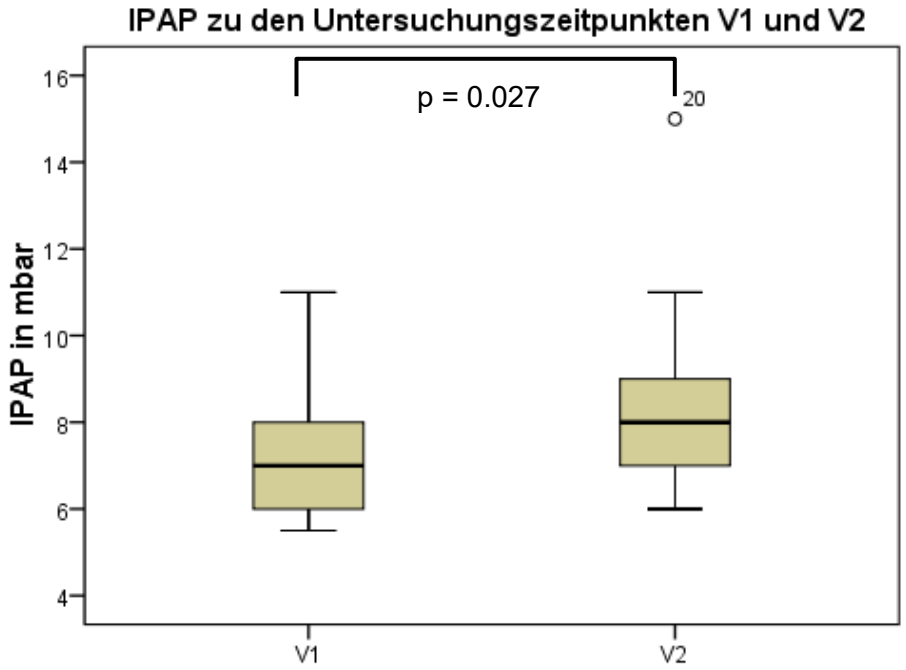

Abbildung 17: IPAP zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden und deren IPAP zu den Zeitpunkten V1 und V2 erfasst wurde (N = 25)
Modifiziert nach [33]; © 2018 John Wiley & Sons A/S
N = Anzahl der Patienten, V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, V2 = 3 Monate nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Im weiteren Verlauf der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr.

Für den PEEP konnten im gesamten Untersuchungszeitraum keine statistisch relevanten Veränderungen festgestellt werden.

3.4.4 Toleranz der NIV und Benutzung des Hustenassistenten

Die Toleranz der NIV zum Zeitpunkt V1 wurde von 44 Patienten erhoben und lag im Median bei 5,0 Punkten (95 % KI: 4,0–7,0, s. Tabelle 4).
Im Verlauf der Studie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Beatmungstoleranz.

Tabelle 4: Verlauf der NIV-Toleranz für das gesamte Patientenkollektiv
Patientenkollektiv bestehend aus allen nicht-invasiv beatmeten ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden
Zeitangaben ab NIV-Initiierung; N = Anzahl der Patienten, 95 % KI = Konfidenzintervall 95 %

Zeitpunkt		N	Median	95 % KI	Minimum	Maximum
V1	nach 3–5 Tagen	44	5,0	4,0–7,0	0	20
V2	nach 3 Monaten	23	7,0	4,0–10,0	0	14
V3	nach 6 Monaten	23	7,0	5,0–8,0	0	21
V4	nach 9 Monaten	8	7,0	3,5–10,0	0	15
V5	nach 12 Monaten	13	8,0	7,0–12,0	2	20
V6	nach 15 Monaten	7	7,0	5,0–9,0	4	11
V7	nach 18 Monaten	8	6,0	4,0–12,0	3	22
V8	nach 24 Monaten	3	7,0	5,0–9,0	5	9

14 Patienten wiesen keine Druckstellen durch die Fullface-Maske auf. Bei 16 Patienten zeigten sich moderate Einschränkungen, und 13 Patienten beschrieben eine deutliche Problematik aufgrund von Druckstellen.

Zum Zeitpunkt V1 benutzten 15 Patienten (25,9 %) einen Hustenassistenten. Nach einem Jahr NIV-Therapie (Untersuchungszeitpunkt V5) waren es 28 Patienten (48,3 %).
28 Patienten (48,3 %) gebrauchten nie einen Hustenassistenten (s. Abbildung 18).

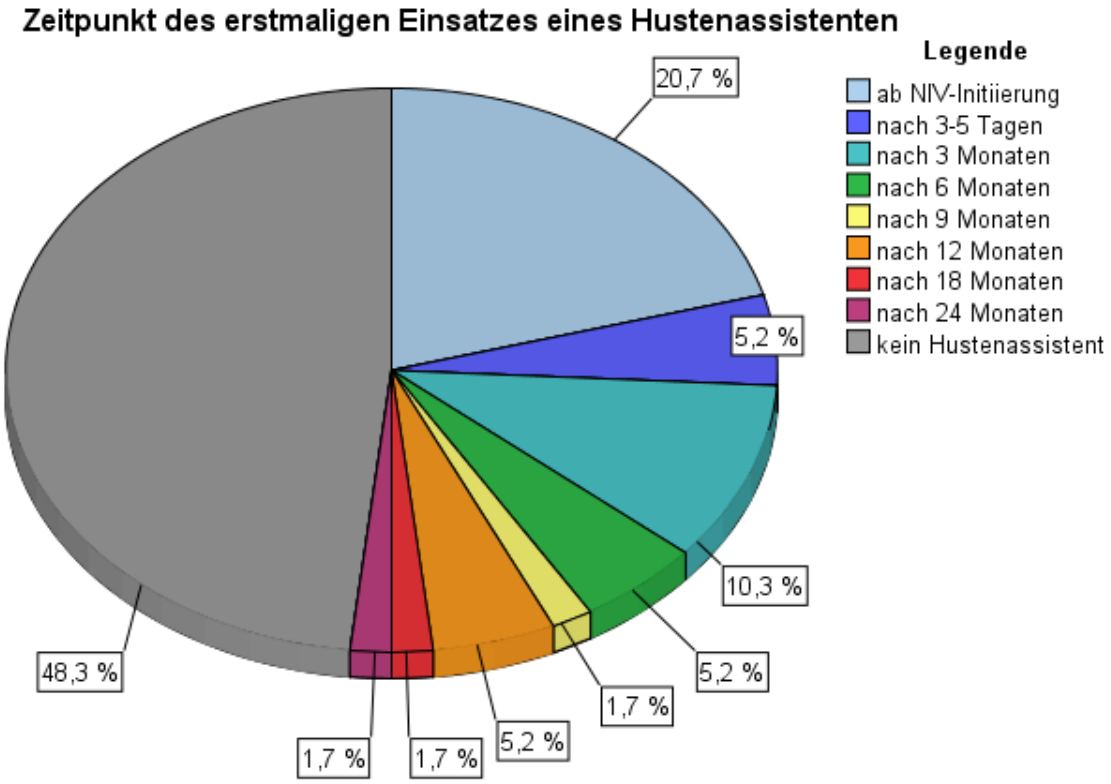

Abbildung 18: Zeitpunkt des erstmaligen Einsatzes eines Hustenassistenten
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen wurden
Zeitangaben in Bezug auf die NIV-Initiierung

Hinsichtlich der Toleranz des Hustenassistenten waren die Patientenzahlen für eine aussagekräftige Auswertung zu gering.

3.4.5 Blutgasanalysen

Vor NIV-Initiierung (V0) wurde von 45 Patienten der pH-Wert und der pO_2 sowie von 49 Patienten der pCO_2 ermittelt. Nach 3–5 Tagen (V1) erfolgte bei 20 Patienten eine Verlaufsuntersuchung.

Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim pH und beim pCO_2. Im Median sank der pCO_2 von 40,20 mmHg (95 % KI: 36,90–41,80) auf 36,10 mmHg (95 % KI: 34,60–45,85).

Der mediane Sauerstoffpartialdruck stieg von 73,10 mmHg (95 % KI: 58,60–81,40) auf 80,20 mmHg (95 % KI: 67,26–87,00; p = 0,013, Abbildung 19).

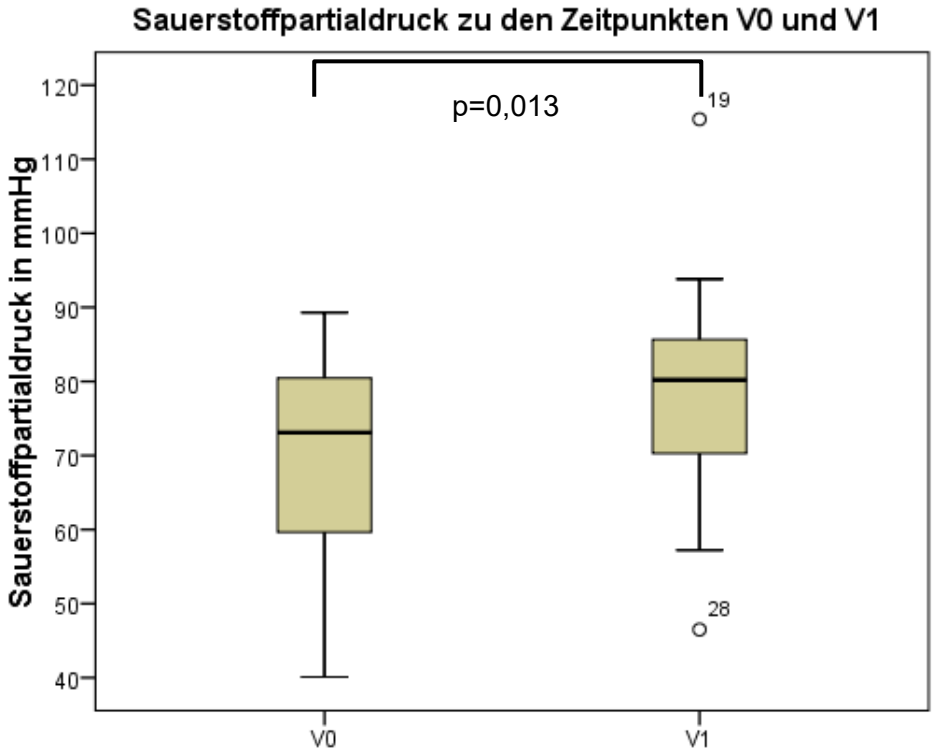

Abbildung 19: Sauerstoffpartialdruck zu den Zeitpunkten V0 und V1
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren Sauerstoffpartialdruck zu den Zeitpunkten V0 und V1 erfasst wurde (N = 20)
N = Anzahl der Patienten, V0 = Zeitpunkt der NIV-Initiierung, V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Anzahl der Blutgasanalysen zu gering, um eine Auswertung durchzuführen.

3.5 Subgruppenanalysen

3.5.1 Erkrankungsalter und Stadium der Erkrankung

Beim Vergleich der unterschiedlichen Altersgruppen bezüglich des Krankheitsstadiums zum Studienbeginn zeigten sich Hinweise für eine initial schlechtere FVC (p = 0,302) und einen initial schlechteren pCO_2 (p = 0,152) für das jüngere Patientenkollektiv, jedoch waren diese Effekte statistisch nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt V0 lag der Median der FVC für die Altersgruppe ≤ 61 Jahre bei 52,5 % (95 % KI: 44,0–58,0) und für die Altersgruppe > 61 Jahre bei 56,0 % (95 % KI: 47,0–81,0).

Zum gleichen Zeitpunkt lag der Median des pCO_2 für die Altersgruppe ≤ 61 Jahre bei 40,60 mmHg (95 % KI: 36,70–43,95) und für die Altersgruppe > 61 Jahre bei 38,65 mmHg (95 % KI: 33,70–40,80).

Für den ALS-FRS-R ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen.

3.5.2 Verlaufsform und Hypoventilationssymptome

Bei der Auswertung der primär spinal und der primär bulbär betroffenen Patienten in Bezug auf die verschiedenen Hypoventilationssymptome und die Krankheitsprogression ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für den CHS, den SSS, den PSQI und den ALS-FRS-R-Score. Ebenfalls zeigten sich keine Auffälligkeiten bezüglich der Beatmungsdauer oder des pCO_2.

Beim BDI konnten im Median schlechtere Wert für die primär bulbär betroffenen Patienten zu den Zeitpunkten V0 (p = 0,195) und V1 (p = 0,011; s. Abbildung 20) nachgewiesen werden, wobei der Unterschied zum Zeitpunkt V1 signifikant war.

Zum Zeitpunkt V0 lag der Median des spinalen Patientenkollektivs bei 8,0 Punkten (95 % KI: 5,5–15,5) und der des bulbären bei 13,5 Punkten (95 % KI: 7,5–21,0).

Zum Zeitpunkt V1 betrug der Median des spinalen Patientenkollektivs 7,0 Punkte (95 % KI: 4,0–8,5) und der des bulbären 11,5 Punkte (95 % KI: 9,0–18,0).

