



Fakultät für Medizin
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Leitung: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer

Zähe Verschleimung bei Patienten mit ALS

Eva M. Mie

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer

2. Univ.-Prof. Dr. M. Ploner

Die Dissertation wurde am 10.12.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.09.2015
angenommen.

„Die Krankheit kannte drei Arten des Ausbruchs. (...) Der dritte und wohl schlimmste Angriff erfolgte auf den Kehlkopf und die Zunge. Das Schlucken wurde unzuverlässig, angstbesetzt, ein Erstickungs-drama, und die Sprache verwandelte sich in einen verstopften Fluss drängender Silben. (...) Das Gehirn überwachte permanent alle Stilllegungen der Randbezirke, addierte geschäftig die Schäden und Ausfälle.“ (Munro, 2006)

(Alice Munro „Himmel und Hölle“)

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
A.d.A.	Anmerkung der Autorin
Abb.	Abbildung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALS-FRS-R	ALS-functional rating scale-respiration
b	„bulbar“
b.B.	bei Bedarf
BE	Base exzess
BMI	Body mass index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMG	Elektromyographie
etc.	et cetera
ev.	eventuell
FEV1	Forciertes Expiratorisches Volumen in der 1. Sek.
FVC	Forcierte Vitalkapazität
fl	Femtoliter
ggf.	Gegebenenfalls
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HNO	Hals Nasen Ohren
I	Interviewer
infl.	Influenzae
J.	Jahre
K	Kontrolle
k.A.	keine Angabe
Kg	Kilogramm
KI	Kontraindikation
l	„limb“
L, l	Liter
LMU	Ludwig Maximilian Universität
m	männlich
MAD	Mittlerer arterieller Druck
Max.	Maximum
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
Min	Minute
Min.	Minimum
mmol	Millimol
MN	Motoneuron

MND	Motoneuron disease
NIV	non invasive ventilation
Nr.	Nummer
n.u.	nicht untersucht
NW	Nebenwirkungen
P	Patient
P0,1	Mundverschlussdruck nach 100 ms
Pi.max	Mundverschlussdruck bei maximaler Inspiration
PCF	Peak cough flow
PEF	Peak expiratory flow
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
Pg	Pikogramm
QOL	Quality of life
R	Resistance
s.	siehe
s.u.	siehe unten
SD	Standardabweichung
Sek	Sekunde
Tab.	Tabelle
TMS	Thick mucous secretion
TU	Technische Universität
U	unit(s)
u.v.m.	und vieles mehr
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
VAS	Visual analogue scale
VC	Vitalkapazität
w	weiblich
WHO	World health organization
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Amyotrophe Lateralsklerose	2
1.2	Bulbäre Symptomatik und die Folgen	6
1.3	Physiologie des Hustenstoßes und entsprechende Pathologien bei Patienten mit ALS.....	7
1.4	Zähe Verschleimung- bisherige Forschung und Therapieansätze	10
1.5	Sputumuntersuchung	13
1.6	Mixed Methods	14
1.7	Ziele	15
2	Material und Methoden.....	16
2.1	Zeit und Ort	16
2.2	Einschlusskriterien.....	17
2.3	Patienten und Kontrollen	17
2.4	Datengewinnung	17
2.5	Statistik	29
2.6	Ethik.....	30
2.7	Finanzierung	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Ergebnisse der Anamnese	31
3.2	Ergebnisse der körperlichen Untersuchung	40
3.3	Ergebnisse der Laborwerte.....	41
3.4	Ergebnisse der Lungen- und Hustenuntersuchungen	44
3.5	Ergebnisse der Sputumuntersuchung	50
3.6	Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen	53
3.7	Ergebnisse der Fragebögen und visuellen Analogskalen	53
3.8	Ergebnisse der problemorientierten Interviews	56
4	Diskussion	63
4.1	Die Methoden.....	63
4.2	Die Patientenrekrutierung.....	64
4.3	Assoziierte Faktoren	65
4.4	Die Einschränkung der Lebensqualität	71
4.5	Überlegungen für eine Folgestudie	74
5	Zusammenfassung:	75
6	Literaturverzeichnis	77

7	Abbildungsverzeichnis	85
8	Tabellenverzeichnis.....	86
9	Anhang	88
9.1	Zytoblockverfahren nach Gautinger Art mit Formalin, Eiweißglycerin und Alkohol.....	88
9.2	Leitfaden für die problemzentrierten Interviews.....	89
9.3	Übersetzte Fragebögen	91
9.4	Die Ergebnisse im Überblick	95
10	Lebenslauf	105
11	Danksagung	106

1 Einleitung

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS, auch MND(motor neuron disease)) ist eine Erkrankung der Motoneuronen, gekennzeichnet durch unaufhaltsam fortschreitende Schwäche einzelner Muskelgruppen. Die Lebenserwartung der meisten Patienten liegt zwischen zwei bis fünf Jahren (EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012). Für ein einziges Medikament (Riluzole (Zoccolella, et al., 2007)) konnte bisher eine lebensverlängernde Wirkung nachgewiesen werden, allerdings durchschnittlich nur um drei Monate. Daher spielt nach wie vor die Palliativmedizin in der Behandlung von Patienten mit ALS die größte Rolle, um die größtmögliche Lebensqualität durch Symptomlinderung zu erhalten. Eine Vielzahl von Symptomen ist gut behandelbar, es gibt z.B. Vorschläge zum Umgang mit Hypersalivation oder emotionaler Labilität (Gordon P. H., 2013). Auch das Management der Atmungsprobleme ist zentrales Thema zahlreicher Studien. Trotzdem gibt es wenig Literatur zum Umgang mit zäher Verschleimung bei Patienten mit ALS. In einem Artikel im European Journal of Neurology von 2012 empfiehlt auch die „EFNS Task Force on Management of ALS“, weitere Studien zur Optimierung des Symptommanagements bezüglich der Verschleimung durchzuführen (EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012). Zähe Verschleimung mit dazugehörendem Erstickungsgefühl gehört wahrscheinlich zu den quälendsten Symptomen und in späterem Stadium auch zu den häufigsten, an denen Patienten mit ALS leiden (Hadjikoutis, Eccles, & Wiles, 2000). Zähe Verschleimung erschwert die nichtinvasive Beatmung und kann damit lebenszeitlimitierend sein (Vandenberghe, et al., 2013) (Peysson, Vandenberghe, Philit, & Vial, 2008). Auch könnten die Folgen der zähen Verschleimung die Lebensqualität negativ beeinflussen. In Studien konnte gezeigt werden, dass z.B. bei Patienten mit Morbus Parkinson besonders die sogenannten „non-motor-signs“, also die Symptome, die nicht die Bewegung betreffen, diejenigen sind, die die Lebensqualität besonders einschränken können (Weerkamp, et al., 2013).