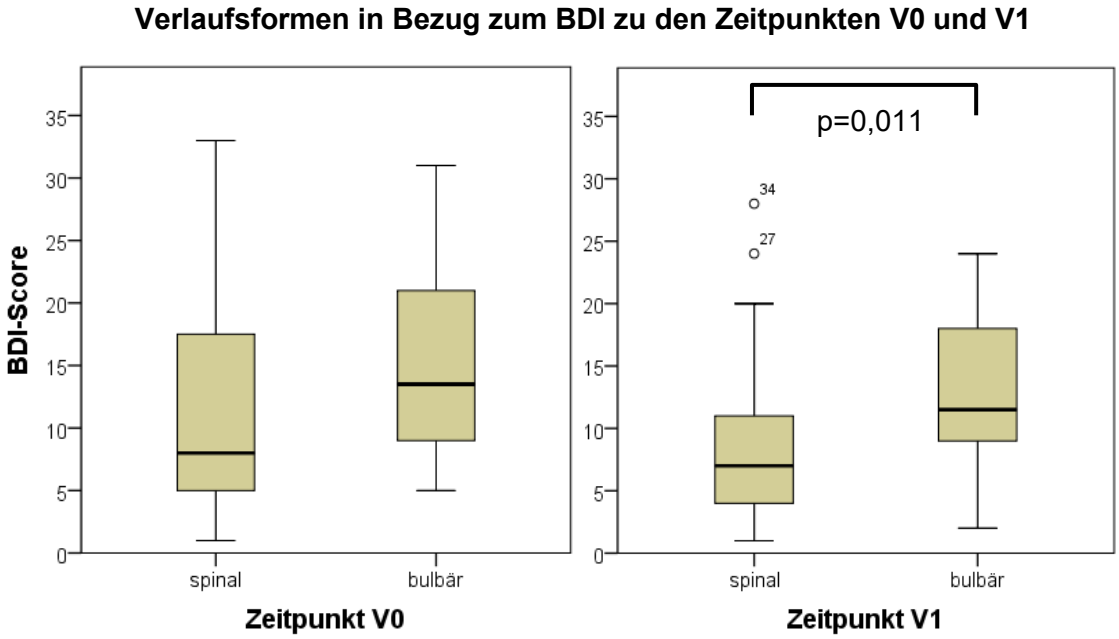

Abbildung 20: Verlaufsformen in Bezug zum BDI zu den Untersuchungszeitpunkten V0 und V1
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren BDI zu den Zeitpunkten V0 und V1 erfasst wurde
BDI = Beck Depression Inventory, V0 = Zeitpunkt der NIV-Initiierung, V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

3.5.3 Blutgase und Hypoventilationssymptome

Es zeigte sich für den CHS ein signifikanter Unterschied (p = 0,015; s. Abbildung 21) zwischen den pCO_2-Subgruppen zum Zeitpunkt V1. Im Median lag der CHS in der physiologischen Subgruppe bei 11,0 Punkten (95 % KI: 9,0–18,0) und in der pathologischen Subgruppe bei 24,0 Punkten (95 % KI: 16,0–32,0).

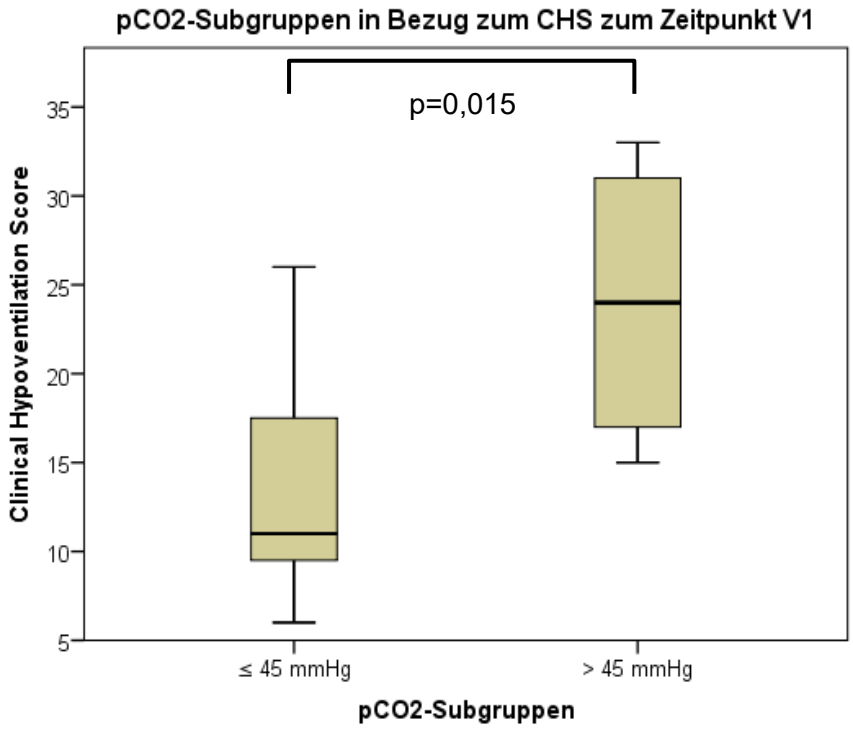

Abbildung 21: Subgruppen des pCO_2 in Bezug zum CHS zum Zeitpunkt V1
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren CHS und pCO2 zu den Zeitpunkten V0 und V1 erfasst wurden
CHS = Clinical Hypoventilation Score, pCO2 = Kohlendioxidpartialdruck, V1 = 3–5 Tage nach NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

Weiterhin zeigte sich zum Zeitpunkt V0 ein signifikanter Unterschied zwischen den pCO_2-Subgruppen in Bezug zum SSS (p = 0,014; s. Abbildung 22). Dabei lag der Median der physiologischen Subgruppe bei 3,0 Punkten (95 % KI: 2,0–3,5) und der der pathologischen Subgruppe bei 4,5 Punkten (95 % KI: 3,0–6,0).

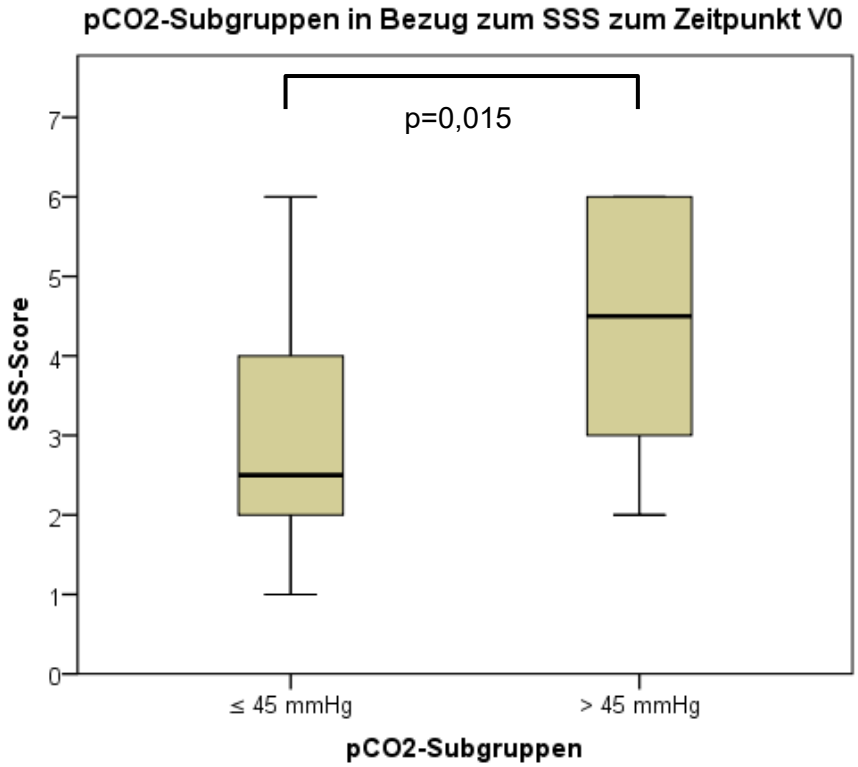

Abbildung 22: Subgruppen des pCO_2 in Bezug zum SSS zum Zeitpunkt V0
Nicht-invasiv beatmete ALS-Patienten der Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, die von Januar 2014 bis Januar 2016 in die Studie aufgenommen und deren SSS und pCO2 zu den Zeitpunkten V0 und V1 erfasst wurden
SSS = Stanford Sleepiness Scale, pCO2 = Kohlendioxidpartialdruck, V0 = Zeitpunkt der NIV-Initiierung, NIV = nicht-invasive Beatmung

4. Diskussion

Seit einer Studie von Bourke et al. aus dem Jahr 2006 [15] ist bekannt, dass die NIV einen positiven Effekt auf das Überleben von ALS-Patienten mit einer primär spinalen Symptomatik hat. Weiterhin konnte sowohl für spinal als auch für bulbär betroffene Patienten eine vorteilhafte Wirkung auf die Lebensqualität festgestellt werden. In den darauffolgenden Jahren hat sich die Heimbeatmungstherapie als eine der wichtigsten Säulen der symptomatischen Behandlung der ALS etabliert. Die Ergebnisse von Bourke et al. wurden vielfach bestätigt, und es konnte später darüber hinaus gezeigt werden, dass auch bulbär betroffene Patienten in Bezug auf das Überleben von einer NIV profitieren [11].

Es ist jedoch wenig bekannt darüber, welchen Einfluss die NIV auf hyperkapnie-bedingte Symptome im Kurz- und vor allem im Langzeitverlauf aufweist. Da diese Hypoventilationssymptome oftmals eine große Auswirkung auf das Wohlbefinden und somit auch auf die Lebensqualität der Patienten haben, untersuchten wir in dieser prospektiven klinischen Studie den Effekt der NIV auf Schlafqualität, Tagesmüdigkeit, Depression und verschiedene weitere Hypoventilationssymptome über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten. Weiterhin wurden die Symptome in Bezug auf die Verlaufsform der ALS, auf die NIV-Toleranz und auch auf die Blutgase analysiert.

4.1 Überlebenszeiten

Mithilfe der Überlebenszeitanalysen konnten wir frühere Studien dahingehend bestätigen, dass ein höheres Erkrankungsalter bei Diagnosestellung mit einem kürzerem Überleben verbunden ist [42]. Patienten, welche jünger als 61 Jahre waren, wiesen ein im Median um 10 Monate verlängertes Überleben auf ($p = 0,012$). Dies unterstreicht, dass ein höheres Erkrankungsalter als ein unabhängiger, prognostisch negativer Faktor anzusehen ist.
Allerdings konnten wir für Patienten unter 61 Jahren kein signifikant verlängertes Überleben ab Beginn der NIV feststellen.

Im untersuchten Patientenkollektiv entsprach die Verteilung der primär spinal (67,2 %) und der primär bulbär (32,8 %) betroffenen Patienten den Literaturangaben [109]. Aus Studien ist bekannt, dass bulbäre Patienten nach Diagnosestellung eine Lebenserwartung von 2–3 Jahren und spinale Patienten von 3–5 Jahren aufweisen [109]. Im Median lebten die spinalen Patienten in unserem Kollektiv ab NIV-Initiierung 5 Monate länger als bulbäre Patienten, jedoch war dieser Effekt, am ehesten aufgrund der zu geringen Fallzahl, nicht signifikant ($p = 0,058$). Da die NIV heutzutage eine wichtige und etablierte Therapieoption darstellt, kann die Überlebenszeit nicht prospektiv mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Allerdings zeigen neuere, retrospektive Studien mit größeren Patientenzahlen anhand von Kontrollgruppen mit Patienten, die eine NIV ablehnen, dass bulbäre Patienten ebenfalls von einem positiven Effekt der NIV auf die Lebenserwartung profitieren, welcher bis zu 15,5 Monate beträgt [96]. Trotzdem bleibt ein bulbärer Erkrankungsbeginn ein prognostischer Faktor, der mit einem kürzerem Überleben [41] und einer schnelleren Krankheitsprogression verbunden ist [42]. Auch stellt eine schwerwiegende bulbäre Dysfunktion zusammen mit nächtlichen Desaturierungen < 90 % ein negatives Kriterium für eine erfolgreiche Durchführung der NIV-Therapie dar [96].

Im Jahr 2006 stellten Czaplinski et al. fest, dass die FVC einen unabhängigen prognostischen Parameter für das Überleben und für die Krankheitsprogression darstellt [26]. Weiterhin ist bekannt, dass die NIV dazu beiträgt, das respiratorische Versagen hinauszuzögern [60]. Eine neuere Studie stellte in einem prospektiven, randomisierten, doppelblinden Setting fest, dass eine frühe NIV-Initiierung einen langsameren Abfall der FVC bewirkt [54]. Dabei wurden die

Patienten in eine normale und eine Placebo-NIV-Gruppe unterteilt, wobei die Placebo-Gruppe eine ineffektive NIV mit einem IPAP von lediglich 3 mbar erhielt. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit einer initial normwertigen FVC (≥ 80 %) ein signifikant höheres Überleben sowohl ab Diagnosestellung ($p = 0,035$) als auch ab Beginn der NIV-Therapie ($p = 0,001$) aufweisen. Das mediane Überleben für Patienten mit normwertiger FVC betrug ab NIV-Initiierung 14 Monate mehr als für Patienten mit verminderter FVC.

Insbesondere in den USA stellt die FVC eine der wichtigsten Indikationskriterien dar [47]. Frühere Therapieempfehlungen sahen einen NIV-Beginn erst ab einer FVC ≤ 50 % vor. Jüngere Veröffentlichungen dagegen belegen, dass ein früherer Therapiebeginn bei einer FVC ≥ 80 % ein signifikant längeres Überleben ermöglicht [58]. Weiterhin ergaben neuere polysomnographische Untersuchungen, dass sich nächtliche Hypoventilationen bereits in fast 50 % aller Patienten mit einer FVC > 75 % finden lassen [82]. Das bedeutet, dass Schlafstörungen bereits bei vielen asymptomatischen Patienten mit einer guten FVC vorliegen. Eine Limitation der FVC als Biomarker zur Erfassung der frühen respiratorischen Insuffizienz besteht außerdem darin, dass bulbär betroffene Patienten aufgrund des insuffizienten Mundschlusses häufig nicht in der Lage sind, eine adäquate spirometrische Testung durchzuführen [65].