Um das Symptom der Verschleimung genauer kennenzulernen, um die Ursachen, aber auch um die Belastung der betroffenen Patienten besser zu verstehen, wurde beschlossen, sich mit einer „mixed-methods“-Pilotstudie von

allen Seiten der Problematik zu nähern, als Vorbereitung auf eine Studie, die dann in größerem Rahmen stattfinden könnte.

Einige speziellere Begrifflichkeiten und Fakten werden im Folgenden genauer beschrieben, um die Zusammenhänge in den weiteren Kapiteln besser verstehen zu können.

1.1 Amyotrophe Lateralsklerose

In den 1870er Jahren beschrieb Jean-Martin Charcot als erster die Amyotrophe Lateralsklerose und nannte sie nach dem klinischen Erscheinungsbild („**Amyotrophie**“= Muskelschwund) und den pathologischen Befunden („**Lateral**“= betroffen sind die Pyramidenbahnen, die anterolateral im Rückenmark verlaufen; „**Sklerose**“= Verhärtung (im Fall von ALS durch Gliose der Nervenbahnen (=Vermehrung von Gliazellen, entspricht einer neuropathologischen Reaktion auf die Erkrankung)) (Charcot, 1874). Die ALS ist eine von mehreren Motoneuronerkrankungen (s. Abb. 1), wobei die Unterscheidung von primärer Lateralsklerose, spinaler Muskelatrophie und ALS vor allem für klinische Studien relevant ist, für die Patienten selbst oder etwa die Therapie, hat die genaue Diagnose eher keine Konsequenzen.

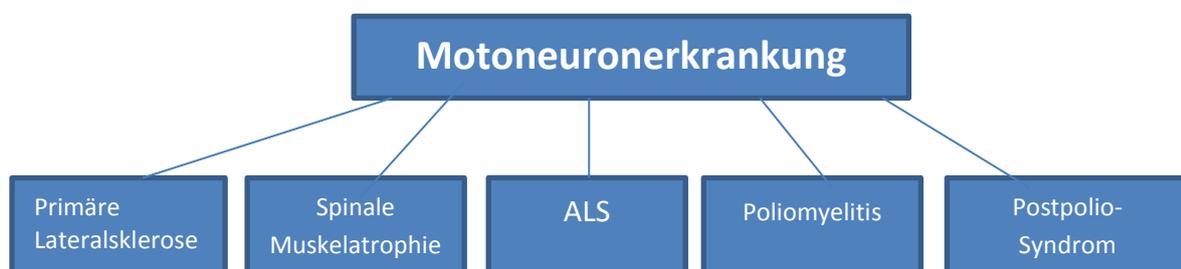


Abbildung 1: Klassifizierung Motoneuronerkrankungen (Winkler, 2013)

1.1.1 Epidemiologie

Die ALS ist die häufigste degenerative Motoneuronerkrankung des Erwachsenenalters, mit einer Inzidenz von ca. 2,5/100.000 und einer Prävalenz von 6-8/100.000 (Brooks, 1996) (Uenal, et al., 2014). Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter, mit einem Gipfel bei 70 bis 80 Jahren, es sind etwas mehr Männer als Frauen betroffen (1,1:1) (Alonso, Logroscino, Jick, & Hernàn, 2009) (Logroscino, et al., 2010) (Uenal, et al., 2014).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Noch immer sind Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung weitgehend unbekannt. Ca. 10% der Fälle sind familiärer Genese, es sind bereits einige

verschiedene Gene als mögliche Ursache bekannt. Die häufigste genetische Ursache ist eine Mutation in einer nicht-kodierenden Region des C9orf72-Gen, hier setzen auch neueste Überlegungen zu Therapieansätzen an (Lagier-Tourenne, et al., 2013). Bei den sporadisch auftretenden Fällen wird eine multifaktorielle Genese angenommen. In letzter Zeit stehen sowohl bei der sporadischen, als auch bei den genetischen Varianten der ALS auch Ubiquitin-positive Proteinablagerungen im Vordergrund des Forschungsinteresses, die oft das RNA/DNA bindende Protein TDP-43 beinhalten (Stribl, Samara, Trümbach, Preis, & Neumann, 2014).

1.1.3 Klinik

Als Folge der unterschiedlich stark fortschreitenden Degeneration von zentralen und peripheren motorischen Neuronen und ihren Nervenbahnen ergibt sich ein breites Spektrum unterschiedlicher Symptome. Man unterscheidet vor allem, welche Motoneuronen besonders betroffen sind, das erste (zentrale, auch UMN, Upper Motor Neuron) oder das zweite (periphere, auch LMN, Lower Motor Neuron). Folge eines gestörten 1.MN ist in erster Linie die Spastik und gesteigerte Reflexe, ist das 2. MN betroffen, überwiegen atrophische Paresen mit Faszikulationen. Die Symptome ergeben sich teils direkt aus der Degeneration der Motoneuronen, andere treten indirekt, also als Folge von direkten Symptomen, auf (s. Tab.1).

Tabelle 1: ALS-bedingte Symptome (Borasio, Kaub-Wittemer, Neudert, Querner, & Wasner, 2002)

Direkte Symptome	Indirekte Symptome
Atrophische Paresen	Psychische Störungen
Faszikulationen, Krämpfe	Schlafstörungen
Spastik	Pseudohypersalivation
Dysarthrie	Zähe Verschleimung
Dysphagie	Hypoventilationssymptome
Dyspnoe	Muskuloskelettale Schmerzen
Pathologisches Weinen/Lachen	Obstipation
Kognitive Einschränkung	

Meistens beginnt die Erkrankung mit einer distalen, unilateralen Arm- oder Beinschwäche („limb onset“), die sich dann im Verlauf auf alle Extremitäten, auf die Rumpf- und Kopf-Hals-Muskulatur ausbreitet. Bei ca. ¼ der Patienten beginnt die ALS mit Schluck- und Sprechstörungen („bulbar onset“). Diese

sogenannte bulbäre Form ist häufiger bei älteren Frauen anzutreffen und bringt eine schlechtere Prognose mit sich (Logroscino, et al., 2008).

Die Lebenserwartung schwankt zwischen Monaten und vielen Jahren bis Jahrzehnten, die mittlere Überlebensdauer beträgt drei Jahre (Logroscino, et al., 2008), die Patienten versterben hauptsächlich an Ateminsuffizienz, oft in Zusammenhang mit einer Aspirationspneumonie (Borasio, Kaub-Witteimer, Neudert, Querner, & Wasner, 2002) (Gil, et al., 2008).

1.1.4 Beteiligung anderer Nervensysteme („non-motor-signs“)

In der Forschung der letzten Jahre wurde immer deutlicher, dass bei der ALS nicht nur die Motoneuronen betroffen sind, sondern auch andere Nervensysteme eine Rolle spielen. Z. B. zeigen sich bei ungefähr der Hälfte der Patienten milde bis starke kognitive Einschränkungen, bis hin zu einer frontotemporalen Demenz (Phukan, Pender, & Hardiman, 2007). Auch das autonome Nervensystem scheint beteiligt zu sein, betroffen sind z.B. Herz und Kreislauf („sudden death“), die Verdauung (verlangsamte Magenentleerung), die ableitenden Harnwege (Inkontinenz) und die Speicheldrüsen (Sialorrhö) (Giess, et al., 2002) (Nübling, et al., 2014) (Shimizu, et al., 1994) (Toepfer, Folwaczny, & Lochmüller, 1999). Die zähe Verschleimung ergibt sich aller Wahrscheinlichkeit nach sowohl aus „motor“- als auch „non-motor-signs“.

1.1.5 Diagnose

Es ist nicht einfach, eine ALS zu diagnostizieren, tatsächlich dauert es in der Praxis durchschnittlich 10-18 Monate von dem Auftreten erster Symptome bis zur sicheren Diagnose (Chiò, et al., 2009). Die Diagnose basiert auf dem Erkennen der Symptome, klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen und –zum Ausschluss von Differentialdiagnosen- Bildgebung und Laborergebnissen (Blut, Liquor) (EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012). Es ist auch nicht einfach, die ALS von anderen Motoneuronenerkrankungen abzugrenzen, allerdings ist dies für den Patienten nicht von großer Bedeutung. Im Rahmen klinischer Studien werden die „El Escorial Kriterien“ angesetzt, für eine sichere Diagnose werden hier Zeichen der ersten und zweiten Motoneuronen in mindestens drei Körperregionen angesehen (s.Abb.2)