4.2 Hypoventilationssymptome

Neben der Studie von Bourke et al. [15], welche einen allgemeinen und einen schlafbezogenen Fragebogen beinhaltete, um die Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, gab es weitere Studien, die einen positiven Effekt der NIV auf Lebensqualität [76], schlafbezogene Atmungsstörungen [72], Tagesmüdigkeit und Depressionen [19] nachwiesen. In den darauffolgenden Jahren wurden vermehrt Untersuchungen durchgeführt, die den Einfluss der NIV auf den Schlaf mithilfe von Polysomnographie sowie nächtlicher Pulsoxymetrie und Kapnographie analysierten. Dabei konnten unter anderem Verbesserungen der Schlafarchitektur, des nächtlichen pCO_2 und auch der nächtlichen Sauerstoffsättigung festgestellt werden [107]. Ebenso wurde aufgezeigt, dass sich bereits nach der ersten nächtlichen NIV-Therapie die Schlafqualität und schlafbezogene Atmungsstörungen signifikant verbessern [13]. Ein Nachteil der genannten Studien ist, dass der Beobachtungszeitraum meist nur eine relativ kurze Zeitspanne von einigen Monaten umfasst. Es wurde vermutet, dass die positiven Effekte der NIV auf lange Sicht betrachtet wieder abnehmen, da die respiratorische Insuffizienz im Krankheitsverlauf stetig voranschreitet [46]. Deshalb beobachteten wir die Patienten im Rahmen dieser Studie über einen möglichst langen Zeitraum nach NIV-Initiierung. Aufgrund der Todesfälle sowie der Krankheitsprogression und der damit verbundenen steigenden Mobilitätseinschränkungen der Patienten nahm die Anzahl der Follow-up-Untersuchungen mit zunehmender Beobachtungsdauer kontinuierlich ab. Bei drei Patienten gelang es, Verlaufsdaten bis zu 24 Monate nach NIV-Initiierung zu erheben.

Wir konnten für den CHS und den SSS direkt nach NIV-Initiierung (zwischen V0 und V1) eine signifikante Verbesserung feststellen. Zu den späteren Untersuchungszeitpunkten zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Veränderungen mehr. Da der CHS alle bekannten Hypoventilationssymptome umfasst und der SSS eine Aussage zur Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung erlaubt, lässt sich aus unseren Ergebnissen ableiten, dass mithilfe der NIV-Therapie die Hypoventilationssymptome nachhaltig positiv beeinflusst werden. Hierbei ist hervorzuheben, dass trotz Krankheitsprogression, welche durch einen stetig abnehmenden ALS-FRS-R verdeutlicht wird, und Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz die hyperkapnie-assoziierte Symptomatik im weiteren Verlauf der Studie konstant auf dem seit V1 erreichten Niveau blieb.

Beim PSQI zeigte sich zu Beginn, dass 70,3 % aller Patienten pathologische Werte (≥ 6 Punkte) aufwiesen. Eine Verbesserung zeigte sich im Gegensatz zum CHS und SSS nicht direkt nach NIV-Initiierung, sondern erst drei Monate später (zwischen V1 und V2). Hierbei sank der Median auf 6,0 Punkte (95 % KI: 4,5–7,0) und somit direkt auf den Cut-off-Wert zum pathologischen Bereich. Im weiteren Verlauf (zwischen V2 und V3 sowie zwischen V4 und V5) stieg der PSQI wieder signifikant an, womit sich eine Verschlechterung der Schlafqualität zeigte. Allerdings betrug die Anzahl der Patienten, die hierbei für die Auswertung herangezogen werden konnten, lediglich N = 14 (zwischen V2 und V3) bzw. N = 5 (zwischen V4 und V5), sodass eine Überprüfung der Schlafqualität im Langzeitverlauf in zukünftigen Studien mit einer größeren Patientenanzahl erfolgen sollte.

Für den BDI ergaben sich über die gesamte Zeitspanne der Studie hinweg keine signifikanten Änderungen. Zum Zeitpunkt der NIV-Initiierung wiesen 17 Patienten eine depressive Symptomatik auf, wobei nur zwei Patienten Anzeichen einer schweren Depression zeigten. Dies verdeutlicht den relativ geringen Anteil depressiver ALS-Patienten, womit der Raum für Verbesserungen der Stimmungslage von Beginn an relativ gering war. Weiterhin unterstützen diese Ergebnisse frühere Studien, die, entgegen der häufigen Meinung des Patientenumfeldes, eine niedrige Inzidenz von Depressionen bei ALS-Patienten ergaben [71]. Da der BDI auch Items wie Ermüdung, Libido oder physische Aktivitäten umfasst, vermuteten frühere Untersuchungen, dass das Ergebnis des BDI bei ALS-Patienten fälschlicherweise zu hoch ausfällt [62]. Diese Items stellen potenzielle Confounder dar, da Patienten sie aufgrund der motorischen Einschränkungen möglicherweise zu hoch bewerten und nicht, weil sie depressive Symptome aufweisen. Durch die Modifizierung der Items „O“, „Q“ und „U“ (s. 2.2.2) konnten wir jedoch mögliche depressive Symptome von ALS-bedingten Symptomen unterscheiden.

4.3 Beatmungsdauer und -modalitäten

Allgemein gilt es als empfehlenswert, die Patienten schrittweise an die Beatmung zu gewöhnen und sich bei der Anpassung von Beatmungsdauer und -parametern an Krankheitssymptomen, subjektivem Empfinden der Patienten und der Compliance zu orientieren.

Die Beatmungsdauer stieg im Verlauf dieser Studie sukzessive an, mit signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Untersuchungen bis zum Untersuchungszeitpunkt V3. Zu diesem Zeitpunkt lag die Gesamtbeatmungszeit im Median bei 6,3 Stunden (95 % KI: 4,0–8,5) und veränderte sich in der Folge nicht mehr wesentlich. Eine Zunahme der Beatmungszeiten mit fortschreitender Krankheitsprogression bis hin zu einer 24-Stunden-Beatmung ist im Verlauf der ALS regelmäßig zu beobachten [74]. Es zeigte sich, dass die Verlängerung der Beatmungszeiten in unserer Studie allein der Steigerungen der nächtlichen Beatmungsdauer zuzuschreiben waren und sich die NIV-Zeiten tagsüber nicht grundlegend veränderten. Dies unterstreicht die Bedeutung der nächtlichen NIV, insbesondere zu Beginn der Therapie, da auf diese Weise einerseits die Aktivitäten der Patienten tagsüber nicht eingeschränkt werden und andererseits die Hypoventilationen vor allem nachts zum Tragen kommen [13], häufig in Verbindung mit einem OSAS [14]. Die zunehmenden nächtlichen Beatmungszeiten wirken der nächtlichen Hyperkapnie sowie Apnoe- und Hypopnoephasen und daraus resultierenden Arousals entgegen [14]. Neuere Publikationen haben gezeigt, dass eine frühe NIV-Initiierung [105] und eine tägliche Beatmungszeit ≥ 8 Stunden mit einem signifikant längeren Überleben verbunden sind [58]. Deshalb ist es aus ärztlicher Sicht sinnvoll, die Vorteile längerer Beatmungszeiten aufzuzeigen und eine Empfehlung dafür auszusprechen.

Wir konnten weiterhin einen signifikanten Anstieg ($p = 0,027$) des medianen IPAP von initial 7 mbar auf 8 mbar nach 3 Monaten NIV-Therapie feststellen. Höhere Beatmungsdrücke können notwendig werden, wenn sich z. B. die nächtliche Obstruktion der oberen Atemwege verstärkt oder die Patienten mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz vermehrt das Gefühl haben, auch mit NIV zu wenig Luft zu bekommen. Besonders die nächtlichen Obstruktionen können die Effektivität der NIV negativ beeinflussen, zu wiederkehrenden Desaturierungen

führen und ein kürzeres Überleben bedingen [40]. Allerdings sind noch höhere Beatmungsdrücke im Gegensatz zu klassischen obstruktiven Lungenerkrankungen wie COPD bei ALS-Patienten normalerweise nicht erforderlich, wie die Daten unserer Arbeit belegen.
Dementsprechend blieb auch der mediane PEEP von 1mbar über die komplette Studiendauer hinweg bestehen. Bisher gibt es lediglich eine Studie, die die Auswirkungen des PEEP auf ALS-Patienten untersucht hat. In dieser zeigte sich, dass bereits ein moderat erhöhter nächtlicher PEEP von 4 mbar mit einer schlechteren Schlafqualität verbunden ist und die Anzahl an Arousals signifikant zunimmt [25]. Dies spricht dafür, die NIV bei ALS-Patienten ohne bzw. nur mit einem sehr geringen PEEP durchzuführen.

Obwohl alle zur Langzeitbeatmung zugelassenen Beatmungsgeräte in der Lage sind, sowohl druck- als auch volumenkontrollierte Beatmungsmodi auszuführen, ist die assistierte, druckkontrollierte Beatmungsform (aPCV) die häufigste im klinischen Alltag. Dieser Fakt zeigt sich auch in dieser Studie, in der alle Patienten mit aPCV beatmet wurden. Zurückliegende Untersuchungen zeigen keinen Unterschied zwischen druck- oder volumenkontrollierter Beatmung in Assoziation mit dem Überleben der Patienten [95]. Weiterhin ist es auch bei der aPCV möglich, ein Zielvolumen festzulegen, welches mithilfe voreingestellter Druckgrenzen erreicht werden kann. Physiologischerweise beträgt das erforderliche Tidalvolumen 6–8 ml/kg Körpergewicht. Die Patienten sind bei der aPCV jederzeit dazu in der Lage, zusätzlich zur festgelegten Beatmungsfrequenz selbstständige Atemzüge durchzuführen.

4.4 Toleranz der NIV und Benutzung des Hustenassistenten

Überaus wichtig für den Nutzen der NIV ist eine gute Toleranz der Patienten. Üblicherweise werden die Patienten stationär im Krankenhaus von erfahrenen Ärzten und spezialisierten Beatmungstherapeuten langsam über mehrere Tage mit steigenden Beatmungszeiten an die NIV gewöhnt. Dabei kann mit der nötigen Sorgfalt auf etwaige Probleme mit der Beatmung eingegangen werden. In dieser Studie wurden alle Patienten im stationären Setting mit der NIV vertraut gemacht. Jedoch wurde kürzlich gezeigt, dass es möglich ist, die NIV-Initiierung unter speziellen Voraussetzungen (u. a. Vorhandensein eines multidisziplinären, spezialisierten Teams) auch ambulant durchzuführen [12].

Wir quantifizierten im Rahmen dieser Studie die Toleranz mit einem selbst entwickelten Fragebogen. Es ergaben sich im Laufe der Untersuchungen keine relevanten Änderungen des Toleranz-Scores. Die initiale Toleranz lag im Median bei 5,0 Punkten (95 % KI: 4,0–7,0), und die maximal erreichbare Punktzahl betrug 40 Punkte, wobei ein niedriger Score eine hohe Toleranz aufzeigt. Aus unseren Daten ergibt sich, dass die Patienten von Beginn an eine sehr gute Toleranz aufwiesen, welche durchgängig aufrechterhalten werden konnte. In der Literatur wurde vielfach belegt, dass eine gute bulbäre Funktion wichtig für eine hohe NIV-Toleranz ist, insbesondere aufgrund des vermehrten Bronchialsekrets [104] und Speichelflusses bei bulbären Patienten. In dieser Studie konnten wir beim Vergleich der NIV-Toleranz zwischen primär spinal und primär bulbär betroffenen Patienten jedoch keine signifikanten Unterschiede feststellen. Dies spricht dafür, dass Bronchialsekret und Speichelfluss mittels symptomatischer Therapiemaßnahmen ausreichend gut eingestellt waren.

Trotz der enormen Bedeutung für die erfolgreiche Durchführung der NIV existieren bisher keinerlei Studien, die die Effektivität der unterschiedlichen Maskentypen untersuchen. Nasale Masken werden normalerweise besser toleriert, da sie für weniger Beklemmungsgefühle sorgen und eine bessere Kommunikation ermöglichen, allerdings beziehen sich diese Erkenntnisse nicht speziell auf ALS-Patienten [97]. Jedoch sind Nasenmasken nicht effektiv, sobald die Patienten bulbäre Symptome aufweisen. Mundleckagen, vor allem nachts, stellen die häufigste Limitierung in der Therapie mit nasalen Masken dar [99]. Fullface-Masken (oronasale Masken) verhindern dagegen wirkungsvoll Leckagen und

werden deshalb insbesondere in der nächtlichen Beatmungstherapie bevorzugt [32]. Beide Maskentypen können allerdings zu Druckstellen und im schlimmsten Fall zu Ulzerationen führen [21].
Deshalb erfragten wir in unserem selbstentwickelten Toleranzfragebogen unter anderem, ob die Patienten aufgrund der Beatmungsmaske an Druckstellen leiden. Dies ist eines der häufigsten Probleme bei der Therapie mit einer Fullface-Maske [21], welche in unserer Studie von N = 50 Patienten (86,2 %) genutzt wurde. Hierbei zeigte sich, dass 14 Patienten (24,1 %) im gesamten Verlauf keinerlei Probleme aufwiesen. 29 Patienten (50,0 %) dagegen beschrieben Einschränkungen aufgrund von Druckstellen, von denen 13 Patienten (22,4 %) über dauerhafte bzw. starke Probleme klagten. Die Anzahl an maskenbedingten Druckbeschwerden nahm im weiteren Verlauf mit steigenden Beatmungszeiten zu. Der hohe Anteil von Patienten mit Druckstellen untermauert den Bedarf an technologischem Fortschritt auf diesem Gebiet.
Eine Studie untersuchte, ob es möglich sei, Druckstellen mithilfe von schützenden Auflagen zwischen Maske und Gesicht zu verhindern [87], allerdings zeigten sich hierbei keinerlei Vorteile, sodass die Wahl einer geeigneten Maske individuell mit jedem Patienten persönlich besprochen und eine Änderung der Maskenart bei Druckstellen stets in Erwägung gezogen werden muss. Zu Beginn der NIV-Therapie erscheint daher eine Kombination aus einer Fullface-Maske zur Nacht und einer Nasenmaske für den Tag sinnvoll, um die oben genannten Vorteile beider Masken-Arten zu kombinieren.
Wenn Druckstellen eine zu große Belastung für die Patienten darstellen oder andere maskenbedingte Probleme auftreten, kann die Therapie mit einer Individualmaske oder einer Total-Face-Maske erforderlich werden. Total-Face-Masken bedecken das gesamte Gesicht inklusive Augen und liegen an dessen druckunempfindlicheren Stellen im Außenbereich auf [9]. Nachteilig zeigen sich hierbei wiederum stärkere Leckagen und eine Vergrößerung des Totraumvolumens [32]. In unserem Patientenkollektiv wurde die Versorgung mit einer Total-Face-Maske oder einer Individualmaske lediglich bei jeweils zwei Patienten notwendig.