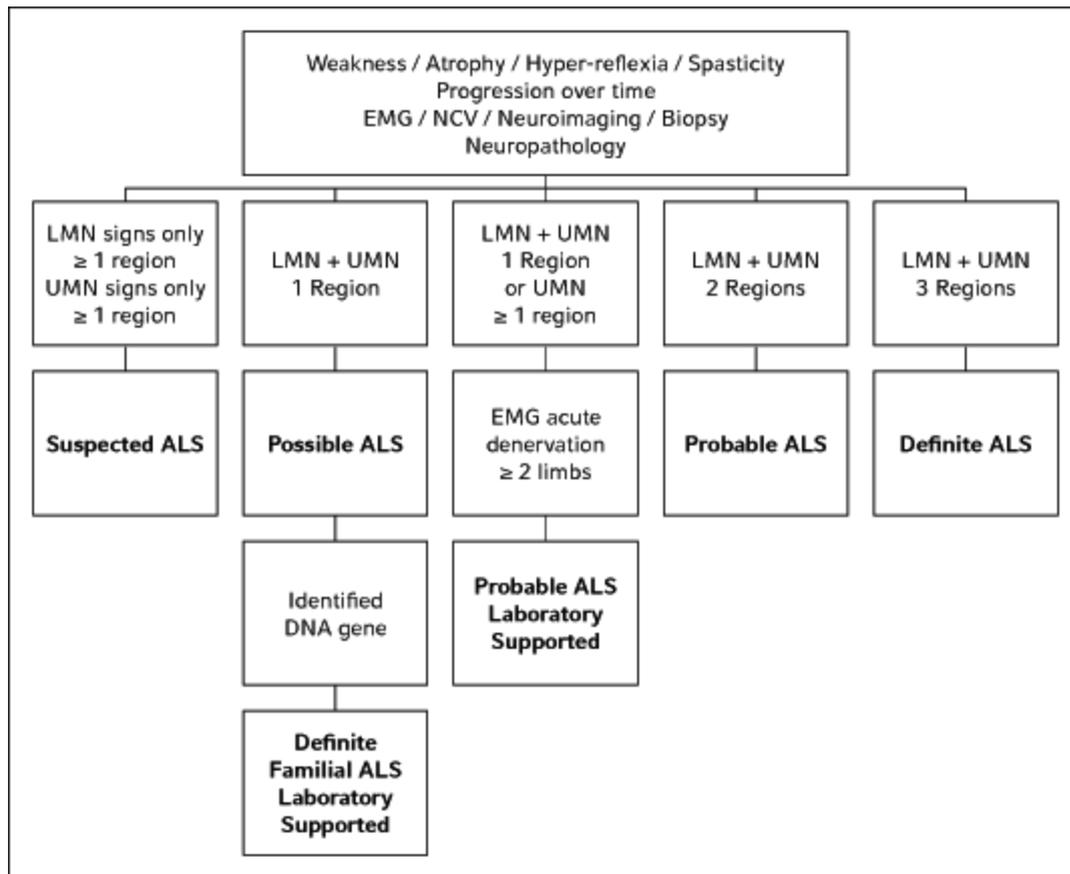


Abbildung 2: Diagnosestellung nach den El Escorial Kriterien (World federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, 1994)

1.1.6 Therapie der ALS

Bisher ist nur ein einziges Medikament zur kausalen Therapie der ALS zugelassen, der Glutamaterezeptorantagonist Riluzol, der jedoch lediglich eine Lebensverlängerung um ca. drei Monate bewirkt (Lacomblez, Bensimon, Meiniger, Leigh, & Guillet, 1996) (Zoccolella, et al., 2007). Allerdings gibt es ein breites Spektrum an palliativmedizinischen Maßnahmen, die vor allem die Lebensqualität der Patienten verbessern sollen, die aber auch lebensverlängernd sein können, wie z.B. der Einsatz der nichtinvasiven Beatmung (Bach, 2002).

Da es sich um sehr unterschiedlich zu behandelnde Symptome handelt – von Schmerzen über Atemprobleme bis hin zu psychiatrischen Symptomen u.v.m.-, ist es am sinnvollsten, die Patienten in multidisziplinären Zentren zu versorgen (Andersen, Borasio, & Dengler, 2007), vor allem eine gute Zusammenarbeit zwischen Neurologen und Pneumologen ist sehr wichtig (Aboussouan & Mireles-Cabodevila, 2013).

1.1.7 Die Nichtinvasive Beatmung

Da die nichtinvasive Beatmung – also das Beatmen über eine Maske und nicht über einen Trachealtubus- eine der wenigen Therapiemaßnahmen ist, die lebensverlängernd wirkt, gab es hierzu in den letzten Jahren viele Studien. Trotzdem wird sie bisher zu selten verschrieben, 2013 bekamen laut einer Studie nur 21% der Patienten, die nach den Leitlinien dafür in Frage gekommen wären, eine NIV-Behandlung verordnet (Aboussouan & Mireles-Cabodevila, 2013). Besonders benachteiligt sind in dieser Frage nach einer norwegischen Studie weibliche Patienten (Tollefsen, Midgren, Bakke, & Fondenes, 2010). Es wird empfohlen, so früh wie möglich mit der NIV zu beginnen, am besten sofort, wenn sich eine Beteiligung der Atemmuskulatur in der Lungenfunktion zeigt, auch wenn der Patient vielleicht noch keine Einschränkung spürt (Leonardis, Groseli, & Vidmar, 2012). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass –vor allem stark ausgeprägte- bulbäre Symptomatik die NIV-Toleranz senkt (Coco, et al., 2006) (Wiebel, 2008). Vor allem die Verschleimung kann in diesem Zusammenhang die Prognose verschlechtern (Peysson, Vandenberghe, Philit, & Vial, 2008), das Sekretmanagement wird somit auch als lebensverlängernde Maßnahme angesehen (Aboussouan & Mireles-Cabodevila, 2013) (Servera & Sancho, 2005). Also wird empfohlen, die NIV-Therapie bestenfalls einzusetzen, bevor es zu Verschleimung kommen konnte (Vandenberghe, et al., 2013).

1.2 Bulbäre Symptomatik und die Folgen

Bei Patienten mit bulbärer Symptomatik sind die Motoneuronen der Hirnnerven betroffen, die z.B. für den Schluckakt und das Sprechen zuständig sind (VII, IX, XII, bzw. die motorischen Anteile von X und V (Kardos, et al., 2004)). Wenn Speichel und andere Flüssigkeiten nicht richtig hinuntergeschluckt werden können, sammeln sie sich im Pharynx. Dadurch kann das Gefühl von übermäßiger Rachenverschleimung entstehen (Elman, Dubin, Kelley, & McCluskey, 2005).

Prognoserelevante Folgen sind Aspirationen, Atelektasen, Pneumonien und Unterernährung bis zur Kachexie. Zusätzlich dazu führen die bulbären Symptome zu Verlust von Eigenständigkeit und Lebensqualität aufgrund von Kommunikationsproblemen und Sialorrhö, depressive Symptome treten häufiger auf (Kraft, et al., 2010) (Hillemacher, et al., 2004). Für die Problematik der Verschleimung ist vor allem die Schluckstörung relevant, in einer Studie mit 50 Patienten mit bulbärer Symptomatik zeigten sich Aspirationen bei 20% der

Patienten, sowohl von Nahrung als auch von Speichel (Marschner-Preuth, et al., 2011).