Trotz einer hohen Compliance der NIV im gesamten Studienverlauf zeigte sich ein relativ seltener Gebrauch der MI-E, obwohl eine gute Toleranz, Wirksamkeit und auch Verbesserung des medianen PCF für diese symptomatische Therapie

beschrieben sind [111]. Nach 3 Monaten NIV-Therapie (V2) benutzten 21 Patienten (36,2 %) zusätzlich einen Hustenassistenten, um Sekretansammlungen zu mobilisieren. Fast die Hälfte aller Patienten (N = 28) verwendete im gesamten Studienverlauf keine MI-E. Es bleibt zu eruieren, ob die Patienten die Nutzung ablehnten, nicht tolerierten oder ob die Problematik der obstruierenden Sekretansammlungen nicht gegeben war. Frühere Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass bulbäre Patienten häufig nicht von der MI-E profitieren, da sie aufgrund einer Verlegung der oberen Atemwege während der Unterdruckphase („Exsufflation“) keinen ausreichenden PCF aufbauen können [94]. Dieser ist nötig, um eine adäquate Sekretmobilisation zu gewährleisten. Neuere Untersuchungen legen allerdings nahe, dass ein täglicher und konsequenter Gebrauch der MI-E in Kombination mit einer frühen NIV-Initiierung (FVC > 80 %) ein signifikant längeres Überleben ermöglicht [58]. Der zukünftige Einsatz eines Hustenassistenten sollte bei Patienten mit starkem Sekretverhalt vor jeder NIV-Benutzung erfolgen, um die Toleranz zu erhöhen und die Beatmungsdauer auszuweiten.

Es muss einschränkend festgestellt werden, dass der von uns entwickelte Toleranzfragebogen für den alltäglichen klinischen Gebrauch noch nicht ausreichend validiert wurde.

4.5 Subgruppenanalysen

4.5.1 Erkrankungsalter und Beginn der NIV

Frühere Studien belegen ein signifikant kürzeres Überleben für Patienten mit einem höherem Erkrankungsalter [81]. Da sich in unseren Überlebenszeitanalysen kein Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen ab NIV-Initiierung zeigte, verglichen wir die Altersgruppen bezüglich der FVC, des pCO_2 und des ALS-FRS-R zum Zeitpunkt V0. Wir vermuteten, dass jüngere Patienten erst in einem späteren Krankheitsstadium mit der Heimbeatmung begannen und das Überleben ab NIV-Initiierung deshalb nicht relevant variierte.
Hierbei zeigten sich für die FVC und für den pCO_2 schlechtere Ausgangswerte im Patientenkollektiv ≤ 61 Jahre. Obwohl die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, könnten sie ein Hinweis darauf sein, dass jüngere Patienten erst bei einer ausgeprägteren respiratorischen Symptomatik der Empfehlung für eine NIV nachkommen. Die Krankheitsprogression verläuft bei älteren Patienten schneller [42], sodass sie den angebotenen Therapieoptionen möglicherweise offener gegenüberstehen. Weiterführende Studien sollten eruieren, ob die von uns beobachteten Abweichungen bestätigt werden können. Ob und wann ein Patient mit einer Therapie beginnt, obliegt ihm im Sinne der Autonomie selbst, jedoch erscheint es von ärztlicher Seite empfehlenswert, insbesondere bei jüngeren Patienten, die positiven Effekte einer frühen Beatmungstherapie hervorzuheben.

4.5.2 Verlaufsform und Hypoventilationssymptome

Mittlerweile belegen einige Publikationen auch bei bulbären Patienten die Vorteile der NIV sowohl auf das Überleben [11] als auch auf die Lebensqualität [13]. Wir konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verlaufsformen in Bezug auf die einzelnen Scores, mit Ausnahme des BDI, feststellen. Bei diesem zeigte sich zum Zeitpunkt V1 ein deutlicher Unterschied ($p = 0,011$) zwischen spinalen und bulbären Patienten. Im spinalen Patientenkollektiv betrug der mediane BDI-Score 7,0 Punkte (95 % KI: 4,0–8,5) und im bulbären 11,5 Punkte (95 % KI: 9,0–18,0). Die Ausgangswerte zum Zeitpunkt V0 lagen mit 8,0 Punkten bei den spinalen und 13,5 Punkten bei den bulbären Patienten in einem ähnlichen Bereich.
Dies deutet auf eine höhere Inzidenz an depressiven Symptomen bei bulbären Patienten hin, da sie über dem Cut-off-Wert von 10 Punkten und somit im Bereich

einer milden Depression liegen. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Beeinträchtigung bzw. ein Verlust der Sprechfähigkeit, des Schluckens und die daraus resultierende stigmatisierende Sialorrhoe, die Stimmungslage der Patienten stärker negativ beeinflussen als ein Funktionsverlust der Muskulatur im Bereich der Extremitäten bei spinalen Patienten. Studien weisen darauf hin, dass selbst eine starke Beeinträchtigung der Motorik, wie im Endstadium der Erkrankung, nur wenig Einfluss auf die Stimmungslage und die Lebensqualität der ALS-Patienten ausübt [70]. In der Literatur gibt es zur Prävalenz von Depressionen bei ALS-Erkrankten sehr unterschiedliche Ergebnisse, die von ungefähr 10 % [36] bis zu 48 % [75] reichen. Einer der wahrscheinlichsten Gründe dafür ist die Nutzung verschiedener Skalen zur Erfassung der Stimmungslage [7], wobei die Mehrheit der Publikationen eine eher geringe Rate an Depressionen detektiert, insbesondere in Bezug auf eine schwere depressive Symptomatik [108]. Auch gibt es zur Korrelation von Depressionen mit der Verlaufsform unterschiedliche Angaben. Eine Studie, die verschiedene Parameter in einem multidisziplinärem Setting in Bezug auf die Lokalisation der ersten Symptome (bulbär, obere oder untere Extremitäten) untersuchte [88], zeigte eine initial höhere Inzidenz an Depressionen bei primär bulbär betroffenen Patienten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Andere Untersuchungen hingegen fanden hierbei keinerlei Unterschiede zwischen den Verlaufsformen [6]. Zukünftig sollte ein besonderes Augenmerk auf die Wahl geeigneter Skalen gelegt werden, um mögliche Abweichungen zwischen spinalen und bulbären Patienten zuverlässig quantifizieren zu können.

Da die Toleranz der NIV mit der Schwere der bulbären Dysfunktion korreliert [96] und die allgemeine Inzidenz von Depressionen unter ALS-Patienten relativ gering ist [71], erscheint es umso wichtiger, insbesondere bei bulbären Patienten, auf die Stimmungslage zu achten und sich genügend Zeit für eine optimale NIV-Anpassung und die weiterführende Therapie zu nehmen. Dazu gehören unter anderem die Behandlung innerhalb eines multidisziplinären Settings [106], die konsequente Reduktion der Speichelproduktion und die Mobilisation von Sekretansammlungen durch MI-E [77], um eine optimierte NIV-Therapie und damit auch eine Verbesserung von depressiven Symptomen zu erreichen. Umgekehrt sollte eine Depression, die mit einer Antriebsverminderung und reduzierten

Compliance bezüglich der NIV einhergehen kann, rechtzeitig erkannt und medikamentös therapiert werden.

4.5.3 Blutgase und Hypoventilationssymptome

Beim Vergleich der einzelnen Scores in Bezug auf die pCO_2-Werte konnten wir signifikante Unterschiede beim CHS zum Zeitpunkt V1 ($p = 0,015$) und beim SSS zum Zeitpunkt V0 ($p = 0,014$) feststellen. Bei beiden Scores zeigten sich in der pathologischen pCO_2-Subgruppe (> 45 mmHg) deutlich schlechtere Ergebnisse, wobei für beide Parameter keine pathologischen Cut-off-Werte existieren. Die Ergebnisse bestätigen somit den Zusammenhang zwischen erhöhten pCO_2-Werten und klinischen Hypoventilationssymptomen.
Der CHS stellt einen von uns entwickelten Selbstbeurteilungsfragebogen dar, der alle bekannten hyperkapnie-assoziierten Symptome umfasst. Dazu gehören neben vegetativen Symptomen, morgendlichen Kopfschmerzen oder Konzentrationsschwierigkeiten unter anderem auch die Schlafqualität und die Tagesmüdigkeit, welche zusätzlich durch den PSQI und den SSS erfasst wurden. Eine direkte Beurteilung eines Effekts auf die anderen hyperkapnie-bedingten Symptome lässt sich durch unsere Studie nicht beweisen und muss in weiterführenden Untersuchungen überprüft werden. Der CHS besitzt noch keinen routinemäßigen Stellenwert im klinischen Alltag, allerdings zeugt die von uns nachgewiesene hohe Korrelation mit dem pCO_2 von seiner Validität und könnte ihn in Zukunft zu einem nützlichen Instrument machen, um den optimalen Zeitpunkt zur NIV-Initiierung zu definieren.

4.6 Limitationen der Studie

Obwohl diese Studie als eine klinische, prospektive Kurz- und Langzeitstudie insgesamt 58 Patienten einschloss, muss erwähnt werden, dass zu späteren Untersuchungszeitpunkten die Patientenzahlen teilweise zu gering wurden, um signifikante Unterschiede festzustellen, insbesondere in den Subgruppen-Analysen. Dafür lassen sich zwei Gründe finden: Im Verlauf der Datenerhebung verstarb mit 38 Patienten (65,5 %) ein relativ großer Anteil des gesamten Patientenkollektivs. Einige weitere Patienten waren aufgrund ihrer fortschreitenden Symptomatik und Immobilität nicht in der Lage, die ambulanten Nachsorgetermine wahrzunehmen. Weiterhin wäre aus evidenzbasierter Sicht eine Kontrollgruppe ohne NIV-Therapie sinnvoll gewesen. Aus ethischer Sicht ist dies jedoch nicht vertretbar, da die generell positiven Effekte der NIV im Kurzzeitverlauf bereits etabliert sind und deshalb keinem ALS-Patienten vorenthalten werden dürfen.

4.7 Schlussfolgerung

Wir konnten in dieser prospektiven Studie zeigen, dass sich die Hypoventilationssymptome insgesamt, insbesondere die Schlafqualität und die Tagesmüdigkeit, bereits kurz nach Etablierung der NIV-Therapie signifikant verbesserten. Mit Ausnahme der Schlafqualität, welche sich wieder etwas verschlechterte, blieben alle positiven Effekte im weiteren Verlauf der Datenerhebung bestehen. Ebenso war es möglich, die Blutgase zu normalisieren. Um diese Effekte langfristig zu stabilisieren, mussten aufgrund des chronisch-progredienten Charakters der Erkrankung Beatmungszeiten und Beatmungsdrücke sukzessive erhöht werden.
Obwohl bekannt ist, dass Patienten mit ausgeprägter bulbärer Symptomatik schlechter an eine NIV adaptiert werden können, zeigte sich in unserer Arbeit, dass auch bulbär betroffene Patienten bei gleichzeitiger optimaler symptomatischer Therapie von der NIV profitieren und diese von Beginn an adäquat tolerieren. Insgesamt zeigte sich im gesamten Studienverlauf eine sehr gute Toleranz der Beatmungstherapie, wobei die Problematik von Druckstellen aufgrund der Beatmungsmasken weiterhin eines der größten Hindernisse darstellt.

Da wir zur Evaluierung der Hypoventilationssymptome einen selbstentwickelten Fragebogen (CHS) verwendeten, untersuchten wir weiterhin den Zusammenhang zwischen dem CHS und des pCO_2. Hierbei zeigte sich ein signifikant schlechterer CHS-Wert bei Patienten mit pathologischen pCO_2-Werten. Dies zeugt von der Validität des Fragebogens und könnte ihn in Zukunft zu einem geeigneten Instrument im klinischen Alltag machen.
Ferner besteht die Vermutung, dass jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit der NIV begannen, da ihre initialen Werte für die FVC und den pCO_2 schlechter waren als im älteren Patientenkollektiv. Ein deutliches Hervorheben der Vorteile einer frühen NIV-Therapie von ärztlicher Seite erscheint deshalb gerade bei jüngeren Patienten empfehlenswert.

Da die Patientenzahlen, insbesondere für die Subgruppenanalysen, zu späteren Untersuchungszeitpunkten zu gering wurden, sollten weitere prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen erfolgen, um unsere Ergebnisse zu überprüfen. Dies erscheint ebenfalls sinnvoll, um eine mögliche Verbesserung einzelner

hyperkapnie-assoziierter Symptome wie morgendliche Kopfschmerzen oder vegetative Symptome zu bestätigen.