Die (Pseudo-)Hypersalivation könnte das Risiko der Aspiration noch verstärken. Es wird auch eine bronchiale Hypersekretion –einerseits als Reaktion auf das Irritans Aspiration, andererseits durch Fehlfunktion des autonomen Nervensystems- diskutiert. Ohne den Schutz des Hustenstoßes kommt es zu Komplikationen, vor allem zu Pneumonien (Kardos, et al., 2004) (Elman, Dubin, Kelley, & McCluskey, 2005).

2010 erschien in der Zeitschrift „Nervenarzt“ ein Artikel zur Therapie der bulbären Symptome, zusammenfassend zeigt Tabelle 2 die Therapiemöglichkeiten der für die Thematik der Verschleimung relevanten Symptome, auf die später nochmal genauer eingegangen wird:

Tabelle 2: Therapieoptionen einiger bulbärer Symptome (Kraft, et al., 2010)

Symptom	Therapie Medikamentös	Nichtmedikamentös
Schluckstörung	-2.MN: Pyridostigmin, ggf. mit Ipratropiumbromid -1.MN (Spastik): Antispastika	-Logopädie, Lagerung, Hochkalorische Ernährung -Nasogastrale Sonde (nur kurzfristig), -PEG
Sialorrhö	-Anticholinerg wirksame Substanzen -Botulinum Toxin (Stone & O’Leary, 2009) -Radiotherapie	Absaugen
Bronchiale Hypersekretion	- β -Blocker -Ggf. N-Acetylcystein -Ggf. Theophillin	-Atemgymnastik -Hochfrequente Oszillationsmassage -Cough assist

1.3 Physiologie des Hustenstoßes und entsprechende Pathologien bei Patienten mit ALS

Um die Atemwege sauber zu halten gibt es zwei hauptsächliche Mechanismen: die **Mukoziliäre Clearance** und den **Hustenstoß**.

Mucus wird in der Trachea und den oberen Bronchialabschnitten in mukösen und serösen Zellen der submukösen Schleimdrüsen, von den epithelialen Becherzellen sowie in den peripheren Bronchialabschnitten von den Clarazellen gebildet und ist ein Gemisch aus Glykoproteinen, Proteinen, Elektrolyten und Wasser. Täglich wird ungefähr ein Volumen von 10 bis 100 ml produziert (Rubin, 2002). Die Sekretion der Becher- und Clarazellen wird vor allem durch lokale Irritantien (Zigarettenrauch, Aspiration) stimuliert, die submukösen Drüsen unterliegen dem vegetativen Nervensystem. Durch Zilien tragendes Epithel der Atemwege wird dann der Mucus oralwärts transportiert. Husten ist ein physiologischer Reflex, um die Atemwege zu säubern, wenn die mukoziliäre Clearance nicht ausreicht. Dann werden Mechanorezeptoren in Larynx, Trachea und großen Bronchien und Irritanzrezeptoren bis in die Bronchiolen gereizt und es wird der Hustenreflex ausgelöst (Ferlinz, 1994) (Kardos, et al., 2004) (Haas, Loik, & Gay, 2007).

Nach der „Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischen Husten“ aus dem Jahr 2004 gibt es hauptsächlich folgende Ursachen für Husten:

Broncho-pulmonal:

- Infekt (bakteriell, viral oder durch Mykosen)
- Asthma
- COPD (durch Rauchen oder Schadstoffexposition)
- seltener Lungenerkrankungen

Extrapulmonal:

- Medikamente (z.B. ACE-Hemmer)
- Erkrankungen im HNO-Bereich (z.B. chronische Sinusitis)
- Linksherzinsuffizienz
- Aspirationen bei Schluckstörungen
- gastroösophagealer Reflux (Kardos, et al., 2004)

Für den erfolgreichen Hustenstoß sind einige Voraussetzungen nötig, die bei Patienten mit ALS eingeschränkt sein können:

1. Ausreichende Inspiration (bis zu 80% der Vitalkapazität, mindestens aber 1-1,5l), damit Luft bis hinter den abzuhustenden Mucus gelangt.

2. Effektiver Glottisschluß und genügende Kontraktionsfähigkeit der Expirationsmuskulatur zum Aufbau des intrathorakalen Druckes bis über 100 cmH₂O.
3. Kontraktionsfähigkeit der Expirationsmuskulatur für die Expektoration (PCF (Peak cough flow, s. „Material und Methoden“) von mindestens 270 l/min)(S. Abb.3) (Kardos, et al., 2004) (Geiseler & Karg, 2008) (Haas, Loik, & Gay, 2007).

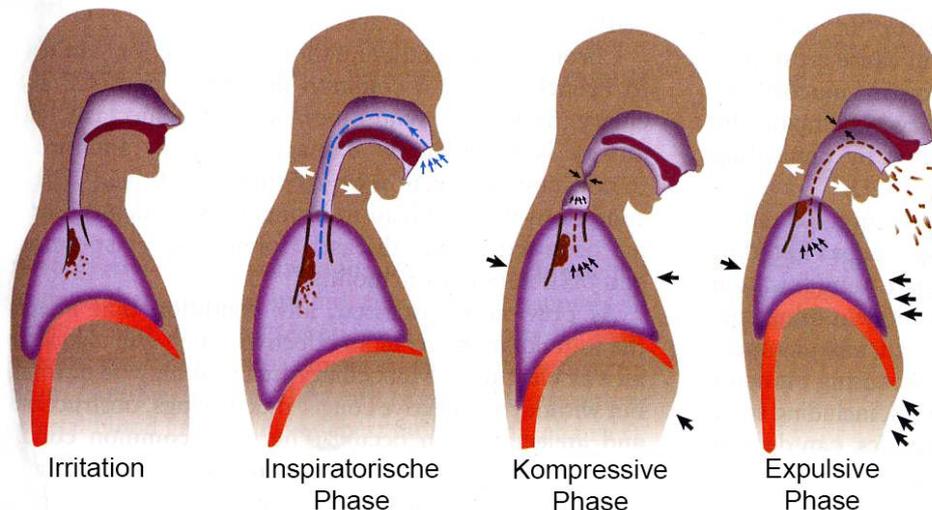


Abbildung 3: Physiologie des Hustenstoßes (mit freundlicher Genehmigung von Philips Respironics (Philips Respironics, 2013))