5. Zusammenfassung

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich um eine neurodegenerative Multisystemerkrankung mit infauster Prognose, bei der sich die progrediente Schwäche der Atemmuskulatur und die daraus resultierende respiratorische Insuffizienz mit restriktiver Ventilationsstörung limitierend auf die Überlebenszeit auswirkt. Die Hypoventilation führt zu einer chronischen Hyperkapnie mit assoziierten Symptomen wie Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit und Depression. Um die Lebensqualität zu verbessern und die Überlebenszeit zu verlängern, steht mit der nicht-invasiven Heimbeatmungstherapie (NIV = non-invasive ventilation) eine anerkannte und etablierte Therapieoption zur Verfügung, jedoch wurden die Kurz- und Langzeiteffekte auf die Hypoventilationssymptome bisher unzureichend untersucht.

Ziel dieser prospektiven Studie mit 58 Patienten war es, die Effekte der NIV auf hyperkapnie-assoziierte Symptome im Kurz- und Langzeitverlauf mithilfe standardisierter Skalen zu eruieren und ihren Bezug zu Toleranz der NIV-Therapie, Beatmungsdauer, Blutgasen und Krankheitsstadium zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden zum Zeitpunkt der NIV-Initiierung, 3–5 Tage nach NIV-Initiierung sowie im weiteren Verlauf alle 3 Monate bis zu einer maximalen Zeitspanne von 24 Monaten standardisierte Skalen zur Erfassung von Hypoventilationssymptomen erhoben sowie eine umfangreiche respiratorische Diagnostik durchgeführt.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie sind:

1. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität, der Tagesmüdigkeit, der Hypoventilationssymptome insgesamt und der Blutgasparameter innerhalb der ersten 3 Monate nach NIV-Initiierung.
2. Die positiven Auswirkungen der NIV wurden sowohl bei spinalen als auch bei bulbären Patienten nachgewiesen.
3. Die Effekte blieben (mit Ausnahme der Schlafqualität) über die gesamte Studiendauer bestehen.
4. Um diese longitudinalen Effekte zu erzielen, ist es notwendig, die Beatmungszeiten und -parameter im Verlauf individuell anzupassen.
5. Die Toleranz der NIV war im gesamten Studienverlauf sowohl bei spinalen als auch bei bulbären Patienten sehr gut und änderte sich nicht signifikant.

Weiterhin konnten wir bereits bekannte, negativ prognostische Faktoren für das Überleben wie ein hohes Erkrankungsalter bei Diagnosestellung und eine niedrige forcierte Vitalkapazität (< 80 %) zum Zeitpunkt der NIV-Initiierung bestätigen.

Als Limitation der Studie ist zu erwähnen, dass die Patientenzahlen der späten Visiten aufgrund der hohen Sterberate im Rahmen der fatalen Erkrankung geringer wurden, was die Aussagekraft der statistischen Analysen im Langzeitverlauf einschränkt, sodass diese Effekte mithilfe weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen bestätigt werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass wir mit dieser Studie positive und lang anhaltende Effekte der NIV-Therapie bei spinalen und bulbären ALS-Patienten auf Hypoventilationssymptome und Lebensqualität aufzeigen konnten. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass einer möglichst frühzeitigen NIV-Initiierung und -gewöhnung eine wichtige Bedeutung zukommt.

6. Literaturverzeichnis

1. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, Hamada C, Tanaka M, Akimoto M, Nakamura K, Takahashi F, Kondo K, Yoshino H, Sasaki H, Yabe I, Doi S, Warita H, Imai T, Ito H, Fukuchi M, Osumi E, Wada M, Nakano I, Morita M, Ogata K, Maruki Y, Ito K, Kano O, Yamazaki M, Takahashi Y, Ishiura H, Ogino M, Koike R, Ishida C, Uchiyama T, Mizoguchi K, Obi T, Watanabe H, Atsuta N, Aiba I, Taniguchi A, Sawada H, Hazama T, Fujimura H, Kusaka H, Kunieda T, Kikuchi H, Matsuo H, Ueyama H, Uekawa K, Ueda M, Murakami A, Sumii R, Kudou T, Morimoto K, Yoneoka T, Hirai M, Sasaki K, Terai H, Natori T, Matsui H, Kotani K, Yoshida K, Iwasaki T: Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 16: 505-512 (2017)
2. Agosta F, Al-Chalabi A, Filippi M, Hardiman O, Kaji R, Meininger V, Nakano I, Shaw P, Shefner J, van den Berg L H, Ludolph A: The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16: 1-7 (2015)
3. Andersen P M, Abrahams S, Borasio G D, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison K E, Petri S, Pradat P F, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M: EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 19: 360-375 (2012)
4. Andersen P M, Kuzma-Kozakiewicz M, Keller J, Aho-Oezhan H E A, Ciecwierska K, Szejko N, Vazquez C, Bohm S, Badura-Lotter G, Meyer T, Petri S, Linse K, Hermann A, Semb O, Stenberg E, Nackberg S, Dorst J, Uttner I, Haggstrom A C, Ludolph A C, Lule D: Therapeutic decisions in ALS patients: cross-cultural differences and clinical implications. J Neurol 265: 1600-1606 (2018)
5. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun 351: 602-611 (2006)

6. Atassi N, Cook A, Pineda C M, Yerramilli-Rao P, Pulley D, Cudkowicz M: Depression in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 12: 109-112 (2011)
7. Averill A J, Kasarskis E J, Segerstrom S C: Psychological health in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 8: 243-254 (2007)
8. Beck A T, Ward C H, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4: 561-571 (1961)
9. Belchior I, Goncalves M R, Winck J C: Continuous noninvasive ventilation delivered by a novel total face mask: a case series report. Respir Care 57: 449-453 (2012)
10. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med 330: 585-591 (1994)
11. Berlowitz D J, Howard M E, Fiore J F, Jr., Vander Hoorn S, O'Donoghue F J, Westlake J, Smith A, Beer F, Mathers S, Talman P: Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2015)
12. Bertella E, Banfi P, Paneroni M, Grilli S, Bianchi L, Volpato E, Vitacca M: Early initiation of night-time NIV in an outpatient setting: a randomized non-inferiority study in ALS patients. Eur J Phys Rehabil Med 53: 892-899 (2017)
13. Boentert M, Brenscheidt I, Glatz C, Young P: Effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 262: 2073-2082 (2015)
14. Boentert M, Glatz C, Helmle C, Okegwo A, Young P: Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 89: 418-424 (2018)
15. Bourke S C, Tomlinson M, Williams T L, Bullock R E, Shaw P J, Gibson G J: Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 5: 140-147 (2006)

16. Braak H, Brettschneider J, Ludolph A C, Lee V M, Trojanowski J Q, Del Tredici K: Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. Nat Rev Neurol 9: 708-714 (2013)
17. Brenner D, Yilmaz R, Muller K, Grehl T, Petri S, Meyer T, Grosskreutz J, Weydt P, Ruf W, Neuwirth C, Weber M, Pinto S, Claeys K G, Schrank B, Jordan B, Knehr A, Gunther K, Hubers A, Zeller D, Kubisch C, Jablonka S, Sendtner M, Klopstock T, de Carvalho M, Sperfeld A, Borck G, Volk A E, Dorst J, Weis J, Otto M, Schuster J, Del Tredici K, Braak H, Danzer K M, Freischmidt A, Meitinger T, Strom T M, Ludolph A C, Andersen P M, Weishaupt J H: Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. Brain (2018)
18. Brooks B R, Miller R G, Swash M, Munsat T L: El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 293-299 (2000)
19. Butz M, Wollinsky K H, Wiedemuth-Catrinescu U, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens H H, Ludolph A C, Schreiber H: Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Phys Med Rehabil 82: 597-604 (2003)
20. Buysse D J, Reynolds C F, 3rd, Monk T H, Berman S R, Kupfer D J: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 28: 193-213 (1989)
21. Carron M, Freo U, BaHammam A S, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R, Feltracco P, Vianello A, Ori C, Esquinas A: Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. Br J Anaesth 110: 896-914 (2013)
22. 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. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci 169: 13-21 (1999)
23. Chio A, Mora G, Lauria G: Pain in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 16: 144-157 (2017)
24. Cookson M R, Shaw P J: Oxidative stress and motor neurone disease. Brain Pathol 9: 165-186 (1999)
25. Crescimanno G, Greco F, Arrisicato S, Morana N, Marrone O: Effects of positive end expiratory pressure administration during non-invasive

ventilation in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis: A randomized crossover study. Respirology 21: 1307-1313 (2016)

26. Czaplinski A, Yen A A, Appel S H: Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 390-392 (2006)
27. Dengler R, Troger M: Classification of ALS--do we know enough? Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 1: 68-69 (2000)
28. Desport J C, Preux P M, Magy L, Boirie Y, Vallat J M, Beaufrere B, Couratier P: Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Clin Nutr 74: 328-334 (2001)
29. Dorst J, Kuhnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld A D, Ludolph A C: Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 258: 613-617 (2011)
30. Dorst J, Cypionka J, Ludolph A C: High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective interventional study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 14: 533-536 (2013)
31. Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollewe K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, Ludolph A C: Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. J Neurol 262: 849-858 (2015)
32. Dorst J, Ludolph A C: Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis (Publikation in Vorbereitung) (2018)
33. Dorst J, Behrendt G, Ludolph A C: Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 139: 128-134 (2019)
34. Dupuis L, Pradat P F, Ludolph A C, Loeffler J P: Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 10: 75-82 (2011)
35. Farrero E, Prats E, Povedano M, Martinez-Matos J A, Manresa F, Escarrabill J: Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. Chest 127: 2132-2138 (2005)

36. Ferentinos P, Paparrigopoulos T, Rentzos M, Zouvelou V, Alexakis T, Evdokimidis I: Prevalence of major depression in ALS: comparison of a semi-structured interview and four self-report measures. Amyotroph Lateral Scler 12: 297-302 (2011)
37. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Muller K, Marroquin N, Nordin F, Hubers A, Weydt P, Pinto S, Press R, Millecamps S, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani M H, Dorst J, Graf E, Nordstrom U, Feiler M S, Putz S, Boeckers T M, Meyer T, Winkler A S, Winkelman J, de Carvalho M, Thal D R, Otto M, Brannstrom T, Volk A E, Kursula P, Danzer K M, Lichtner P, Dikic I, Meitinger T, Ludolph A C, Strom T M, Andersen P M, Weishaupt J H: Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Nat Neurosci 18: 631-636 (2015)
38. Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, Villa C, Bonsi R, Arighi A, Fumagalli G G, Del Bo R, Bruni A C, Anfossi M, Clodomiro A, Cupidi C, Nacmias B, Sorbi S, Piaceri I, Bagnoli S, Bessi V, Marcone A, Cerami C, Cappa S F, Filippi M, Agosta F, Magnani G, Comi G, Franceschi M, Rainero I, Giordana M T, Rubino E, Ferrero P, Rogaeva E, Xi Z, Confaloni A, Piscopo P, Bruno G, Talarico G, Cagnin A, Clerici F, Dell'Osso B, Comi G P, Altamura A C, Mariani C, Scarpini E: Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: late-onset psychotic clinical presentation. Biol Psychiatry 74: 384-391 (2013)
39. Gautier G, Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Salort-Campana E, Pouget J: ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. Amyotroph Lateral Scler 11: 379-382 (2010)
40. Georges M, Attali V, Golmard J L, Morelot-Panzini C, Crevier-Buchman L, Collet J M, Tintignac A, Morawiec E, Trosini-Desert V, Salachas F, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J: Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 87: 1045-1050 (2016)
41. Gonzalez Calzada N, Prats Soro E, Mateu Gomez L, Giro Bulta E, Cordoba Izquierdo A, Povedano Panades M, Dorca Sargatal J, Farrero Munoz E: Factors predicting survival in amyotrophic lateral sclerosis patients on non-

invasive ventilation. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 17: 337-342 (2016)

42. Gordon P H, Cheng B, Salachas F, Pradat P F, Bruneteau G, Corcia P, Lacomblez L, Meininger V: Progression in ALS is not linear but is curvilinear. J Neurol 257: 1713-1717 (2010)
43. Govaarts R, Beeldman E, Kampelmacher M J, van Tol M J, van den Berg L H, van der Kooi A J, Wijkstra P J, Zijnen-Suyker M, Cobben N A, Schmand B A, de Haan R J, de Visser M, Raaphorst J: The frontotemporal syndrome of ALS is associated with poor survival. J Neurol 263: 2476-2483 (2016)
44. Hardiman O: Management of respiratory symptoms in ALS. J Neurol 258: 359-365 (2011)
45. Harper C J, Sorenson E J, Mandrekar J: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Minnesota: A year-long population based study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16: 520-523 (2015)
46. Hazenberg A, Kerstjens H A, Prins S C, Vermeulen K M, Wijkstra P J: Is chronic ventilatory support really effective in patients with amyotrophic lateral sclerosis? J Neurol 263: 2456-2461 (2016)
47. Heiman-Patterson T D, Cudkowicz M E, De Carvalho M, Genge A, Hardiman O, Jackson C E, Lechtzin N, Mitsumoto H, Silani V, Andrews J A, Chen D, Kulke S, Rudnicki S A, van den Berg L H: Understanding the use of NIV in ALS: results of an international ALS specialist survey. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 19: 331-341 (2018)
48. Hirose T, Kimura F, Tani H, Ota S, Tsukahara A, Sano E, Shigekiyo T, Nakamura Y, Kakiuchi K, Motoki M, Unoda K, Ishida S, Nakajima H, Arawaka S: Clinical characteristics of long-term survival with non-invasive ventilation and factors affecting the transition to invasive ventilation in ALS. Muscle Nerve (2018)
49. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement W C: Quantification of sleepiness: a new approach. Psychophysiology 10: 431-436 (1973)
50. Hubers A, Weishaupt J H, Ludolph A C: [Genetics of amyotrophic lateral sclerosis]. Nervenarzt 84: 1213-1219 (2013)
51. Hubers A, Just W, Rosenbohm A, Muller K, Marroquin N, Goebel I, Hogel J, Thiele H, Altmuller J, Nurnberg P, Weishaupt J H, Kubisch C, Ludolph A C, Volk A E: De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in

early-onset German ALS patients. Neurobiol Aging 36: 3117 e3111-3117 e3116 (2015)

52. Hubers A, Hildebrandt V, Petri S, Kollewe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Rosenbohm A, Ludolph A C, Dorst J: Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. J Neurol 263: 390-395 (2016)
53. Jackson C E, Gronseth G, Rosenfeld J, Barohn R J, Dubinsky R, Simpson C B, McVey A, Kittrell P P, King R, Herbelin L: Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. Muscle Nerve 39: 137-143 (2009)
54. Jacobs T L, Brown D L, Baek J, Migda E M, Funckes T, Gruis K L: Trial of early noninvasive ventilation for ALS: A pilot placebo-controlled study. Neurology 87: 1878-1883 (2016)
55. Jesus P, Fayemendy P, Nicol M, Lautrette G, Sourisseau H, Preux P M, Desport J C, Marin B, Couratier P: Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 25: 97-104 (2018)
56. Karam C, Scelsa S N, Macgowan D J: The clinical course of progressive bulbar palsy. Amyotroph Lateral Scler 11: 364-368 (2010)
57. Kettemann D, Funke A, Maier A, Rosseau S, Meyer R, Spittel S, Munch C, Meyer T: Clinical characteristics and course of dying in patients with amyotrophic lateral sclerosis withdrawing from long-term ventilation. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 18: 53-59 (2017)
58. Khamankar N, Coan G, Weaver B, Mitchell C S: Associative Increases in Amyotrophic Lateral Sclerosis Survival Duration With Non-invasive Ventilation Initiation and Usage Protocols. Front Neurol 9: 578 (2018)
59. Kim W K, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland L P, Mitsumoto H: Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. Neurology 73: 1686-1692 (2009)
60. Kleopa K A, Sherman M, Neal B, Romano G J, Heiman-Patterson T: Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. J Neurol Sci 164: 82-88 (1999)
61. Krivickas L S: Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. Phys Med Rehabil Clin N Am 14: 327-345 (2003)

62. Kübler A, Winter S, Ludolph A C, Hautzinger M, Birbaumer N: Severity of Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurorehabilitation and Neural Repair 19: 182-193 (2005)
63. Kwiatkowski T J, Jr., Bosco D A, Leclerc A L, Tamrazian E, Vanderburg C R, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis E J, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau G A, Hosler B A, Cortelli P, de Jong P J, Yoshinaga Y, Haines J L, Pericak-Vance M A, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna-Yasek D, Sapp P C, Horvitz H R, Landers J E, Brown R H, Jr.: Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Science 323: 1205-1208 (2009)
64. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh P N, Guillet P, Meininger V: Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet 347: 1425-1431 (1996)
65. Lechtzin N, Cudkowicz M E, de Carvalho M, Genge A, Hardiman O, Mitsumoto H, Mora J S, Shefner J, Van den Berg L H, Andrews J A: Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 19: 321-330 (2018)
66. Logroscino G, Traynor B J, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler R J, Millul A, Benn E, Beghi E: Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81: 385-390 (2010)
67. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, Shefner J: A revision of the El Escorial criteria - 2015. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 16: 291-292 (2015)
68. Ludolph A C, Schuster J, Dorst J, Dupuis L, Dreyhaupt J, Weishaupt J H, Kassubek J, Weiland U, Petri S, Meyer T, Grosskreutz J, Schrank B, Boentert M, Emmer A, Hermann A, Zeller D, Prudlo J, Winkler A S, Grehl T, Heneka M T, Wollebaek Johannesen S, Goricke B: Safety and efficacy of rasagiline as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 17: 681-688 (2018)
69. Ludolph AC G T, Dengler R, Hecht M, Weishaupt J: Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuron-erkrankungen). In: Kommission Leitlinien der

Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/001 (2012)

70. Lule D, Hacker S, Ludolph A, Birbaumer N, Kubler A: Depression and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Dtsch Arztebl Int 105: 397-403 (2008)
71. Lule D, Ehlich B, Lang D, Sorg S, Heimrath J, Kubler A, Birbaumer N, Ludolph A C: Quality of life in fatal disease: the flawed judgement of the social environment. J Neurol 260: 2836-2843 (2013)
72. Lyall R A, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey M I, Leigh P N, Moxham J: A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. Neurology 57: 153-156 (2001)
73. Lyall R A, Donaldson N, Polkey M I, Leigh P N, Moxham J: Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Brain 124: 2000-2013 (2001)
74. Markovic N, Povitz M, Smith J, Leasa D, Shoesmith C, Gofton T E: Patterns of Non-Invasive Ventilation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Can J Neurol Sci 45: 445-450 (2018)
75. McElhiney M C, Rabkin J G, Gordon P H, Goetz R, Mitsumoto H: Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80: 1146-1149 (2009)
76. Mustfa N, Walsh E, Bryant V, Lyall R A, Addington-Hall J, Goldstein L H, Donaldson N, Polkey M I, Moxham J, Leigh P N: The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. Neurology 66: 1211-1217 (2006)
77. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio G D: The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 248: 612-616 (2001)
78. Neumann M, Sampathu D M, Kwong L K, Truax A C, Micsenyi M C, Chou T T, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark C M, McCluskey L F, Miller B L, Masliah E, Mackenzie I R, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar H A, Trojanowski J Q, Lee V M: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314: 130-133 (2006)

79. Orsini M, Oliveira A B, Nascimento O J M, Reis C H M, Leite M A A, de Souza J A, Pupe C, de Souza O G, Bastos V H, de Freitas M R G, Teixeira S, Bruno C, Davidovich E, Smidt B: Amyotrophic Lateral Sclerosis: New Perpectives and Update. Neurol Int 7 (2015)
80. Perry T L, Hansen S, Jones K: Brain glutamate deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 37: 1845-1848 (1987)
81. Peysson S, Vandenberghe N, Philit F, Vial C, Petitjean T, Bouhour F, Bayle J Y, Broussolle E: Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. Eur Neurol 59: 164-171 (2008)
82. Prell T, Ringer T M, Wullenkord K, Garrison P, Gunkel A, Stubendorff B, Witte O W, Grosskreutz J: Assessment of pulmonary function in amyotrophic lateral sclerosis: when can polygraphy help evaluate the need for non-invasive ventilation? J Neurol Neurosurg Psychiatry 87: 1022-1026 (2016)
83. Quaranta V N, Carratu P, Damiani M F, Dragonieri S, Capozzolo A, Cassano A, Resta O: The Prognostic Role of Obstructive Sleep Apnea at the Onset of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis 17: 14-21 (2017)
84. Ravits J: Focality, stochasticity and neuroanatomic propagation in ALS pathogenesis. Exp Neurol 262 Pt B: 121-126 (2014)
85. Renton A E, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs J R, Schymick J C, Laaksovirta H, van Swieten J C, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes A M, Kaganovich A, Scholz S W, Duckworth J, Ding J, Harmer D W, Hernandez D G, Johnson J O, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro R J, Orrell R W, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen I E, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister J B, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls M A, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita V M, Kaivorinne A L, Holtta-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wuu J, Chio A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein J D, Sendtner M, Drepper C, Eichler E E, Alkan C, Abdullaev Z, Pack S D, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams N M, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris H R, Tienari P J, Traynor B J: A hexanucleotide

repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron 72: 257-268 (2011)

86. Renton A E, Chio A, Traynor B J: State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. Nat Neurosci 17: 17-23 (2014)
87. Riquelme M H, Wood V D, Martinez F S, Carmona M F, Pena V A, Wegner A A: [Face protective patches do not reduce facial pressure ulcers in a simulated model of non-invasive ventilation]. Rev Chil Pediatr 88: 354-359 (2017)
88. Rodriguez de Rivera F J, Oreja Guevara C, Sanz Gallego I, San Jose Valiente B, Santiago Recuerda A, Gomez Mendieta M A, Arpa J, Diez Tejedor E: Outcome of patients with amyotrophic lateral sclerosis attending in a multidisciplinary care unit. Neurologia 26: 455-460 (2011)
89. Rooney J, Byrne S, Heverin M, Tobin K, Dick A, Donaghy C, Hardiman O: A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86: 496-501 (2015)
90. Rosen D R, Siddique T, Patterson D, Figlewicz D A, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan J P, Deng H X, et al.: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 362: 59-62 (1993)
91. Rosenbohm A, Peter R S, Erhardt S, Lule D, Rothenbacher D, Ludolph A C, Nagel G: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. J Neurol 264: 749-757 (2017)
92. Rousseau M C, Pietra S, Blaya J, Catala A: Quality of life of ALS and LIS patients with and without invasive mechanical ventilation. J Neurol 258: 1801-1804 (2011)
93. Rowland L P, Shneider N A: Amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 344: 1688-1700 (2001)
94. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J: Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. Chest 125: 1400-1405 (2004)
95. Sancho J, Servera E, Morelot-Panzini C, Salachas F, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J: Non-invasive ventilation effectiveness and the effect

of ventilatory mode on survival in ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 15: 55-61 (2014)

96. Sancho J, Martinez D, Bures E, Diaz J L, Ponz A, Servera E: Bulbar impairment score and survival of stable amyotrophic lateral sclerosis patients after noninvasive ventilation initiation. ERJ Open Res 4 (2018)
97. Shirlaw T, Duce B, Milosavljevic J, Hanssen K, Hukins C: A randomised crossover trial comparing nasal masks with oronasal masks: No differences in therapeutic pressures or residual apnea-hypopnea indices. J Sleep Res: e12760 (2018)
98. Smith R G, Siklos L, Alexianu M E, Engelhardt J I, Mosier D R, Colom L, Habib Mohamed A, Appel S H: Autoimmunity and ALS. Neurology 47: S40-45; discussion S45-46 (1996)
99. Soo Hoo G W, Santiago S, Williams A J: Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. Crit Care Med 22: 1253-1261 (1994)
100. Statland J M, Barohn R J, Dimachkie M M, Floeter M K, Mitsumoto H: Primary Lateral Sclerosis. Neurol Clin 33: 749-760 (2015)
101. Tartaglia M C, Rowe A, Findlater K, Orange J B, Grace G, Strong M J: Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. Arch Neurol 64: 232-236 (2007)
102. Terzano C, Romani S: Early use of non invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: what benefits? Eur Rev Med Pharmacol Sci 19: 4304-4313 (2015)
103. Tilanus T B M, Groothuis J T, TenBroek-Pastoor J M C, Feuth T B, Heijdra Y F, Slenders J P L, Doorduin J, Van Engelen B G, Kampelmacher M J, Raaphorst J: The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. Respir Res 18: 144 (2017)
104. Vandenberghe N, Vallet A E, Petitjean T, Le Cam P, Peysson S, Guerin C, Dailler F, Jay S, Cadiergue V, Bouhour F, Court-Fortune I, Camdessanche J P, Antoine J C, Philit F, Beuret P, Bin-Dorel S, Vial C, Broussolle E: Absence of airway secretion accumulation predicts tolerance of noninvasive

ventilation in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. Respir Care 58: 1424-1432 (2013)

105. Vitacca M, Montini A, Lunetta C, Banfi P, Bertella E, De Mattia E, Lizio A, Volpato E, Lax A, Morini R, Paneroni M: Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 25: 556-e533 (2018)
106. Volanti P, Cibella F, Sarva M, De Cicco D, Spanevello A, Mora G, La Bella V: Predictors of non-invasive ventilation tolerance in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 303: 114-118 (2011)
107. Vrijsen B, Buyse B, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Decramer M, Testelmans D: Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. J Clin Sleep Med 11: 559-566 (2015)
108. Wei Q, Zheng Z, Guo X, Ou R, Chen X, Huang R, Yang J, Shang H: Association between depression and survival in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. Neurol Sci 37: 557-563 (2016)
109. Wijesekera L C, Leigh P N: Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis 4: 3 (2009)
110. Wijesekera L C, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson M H, Ganesalingam J, Willey E, Ampong M A, Ellis C M, Shaw C E, Al-Chalabi A, Leigh P N: Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology 72: 1087-1094 (2009)
111. Winck J C, Goncalves M R, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach J R: Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. Chest 126: 774-780 (2004)

Anhang

Patientenfragebögen

Nutzen und Verträglichkeit der nicht-invasiven Heimbeatmungstherapie bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) im Kurz- und Langzeitverlauf

Patienten ID: _____ ☐ **männlich** ☐ **weiblich**

Körpergröße: **Gewicht:**

Erhebungsdatum:

Diagnose: ALS

Heimbeatmung seit:
Gerätetyp:
Maskentyp:
Tracheostoma seit:
Kanüle:
Durchschnittliche Beatmungszeit:
Tagsüber: ___ Stunden
Nachts: ___ Stunden

Einstellungen (vorbestehend/neu)

Parameter	Vorbestehend	Neu (falls verändert)
Modus		
IPAP		
EPAP		
Rampe		
Trigger inspiratorisch		
Trigger exspiratorisch		
Triggersperrzeit		
Inspiration/Exspiration		
Atemfrequenz		
Backup-Atemfrequenz		
Liam		
Ziel-Volumen Vt		
Maximaldruck		

Hustenassistent (falls vorhanden) seit:
Durchschnittliche Benutzung: ___ x / Tag
Einstellungen (vorbestehend / neu):

Parameter	Vorbestehend	Neu (falls verändert)
P inspiratorisch (mbar)		
P exspiratorisch (mbar)		
FLOW		
Modus		
T inspiratorisch (Sekunden)		
T exspiratorisch (Sekunden)		
Pause (Sekunden)		

Lungenfunktion:
FVC ___ %
FEV1 ___ %
FEV1/FVC ___ %

Blutgasanalyse:

Parameter	Vor Einleitung NIV	Nach mind. 3 Tagen NIV
pH		
pO2 (mmHg)		
pCO2 (mmHg)		
HCO3- (mmHg)		
BE		

Grund der Vorstellung / Bemerkungen:

Hypoventilationssymptome

	0 = nie	1 = selten	2 = gele-gentlich	3 = oft	4 = sehr oft
Sind Sie tagsüber müde?					
Schlafen Sie tagsüber spontan ein?					
Schlafen Sie abends spät ein?					
Nehmen Sie Schlafmittel ein, um schlafen zu können?					
Wachen Sie mitten in der Nacht auf?					
Wachen Sie früher als gewöhnlich auf?					
Wachen Sie nachts auf mit Atemnot?					
Fühlen Sie sich morgens schlapp und gerädert?					
Müssen Sie nachts stark schwitzen?					
Haben Sie morgens Kopfschmerzen?					
Leiden Sie unter Atemnot in Ruhe?					
Leiden Sie unter Konzentrationsstörungen?					
Leiden Sie beim Sprechen unter Kurzatmigkeit?					
Fühlen Sie sich depressiv?					
Leiden Sie beim Gehen unter Atemnot?					
Leiden Sie unter Appetitlosigkeit?					
Leiden Sie beim Essen, Baden oder Ankleiden unter Atemnot?					
Müssen Sie wegen Atemnot mit erhöhtem Oberkörper schlafen?					
Hatten Sie in den letzten 3 Monaten Probleme mit zähem Schleimsekret der Luftwege?					
Hatten Sie in den letzten 3 Monaten Infekte der oberen Luftwege?					
Hatten Sie in den letzten 3 Monaten eine Lungenentzündung?					