Bei Patienten mit ALS, vor allem bei bulbärer Symptomatik, können diese Voraussetzungen gestört sein:

- Durch geschwächte Atemmuskulatur ist die Vitalkapazität reduziert, es kann nicht genügend eingeatmet werden.
- Durch gestörte Schlund- und Gaumenmuskulatur kann der Glottisschluß ineffektiv sein und nicht genügend intrathorakaler Druck aufgebaut werden.
- Wiederum durch die geschwächte Atemmuskulatur ist auch der PCF erniedrigt, die Expektoration ist nicht gewährleistet (Geiseler & Karg, 2008) (Haas, Loik, & Gay, 2007) (Similowski, Attali, & Bensimon, 2000) (Park, Kang, Lee, Choi, & Kim, 2010).

Bei abgeschwächtem Hustenstoß verbleibt Sekret in den Atemwegen und reizt einerseits ständig die Rezeptoren, was sicherlich sehr störend sein kann. Bei kompletter Verlegung der Bronchien können sich Atelektasen bilden, mit der Folge einer Verschlechterung der Sauerstoffsättigung im Blut (Remmele, 2011). Außerdem kann die Lunge nicht genügend vor Infektionen geschützt werden, daraus resultieren für diese Patienten besonders gefährliche Pneumonien und

nicht selten der Tod (Elman, Dubin, Kelley, & McCluskey, 2005). Deswegen ist es wichtig, die Patienten mit reduziertem Hustenstoß frühzeitig zu erkennen, was z.B. über den Peak cough flow möglich ist (Sancho, Servera, Diaz, & Marin, 2007).

1.4 Zähe Verschleimung- bisherige Forschung und Therapieansätze

Viele Patienten mit ALS leiden ab einem bestimmten Stadium der Erkrankung darunter „verschleimt“ zu sein. Im Englischen spricht man von „thick mucous secretion“ (TMS), wobei dieser Begriff schon die Herkunft des Schleims impliziert, nämlich die bronchiale Hypersekretion. Im Deutschen bleibt es offen, ob es sich um Bronchialschleim oder auch um angedickten Speichel im Rachenraum handelt. Die Basis für die Entstehung der Verschleimung ist wohl der abgeschwächte Hustenstoß (Hill, 2006) und die Schluckstörungen durch die bulbäre Symptomatik (Elman, Dubin, Kelley, & McCluskey, 2005). Aber aus was besteht dieser Schleim? Besteht er aus aspiriertem übermäßig vorhandenem Speichel, aus übermäßig produziertem Bronchialschleim (Mucus)? Entsteht er vor allem durch Aspirationen wegen der Schluckstörung, sei es Nahrung, sei es Speichel oder auch Reflux? Oder sind Infekte der oberen Atemwege ursächlich? Genau ist es unseres Wissens nach noch nicht untersucht worden, weswegen es viele unterschiedliche, vor allem auf der Empirik erfahrener Palliativmediziner und Pneumologen basierende Therapiekonzepte gibt, von medikamentösen über physiotherapeutische bis hin zu mechanischen.

1.4.1 Medikamentöse Ansätze

Gegen die zähe Verschleimung werden bisher folgende Medikamente verschrieben:

Mukolytika:

- N-Acetylcystein (ACC®): wirkt sekretverflüssigend (Karow & Lang-Roth, 2013), kann bei noch erhaltenem Hustenstoß oder Nutzung eines Cough assists (s.u.) hilfreich sein, ohne diese jedoch kontraindiziert (EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012)

Sekretolytika:

- Ambroxol (Mucosolvan®): vermindert die Schleimviskosität, verbessert die mukoziliäre Clearance (Karow & Lang-Roth, 2013). Nur bei noch erhaltenem Hustenstoß einsetzbar.

Anticholinergika: führen als sonst unerwünschte Nebenwirkung zu Mundtrockenheit (Karow & Lang-Roth, 2013), reduzieren also die Speichelproduktion, die ev. zur Verschleimung führen könnte. Bei älteren Patienten sollte man vorsichtiger sein, da es auch zu Nebenwirkungen wie Verwirrung oder Inkontinenz kommen kann (EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2012)

- Skopolamin (Scopoderm TS® (Pflaster)) (Talmi, Finkelstein, & Zohar, 1989).
- Atropin-Tropfen (Dysurgal®)
- Amitriptylin und Trimipramin, trizyklische Antidepressiva mit anticholinergen Nebenwirkungen, werden in geringer Dosierung oft verwendet, die Wirkung ist aber nicht durch Studien belegt (Forshew & Bromberg, 2003)

Beta-Blocker: da Mukus in β -adrenergen Drüsen produziert wird, gab es schon in den späten 90er Jahren den Versuch, die bronchiale Hypersekretion mit β -Blockern (Metoprolol und Propanolol) zu verringern. 75% der Patienten spürten in den ersten Monaten eine deutliche Besserung, später verschlechterte sich die Verschleimung wieder. Man erklärte dies mit den vielfältigen Pathomechanismen, die zur bronchialen Hypersekretion führen können (Newall, Orser, & Hunt, 1996). Außerdem sollte ein probatorischer Einsatz nur unter stationärer Bewachung erfolgen, da es zu bronchiokonstriktorisches Nebenwirkungen kommen kann (Kraft, et al., 2010) (Karow & Lang-Roth, 2013).