Toleranz Beatmung NIV

	0 = Trifft überhaupt nicht zu	1 = Trifft kaum zu	2 = Trifft hin und wieder zu	3 = Trifft über-wiegend zu	4 = Trifft voll zu
Empfinden Sie die Beatmung als unangenehm?					
Haben Sie das Gefühl, zu viel Luft zu bekommen?					
Haben Sie das Gefühl, zu wenig Luft zu bekommen?					
Empfinden Sie den Beatmungsrhythmus des Gerätes als unangenehm?					
Leiden Sie unter der Beatmungsmaske unter Angst oder Beklemmungsgefühlen?					
Haben Sie Angst, dass Sie unter der Maske ersticken könnten?					
Haben Sie Probleme mit der Beatmung, weil Speichel in die Maske läuft?					
Haben Sie Probleme mit der Beatmung, weil Sie das zähe Schleimsekret nicht abhusten können?					
Empfinden Sie die Geräusche des Beatmungsgerätes als störend?					
Leiden Sie unter Druckstellen aufgrund der Beatmungsmaske?					

Toleranz Hustenassistent (falls vorhanden)

	0 = Trifft überhaupt nicht zu	1 = Trifft kaum zu	2 = Trifft hin und wieder zu	3 = Trifft über-wiegend zu	4 = Trifft voll zu
Empfinden Sie die Anwendung als unangenehm?					
Haben Sie das Gefühl, zu viel Luft zu bekommen?					
Haben Sie das Gefühl, zu wenig Luft zu bekommen?					
Empfinden Sie den Rhythmus des Gerätes als unangenehm?					
Haben Sie mit der Anwendung Probleme?					
Erleichtert die Anwendung das Abhusten von zähem Sekret / aspirierten Fremdkörpern					
	0 = nie	1= ein bis zweimal pro Tag	2= drei bis viermal pro Tag	3 = fünfmal oder öfter pro Tag	4 = nur bei Abhust-proble-men
Wie oft wenden Sie den Hustenassistenten an?					

1.) Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

1.) Wann gingen Sie während der letzten Zeit gewöhnlich zu Bett? Uhrzeit: _____
2.) Wie lang dauerte es gewöhnlich bis Sie einschliefen? Minuten: _____
3.) Wann standen Sie gewöhnlich morgens auf? Uhrzeit: _____
4.) Wie viele Stunden Schlaf fanden Sie durchschnittlich pro Nacht? Stunden: _____

5.) In der vergangenen Nacht haben Sie schlecht geschlafen, …	0 = nie	1 = weniger als einmal pro Woche	2= ein bis zweimal pro Woche	3 = dreimal oder öfter pro Woche
a) … weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten				
b) … weil Sie mitten in der Nacht bzw. früh am Morgen erwachten				
c) ... weil Sie aufstehen mussten, um da Bad/WC aufzusuchen				
d) … weil Sie nicht richtig Luft bekamen				
e) … weil Sie husteten oder stark schnarchten				
f) … weil Ihnen kalt war				
g) … weil Ihnen zu warm war				
h) … weil Sie schlecht geträumt hatten				
i) … weil Sie Schmerzen hatten				
j) … weil andere Gründe Sie störten				
	0 = sehr gut	1 = ziemlich gut	2 = ziemlich schlecht	3 = sehr schlecht
6.) Wie würden Sie Ihre allgemeine Schlafqualität der letzten Zeit beschreiben?				
	0 = niemals	1 = weniger als einmal pro Woche	2 = ein bis zweimal pro Woche	3 = dreimal oder öfter pro Woche
7.) Wie oft haben Sie in der vergangenen Zeit Schlafmittel (verschrieben oder frei verkäuflich) zum Einschlafen benutzt?				
8.) Wie oft hatten Sie in der vergangenen Zeit ernste Schwierigkeiten, nicht einzuschlafen, z.B. während dem Essen oder anderen sozialen Aktivitäten?				
9.) Wie oft hatten Sie in der vergangenen Zeit Schwierigkeiten sich für bestimmte Dinge zu motivieren?				
	0 = ja	1 = ja, aber ein Partner/ Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer	2 = nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett	3 = nein, der Partner schläft im selben Bett
10.) Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?				
11.) Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.	0 = Während der letzten vier Wochen gar nicht	1 = Weniger als einmal pro Woche	2 = Einmal oder zweimal pro Woche	3 = Dreimal oder häufiger pro Woche
a) Lautes Schnarchen				
b) Lange Atempausen während des Schlafs				
c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes				
d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes				
e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes: _____				

2.) Tagesmüdigkeit (Stanford Sleepiness Scale, SSS)
Bitte geben Sie an, welche der folgenden Aussagen Ihre Befindlichkeit am Tage während der letzten Zeit am besten beschreibt – bezogen auf die geistige Wachheit und Frische, **nicht** die körperlichen Defizite (nur **eine** Aussage ankreuzen):
□ 1.) Ich fühle mich aktiv und vital, aufnahmefähig und hellwach
□ 2.) Ich funktioniere auf höherem Niveau, aber nicht am Maximum, ich kann mich konzentrieren.
□ 3.) Ich fühle mich entspannt, wach und reaktionsfähig, bin aber nicht voll aufnahmefähig
□ 4.) Ich fühle mich ein bisschen „benebelt", herabgesetzt, nicht auf der Spitze
□ 5.) Ich fühle mich „benebelt" und verlangsamt, verliere das Interesse, wach zu bleiben
□ 6.) Ich fühle mich schläfrig, kämpfe mit dem Schlaf, möchte mich hinlegen, bin benebelt
□ 7.) Ich bin fast im Bereich der Träume, schlafe schnell ein, verliere den Kampf ums Wachbleiben

3.) Stimmung (Beck-Depressions-Inventar, BDI)
Bitte geben Sie für jede Gruppe an, welche Aussage am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben.

A
□ 0 - Ich bin nicht traurig
□ 1 - Ich bin traurig
□ 2 - Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los
□ 3 - Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage

B
□ 0 - Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
□ 1 - Ich sehe mutlos in die Zukunft
□ 2 - Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann
□ 3 - Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann

C
□ 0 - Ich fühle mich nicht als Versager
□ 1 - Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt
□ 2 - Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge
□ 3 - Ich habe das Gefühl als Mensch ein völliger Versager zu sein

D
□ 0 - Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
□ 1 - Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
□ 2 - Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen
□ 3 - Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt

E
□ 0 - Ich habe keine Schuldgefühle
□ 1 - Ich häufig Schuldgefühle
□ 2 - Ich habe fast immer Schuldgefühle
□ 3 - Ich habe immer Schuldgefühle

F
□ 0 – Ich habe nicht das Gefühl gestraft zu sein
□ 1 – Ich habe das Gefühl vielleicht bestraft zu werden
□ 2 – Ich erwarte bestraft zu werden
□ 3 – Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

G
□ 0 – Ich bin nicht von mir enttäuscht
□ 1 – Ich bin von mir enttäuscht
□ 2 – Ich finde mich fürchterlich
□ 3 – Ich hasse mich

H
□ 0 – Ich habe nicht das Gefühl schlechter zu sein als andere
□ 1 – Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen
□ 2 – Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel
□ 3 – Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefläuft

I
□ 0 – Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
□ 1 – Ich denke manchmal an Selbstmord, aber würde es nicht tun
□ 2 – Ich möchte mich am liebsten umbringen
□ 3 – Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte

J
□ 0 – Ich weine nicht öfter als früher
□ 1 – Ich weine jetzt mehr als früher
□ 2 – Ich weine jetzt die ganze Zeit
□ 3 – Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte

K
□ 0 – Ich bin nicht reizbarer als sonst
□ 1 – Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher
□ 2 – Ich fühle mich dauernd gereizt
□ 3 – Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr

L
□ 0 – Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren
□ 1 – Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher
□ 2 – Ich habe mein Interesse an Menschen zum größten Teil verloren
□ 3 – Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren

M
□ 0 – Ich bin so entschlussfreudig wie immer
□ 1 – Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter auf als früher
□ 2 – Es fällt mir schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen
□ 3 – Ich kann überhaupt keine Entscheidung mehr treffen

N
□ 0 – Ich habe nicht das Gefühl schlechter auszusehen als früher
□ 1 – Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe
□ 2 – Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen auftreten, die mich hässlich machen
□ 3 – Ich finde mich hässlich

O
□ 0 – Ich kann so gut arbeiten wie früher
□ 1 – Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme
□ 2 – Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen
□ 3 – Ich bin unfähig zu arbeiten
□ X – Ich würde gern arbeiten, kann dies aber aufgrund der körperlichen Einschränkungen nicht mehr tun

P
□ 0 – Ich schlafe so gut wie sonst
□ 1 – Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher
□ 2 – Ich wache 1-2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer wieder einzuschlafen
□ 3 – Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen

Q
□ 0 – Ich ermüde nicht stärker als sonst
□ 1 – Ich ermüde schneller als früher
□ 2 – Fast alles ermüdet mich
□ 3 – Ich bin zu müde, um etwas zu tun
□ X – Ich ermüde schneller als sonst, aber ausschließlich wegen meiner Erkrankung und nicht wegen meiner psychischen Verfassung

R
□ 0 – Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst
□ 1 – Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher
□ 2 – Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen
□ 3 – Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr

S
□ 0 – Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen
□ 1 – Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen
□ 2 – Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen
□ 3 – Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen

T
□ 0 – Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst
□ 1 – Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Bauchweh oder Verstopfung
□ 2 – Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt etwas Anderes zu denken
□ 3 – Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts andere mehr denken kann

U
□ 0 – Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt
□ 1 – Ich interessiere mich weniger für Sex als früher
□ 2 – Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex
□ 3 – Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren
□ X – Ich hätte Interesse an Sex, meine Krankheit lässt es jedoch nicht mehr zu

4.) Klinischer Verlauf
(Amyotrophic Lateral Sclerosis - Functional Rating Scale - Revised, ALS-FRS-R)