1.4.2 Physio- und Atemtherapeutische Ansätze (manuell und mechanisch):

Um Sekretansammlungen von den Bronchialwänden zu lösen und den Hustenstoß zu verbessern, eignen sich unterschiedliche physio- und atemtherapeutische Ansätze, die z.B. auch in der Therapie von COPD oder zystischer Fibrose zu den Standards gehören (Elman, Dubin, Kelley, & McCluskey, 2005). Dazu gehören Techniken wie „autogene Drainage“ (Nutzung der Schwerkraft durch Lageänderungen) und „active cycle breathing“ (durch tiefes Ein- und Ausatmen werden verlegte kleine Atemwege rekrutiert, Luft kann hinter den Schleim gelangen, durch schnelles, plötzliches Ausatmen wird der Schleim in die größeren Atemwege befördert, von hier kann er leichter abgehustet werden), auf die wir hier nicht näher eingehen, auch weil es keine

Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien für deren Effekte gibt (Kardos, et al., 2004). Einen gewissen Nutzen zur Sekretmobilisierung konnte man für HFCWC (High-Frequency Chest Wall Compression) und IPV (Intrapulmonary Percussive Ventilation) in Studien belegen (Haas, Loik, & Gay, 2007). Für HFCWO (High-Frequency Chest Wall Oszillation) konnte in einer kleinen Studie kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Chaisson, Walsh, Simonss, & Vender, 2006), subjektiv waren die Patienten aber zufrieden. Bei diesen Techniken geht es darum, durch unterschiedlich starke Vibration von Innen oder Außen das Sekret zu mobilisieren, bei abgeschwächtem Hustenstoß sollten sie also kombiniert werden mit einer Hustenunterstützung.

Da der Hauptgrund für die Entstehung der Verschleimung der abgeschwächte Hustenstoß ist (Hill, 2006), liegt es nahe, diesen zu ersetzen.

Das kann manuell ausgeführt werden, indem ein abrupter Druck beiderseits auf den Rippenbogen bzw. in das Epigastrium ausgeübt wird, der den expiratorischen Fluss verstärkt (s. Abb.4) (Geiseler & Karg, 2008).



Abbildung 4: Manuell assistierter Husten (Geiseler & Karg, 2008)

Effektiver kann der Hustenstoß aber auch maschinell unterstützt werden, mithilfe eines mechanischen Insufflator-Exsufflators wie dem Cough Assist™ (Haas, Loik, & Gay, 2007). Dieser wird seit Beginn der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts vermehrt eingesetzt und kann sowohl nichtinvasiv über ein Mundstück bzw. eine Mund-Nasenmaske als auch über Anschluss an Endotrachealtubus bzw. Trachealkanüle genutzt werden. Das Gerät baut in- und expiratorische Drücke von bis zu ± 60 mbar auf. Zuerst wird durch einen

Überdruck die Lunge vorgedehnt, dann durch den Unterdruck das Sekret aus den Atemwegen herausgesogen (S. Abb. 5 und 6).



Abbildung 5: Nutzung des Cough Assist

(mit freundlicher Genehmigung von Philips Respironics (Philips Respironics, 2013))



Abbildung 6: Cough assist E70

In vielen Studien z.B. durch Bach et al. konnten Vorteile des Cough assists™ belegt werden, wie eine Verbesserung der Vitalkapazität und der Sauerstoffsättigung (Bach, 1993) (Bach, Bianchi, & Aufiero, 2004) (Tzeng & Bach, 2000) (Winck, et al., 2004) (Homnick, 2007).

In einer Review von Dezember 2013 in den Cochrane Summaries wird allerdings kritisiert, dass in den untersuchten Studien nur die Kurzzeit-Effekte gezeigt wurden und weder auf Überleben, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Lebensqualität oder Nebenwirkungen eingegangen wurde. Bisher gebe es keine genügende Evidenz für oder gegen den Einsatz eines Cough Assist™, es seien noch weitere Studien nötig, um den Nutzen und die Risiken im Vergleich zu anderen Techniken besser einordnen zu können (Morrow, Zampoli, Aswegen, & Argent, 2013).

1.5 Sputumuntersuchung

Zu den Untersuchungsmethoden in der Pneumologie, vor allem in der Karzinomdiagnostik gehört auch die zytologische Untersuchung. Hier spielen vor allem die bronchoskopisch durchgeführten Bürstenabstriche, die Bronchoalveoläre Lavage (BAL) und die Transbronchiale Feinnadelpunktion eine Rolle (Remmele, 2011). Sehr viel weniger sensitiv ist die Sputumuntersuchung, also die Untersuchung des hochgehusteten Sekrets, weswegen sie heutzutage nur angewendet wird, wenn dem Patienten eine

Bronchoskopie nicht zugemutet werden kann (Murray, Duvall, Salter, & Monaghan, 2002). Da dies nach unserem Ermessen bei den untersuchten Patienten der Fall war, entschieden wir uns trotz aller Nachteile dafür. Das Sputum ist immer eine Mischung aus Mundspeichel und Bronchialsekret, man findet im Normalbefund folgende Zellen:

Plattenepithel aus den oberen Atemwegen ist im Sputum immer zu sehen, da es ja aus dem Mund entnommen wird. Man kann nicht erkennen, ob dieses Plattenepithel bereits in der Lunge (aspiriert) war.

Flimmerzellen: sind die am höchsten differenzierten Zellen des Bronchialepithels. Sie sind im Normalbefund nur vereinzelt zu finden, vermehrt z.B. bei akuten Bronchitiden. Da sie sich auch in der Nase befinden und es keine Unterscheidungsmöglichkeit gibt, sind sie kein sicheres Zeichen für bronchiale Herkunft.