Bitte geben Sie an, welche der folgenden Aussagen für jede Gruppe am besten auf Sie zutrifft.
a. Sprache
□ 4 – Meine Sprache hat sich durch die Erkrankung nicht verändert
□ 3 – Mir selbst oder meinen Angehörigen sind Veränderungen der Sprache aufgefallen
□ 2 – Ich muss manchmal etwas wiederholen, damit ich verstanden werde
□ 1 – Ich muss teilweise Zeichensprache einsetzen, damit ich verstanden werde
□ 0 – Ich bin vollständig auf Zeichensprache oder einen Kommunikator angewiesen

b. Speichelfluss
□ 4 – Ich habe keine Probleme mit vermehrtem Speichelfluss
□ 3 – Ich habe etwas mehr Speichel im Mund, nachts kommt es manchmal zu Speichelfluss
□ 2 – Ich habe mehr Speichel im Mund, manchmal kommt es zu etwas Speichelfluss
□ 1 – Ich habe deutlich mehr Speichel im Mund, es kommt gehäuft zu Speichelfluss
□ 0 – Ich brauche fast ständig ein Taschentuch, weil mir Speichel aus dem Mund läuft

c. Schlucken
□ 4 – Ich habe keine Probleme beim Schlucken
□ 3 – Es kommt gelegentlich vor, dass ich mich beim Essen verschlucke
□ 2 – Ich kann nicht mehr alle Speisen essen, weil ich mich bei bestimmten Nahrungsmitteln Verschlucke
□ 1 – Ich kann zwar noch bestimmte Speisen essen, brauche aber zusätzliche Nahrungszufuhr über eine Magensonde
□ 0 – Ich werde ausschließlich über eine Magensonde ernährt

d. Handschrift
□ 4 – Meine Handschrift hat sich nicht verändert
□ 3 – Meine Handschrift ist etwas langsamer geworden
□ 2 – Ich kann mit Mühe schreiben, aber nicht alle Wörter sind gut lesbar
□ 1 – Ich kann einen Stift halten, aber nicht schreiben
□ 0 – Ich kann keinen Stift halten

e. Essen Schneiden und Besteck gebrauchen
□ 4 – Ich habe keine Probleme Essen zu schneiden und Besteck zu gebrauchen (bei Magensonde: Ich kann allein problemlos alle Tätigkeiten selbst verrichten, die mit der Nahrungsverabreichung zu tun haben)
□ 3 – Die Nahrungsaufnahme dauert länger als früher, ich brauche aber keine Hilfe (bei Magensonde: Ich kann die Nahrungsverabreichung selbstständig mit vermehrtem Zeitaufwand bewältigen)
□ 2 – Ich brauche Hilfe bei der Nahrungsaufnahme, kann aber noch selbst schneiden (bei Magensonde: Ich brauche Hilfe bei Verschlüssen und Deckeln, alles andere mache ich selbst)
□ 1 – Die Nahrung muss mundgerecht vorgeschnitten werden, dann kann ich langsam allein essen (bei Magensonde: Ich kann meine Pflegeperson noch minimal unterstützen)
□ 0 – Ich muss gefüttert werden (bei Magensonde: Ich kann die Pflegeperson nicht unterstützen)

f. Ankleiden und Körperpflege
□ 4 – Ich kann mich problemlos selbst anziehen und waschen
□ 3 – Ich mache alles selbst, es kostet aber mehr Mühe
□ 2 – Ich brauche teilweise Hilfe beim Anziehen und Waschen
□ 1 – Ich kann die Pflegeperson minimal unterstützen
□ 0 – Ich bin vollständig auf eine Pflegeperson angewiesen

g. Umdrehen im Bett und Bettzeug richten
□ 4 – Ich kann mit problemlos im Bett umdrehen und das Bettzeug richten
□ 3 – Ich mache alles selbst, es kostet aber mehr Mühe
□ 2 – Ich brauche teilweise Hilfe beim Umdrehen im Bett oder beim Richten des Bettzeugs
□ 1 – Ich brauche häufig Hilfe beim Umdrehen im Bett oder beim Richten des Bettzeugs
□ 0 – Ich bin vollständig auf eine Pflegeperson angewiesen

h. Gehen
□ 4 – Ich bemerke keinerlei Probleme beim Gehen
□ 3 – Ich bemerke Schwierigkeiten beim Gehen
□ 2 – Ich kann nur mit Hilfsmitteln oder einer Hilfsperson gehen
□ 1 – Ich kann nicht gehen, die Beine aber minimal bewegen
□ 0 – Ich kann die Beine überhaupt nicht bewegen

i. Treppen steigen
□ 4 – Ich bemerke keine Probleme beim Treppen steigen
□ 3 – Ich kann Treppen steigen, aber langsamer als früher
□ 2 – Ich bin beim Treppen steigen unsicher und ermüde schnell
□ 1 – Ich brauche beim Treppen steigen Unterstützung
□ 0 – Ich kann keine Treppen steigen

j. Dyspnoe
□ 4 – Ich bemerke keinerlei Anzeichen von Atemnot
□ 3 – Ich komme beim Gehen leichter außer Atem
□ 2 – Ich komme beim Essen, Baden oder Ankleiden leichter außer Atem
□ 1 – Ich habe in Ruhe Atemprobleme
□ 0 – Ich habe massive Atemnot (oder: Ich benutze praktisch ständig ein Beatmungsgerät)

k. Orthopnoe
□ 4 – Ich habe keine Atemprobleme, wenn ich flach liege
□ 3 – Ich habe teilweise Atemprobleme, wenn ich flach liege, benutze aber nicht mehr als 2 Kissen
□ 2 – Ich brauche wegen Atemproblemen mehr als 2 Kissen, um schlafen zu können
□ 1 – Ich kann wegen Atemproblemen nur im Sitzen schlafen
□ 0 – Ich kann wegen Atemproblemen praktisch gar nicht schlafen

l. Respiratorische Insuffizienz
□ 4 – Ich benutze kein Beatmungsgerät
□ 3 – Ich benutze manchmal tagsüber ein Beatmungsgerät
□ 2 – Ich benutze die gesamte Nacht über ein Beatmungsgerät
□ 1 – Ich benutze nachts und tagsüber ein Beatmungsgerät
□ 0 – Ich werde über einen Luftröhrenschnitt beatmet

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Patienteninformation

Titel der Studie:

Nutzen und Verträglichkeit der nicht-invasiven Heimbeatmungstherapie bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Kurz- und Langzeitverlauf

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Verlauf der Erkrankung der Amyotrophen Lateralsklerose kann die Versorgung mit einem Heimbeatmungsgerät (nicht-invasive Ventilation = NIV) erforderlich werden.

Auf Grund der zunehmenden Schwäche der Atemmuskulatur ist der Körper nicht mehr in der Lage den Blutkreislauf mit genügend Sauerstoff zu versorgen. Der Gehalt an Kohlenstoffdioxid (CO_2) im Körper steigt an und führt zu sogenannten indirekten Hypoventilationssymptomen, wie unter anderem Tagesmüdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen, Kopfschmerzen oder Konzentrationsstörungen.

Unser Ziel ist es, die Heimbeatmungstherapie bei ALS-Patienten weiter zu optimieren. Dazu wollen wir mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens feststellen, wie sich durch die NIV-Therapie die oben genannten Hypoventilationssymptome, und damit auch Ihre Lebensqualität verbessern.

Weiterhin möchten wir im Rahmen Ihrer ambulanten Nachsorgetermine eine Lungenfunktionsprüfung und eine arterielle Blutgasanalyse durchführen. Diese beiden Untersuchungen finden routinemäßig bei allen ambulanten Nachsorgeterminen statt und gehören zur Standarddiagnostik bei Heimbeatmungstherapie. Somit entsteht für Sie auch keine weitere Zusatzbelastung.

Wir möchten Sie bitten den oben genannten Fragebogen auszufüllen, um zu erfahren, wie zufrieden Sie mit der Heimbeatmungstherapie sind und welche Aspekte und insbesondere Einstellungsparameter wir im Rahmen der NIV-Therapie verbessern können. Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit zu der Beantwortung der Fragen. Fragen, die auf Sie nicht zutreffen lassen Sie bitte einfach aus.

Für Ihre Mitarbeit bedanken wir uns ganz herzlich.

Freiwilligkeit:

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

Erreichbarkeit des Prüfarztes:

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit folgenden Ansprechpartner ***Dr. J. Dorst*** unter der Telefonnummer ***0731-177-5285*** erreichen.

In Notfällen gilt folgende Nummer: ***0731-177-5240***

Versicherung:

Während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt genießen Sie Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen.

Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf dieses Forschungsprojekt zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem Prüfarzt.

Schweigepflicht/Datenschutz:

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projekts betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Akte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

…… ……

Datum Name der aufklärenden Person

Einwilligungserklärung

Titel der Studie:

Nutzen und Verträglichkeit der nicht-invasiven Heimbeatmungstherapie bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Kurz- und Langzeitverlauf

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes
sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Herr/Frau ..... ausreichend erklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....

(Name des Patienten)

....

(Ort, Datum) (Unterschrift des Patienten)

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....

(Name des Patienten)

....

(Ort, Datum) (Unterschrift des Patienten)

Abbildungsverzeichnis

Nummer	Titel der Abbildung	Seite
1	**Patientenkollektiv**	27
2	**Überleben ab Diagnosestellung für das gesamte Patientenkollektiv**	30
3	**Überleben ab NIV-Initiierung für das gesamte Patientenkollektiv**	31
4	**Überleben ab Diagnosestellung nach Alter**	32
5	**Überleben ab NIV-Initiierung nach Alter**	33
6	**Überleben ab Diagnosestellung nach Verlaufsform**	34
7	**Überleben ab NIV-Initiierung nach Verlaufsform**	35
8	**Überleben ab Diagnosestellung nach FVC**	36
9	**Überleben ab NIV-Initiierung nach FVC**	37
10	**Punktwerte des CHS, PSQI, SSS, BDI und ALS-FRS-R zum Zeitpunkt V0**	39
11	**Beatmungszeiten pro Tag zum Zeitpunkt V1**	40
12	**CHS zu den Untersuchungszeitpunkten V0 und V1**	41
13	**PSQI zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2**	42
14	**SSS zu den Untersuchungszeitpunkten V0 und V1**	43
15	**Beatmungsdauer nachts zu den Untersuchungszeitpunkten V1, V2 und V3**	44
16	**Gesamtbeatmungsdauer zu den Untersuchungszeitpunkten V1, V2 und V3**	45
17	**IPAP zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2**	46
18	**Zeitpunkt des erstmaligen Einsatzes eines Hustenassistenten**	48
19	**Sauerstoffpartialdruck zu den Zeitpunkten V0 und V1**	49
20	**Verlaufsformen in Bezug zum BDI zu den Untersuchungszeitpunkten V0 und V1**	51
21	**Subgruppen des pCO_2 in Bezug zum CHS zum Zeitpunkt V1**	52
22	**Subgruppen des pCO_2 in Bezug zum SSS zum Zeitpunkt V0**	53

Tabellenverzeichnis

Nummer	Titel der Tabelle	Seite
1	**Symptome der Hypoventilation und Zeichen der respiratorischen Dysfunktion**	10
2	**Deskriptive Statistik für das gesamte Patientenkollektiv: Epidemiologische und klinische Daten**	28
3	**Deskriptive Statistik für das gesamte Patientenkollektiv: Respiratorische Diagnostik und NIV-Daten**	29
4	**Verlauf der NIV-Toleranz für alle Patienten**	47

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Neurologie in Ulm, für die Bereitstellung dieses Themas bedanken, wodurch mir ein detaillierter Einblick in die ALS-Erkrankung ermöglicht wurde.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Johannes Dorst, Oberarzt in der Universitätsklinik für Neurologie in Ulm, für die herausragende Betreuung über den gesamten Zeitraum dieser Arbeit. Der ständige Austausch, die Hilfestellungen, kurzfristige Treffen, um Probleme und Fragen zum wissenschaftlichen Arbeiten zu besprechen sind keine Selbstverständlichkeit und haben mir bei der Bearbeitung dieser Dissertation enorm geholfen. Ich habe dadurch sehr viel gelernt und werde die gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen nicht vergessen.

Ich möchte mich weiterhin beim gesamten Team der Neurologie, insbesondere bei den Beatmungstherapeuten am RKU für die freundliche Zusammenarbeit im Verlauf der Datenerhebung bedanken.

Mein größter Dank gilt vor allem meinen Eltern, meinem Bruder Martin, Raschi und meinen Großeltern. Eure liebevolle Unterstützung im gesamten Verlauf meines Studiums und auch schon lange davor, bedeutet mir unfassbar viel und hat es mir zu jeder Zeit ermöglicht, meine Ziele und Träume zu verfolgen.
Einen großen Dank auch an Luise für das motivierte Korrekturlesen meiner Arbeit.

Abschließend möchte ich noch meinen Freunden danken, ohne die das gesamte Studium und auch die Arbeit an dieser Studie nicht machbar gewesen wäre. Besonders hervorzuheben sind dabei Tim und Julius B. für die wohl beste WG, die die Ulmer Weststadt je hatte. Nochmal Danke an Tim sowie an Leon, Joe, Friedi und Anne für die gesamte Zeit, die wir vorzugsweise im Fuchsbau hatten, für all die sinnvollen und sinnlosen Gespräche, die lustigsten Abende überhaupt und die ganzen besonderen Momente im gesamten Studium. Auch möchte ich Leon und Julius S. danken, für die unglaublich schöne Zeit auf Sri Lanka, in Bozen und im Oberallgäu. Ein abschließendes Dankeschön noch an David, Natalie, Flo, Alex, Marco, Kalle und an viele weitere für die großartige Unterstützung und die bereichernden Unterhaltungen und Augenblicke in den letzten Jahren.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Georg Behrendt
Geburtsdatum/-ort:	1991 in Gardelegen (Sachsen-Anhalt)

Schulische Ausbildung/Zivildienst:

2003 bis 06/2009	Gymnasium Beetzendorf (Sachsen-Anhalt); Abitur
08/2009 bis 05/2010	Zivildienst im „Altmarkklinikum Gardelegen“
06/2010 bis 09/2010	Arbeit im Patiententransport im „Altmarkklinikum Gardelegen“

Universitäre Ausbildung:

10/2010 bis 10/2011	Studium der Biologie an der „Leibniz Universität Hannover“
10/2011 bis 05/2018	Studium der Humanmedizin an der „Universität Ulm“
05/2018	Abschluss des Studiums mit Ablegung der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

1. Tertial (05/2017 bis 09/2017) des PJs:
Innere Medizin an der Universitätsklinik Leipzig, davon 8 Wochen auf der Rheumatologie und 8 Wochen am UCCL (Universitäres Krebszentrum)

2. Tertial (09/2017 bis 12/2017) des PJs:
Chirurgie, davon 8 Wochen auf Sri Lanka am Karapitiya Teaching Hospital der University of Ruhuna in Galle und 8 Wochen in Bozen/Südtirol in Italien am Ospedale di Bolzano, Lehrkrankenhaus der Universität Verona

3. Tertial (12/2017 bis 04/2018) des PJs:
Anästhesiologie und Intensivmedizin im Klinikverbund Kempten-Oberallgäu in der Klinik Immenstadt und in der Klinik Oberstdorf

Publikationen:

11/2018	Dorst J, Behrendt G, Ludolph AC: **Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis**. Acta Neurol Scand 139: 128-134 (2019)

Arbeit:

seit 01/2019	Assistenzarzt für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie am Ev. Diakonissenkrankenhaus in Leipzig