Basalzellen: Finden sich nur bei Erosionen und Ulzerationen der Bronchialschleimhaut.

Alveolarmakrophagen: gehören zum Selbstreinigungsapparat der Lunge und reinigen –wie ihr Name schon sagt- vor allem die Alveolen. Sie gelten als Zeichen, dass das gewonnene Sputum repräsentativ ist, weil es tatsächlich aus den unteren Atemwegen stammt und nicht einfach nur Mundspeichel ist. Sie sind aber kein Zeichen dafür, dass es sich bei dem Sekret um Mukus handelt.

Andere Entzündungszellen: Außer Makrophagen enthalten die Sekrete des Respirationstraktes in wechselnder Menge v.a. Lymphozyten (BALT, „bronchus associated lymphoid tissue“), neutrophile und eosinophile Granulozyten, Plasmazellen und Mastzellen. Die Dichte richtet sich nach dem Bedarf der Immunabwehr und nimmt bei Reizung durch Infekte, Allergene, Staub aber auch **Sekretstau** zu (Remmele, 2011).

1.6 Mixed Methods

Seit den 1920er Jahren werden Forschungsmethoden in qualitativ und quantitativ unterschieden, es entstand ein richtiggehender „Methodenstreit“. Ziel der Qualitativen Forschung ist, das Untersuchte zu beschreiben und zu verstehen, z. B. anhand von Interviews mit von einer bestimmten Problematik betroffenen Personen. Es können neue Hypothesen entwickelt werden. Quantitative Forschung setzt auf Zahlen und Statistik, Hypothesen werden bestätigt oder nicht (Kelle, 2010).

Seit einiger Zeit werden die beiden Methoden im Sinne der „Mixed-Methods“ auch kombiniert, es wird versucht, mit den Stärken einer Methode die Schwächen der anderen auszugleichen. Vor allem in der Annäherung an ein unerforschtes Gebiet –also in Pilotstudien wie in unserem Fall- kann es hilfreich sein, durch qualitative Forschung das Feld konkreter zu begreifen, Hypothesen dazu zu entwickeln und durch quantitative Forschung diese dann zu bestätigen oder zu widerlegen. Z.B. kann man durch qualitative Interviews einen Fragebogen entwickeln, den man dann quantitativ auswerten würde. Außerdem –und das spielt in unserem Fall sicherlich eine Rolle- kann eine quantitative Studie mit geringen Fallzahlen, die deshalb zu keinem eindeutigen, signifikanten Ergebnis führen kann, durch den Zusatz von qualitativer Forschung an Validität gewinnen, eine Aussage wird möglich (Wrona & Fandel, 2010).

Es gibt immer mehr Beispiele für Mixed-Methods-Studien, gerade auch in Bereichen der Palliativmedizin, die z.B. die Lebensqualität betreffen und bei geringeren Patientenzahlen, wie bei der ALS (Hugel, Pih, Dougan, Rigby, & Young, 2010).

1.7 Ziele

Ziel der Studie war die Erfassung der klinischen Charakteristika und Risikofaktoren von Verschleimung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose.

Als Pilotstudie wollten wir die Basis für eine größer angelegte Studie zu dieser Problematik bereiten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sollten es ermöglichen, schon existierende Leitlinien zum Umgang mit respiratorischen Symptomen um die Thematik Verschleimung zu erweitern, damit z.B. Algorithmen erstellt werden können, die es den behandelnden Ärzten erleichtern, die Verschleimung früh genug zu erkennen und passend zu therapieren, letztendlich natürlich um den Patienten und auch ihren Angehörigen das Leben zu erleichtern.

Wir wollen außerdem erkennen, inwieweit die Lebensqualität der Patienten durch die Verschleimung eingeschränkt wird, um ggf. auch die Relevanz einer größeren Studie zu untermauern.

2 Material und Methoden

2.1 Zeit und Ort

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden im Zeitraum zwischen Januar 2011 und Juli 2012 22 Patienten mit ALS mit und ohne Symptom der zähen Verschleimung aus den Ambulanzen für Motoneuronenerkrankungen der Münchner Universitätskliniken rekrutiert. In München gibt es zwei Universitäten, die ein Medizinstudium anbieten und somit auch zwei Universitätskliniken. Zum einen ist das die Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) mit dem Klinikum der Universität München, das mit 2200 Betten und 45 verschiedenen Kliniken, Instituten und Abteilungen aus allen medizinischen Fachbereichen zu den größten in Europa zählt (Klinikum der Universität München, 2011). Und zum anderen die Technische Universität (TU) mit dem Klinikum rechts der Isar, mit 1100 Betten und 33 Kliniken und Abteilungen (Klinikum rechts der Isar, 2010).

Beide Kliniken verfügen über große Neurologische Kliniken mit verschiedensten Abteilungen und Spezialsprechstunden, unter anderem auch Ambulanzen für Motoneuronenerkrankungen, insbesondere für Patienten mit ALS. Die LMU verfügt über zwei ALS-Ambulanzen, eine auf dem Campus in Großhadern, eine in der Klinik der Innenstadt, im „Friedrich-Baur-Institut“.

Untersucht und befragt wurden die Patienten in den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting, einem Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie und mit 270 Betten einer der größten Lungenfachkliniken Europas. Speziell die hiesige Klinik für Intensivmedizin und Langzeitbeatmung -unter der Leitung von Chefarzt Dr. Geiseler- mit ca. 800 Patienten jährlich, hat Erfahrungen mit Patienten mit ALS. Ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Pflege, Physio-, Ergo- und vor allem Atemtherapeuten ist spezialisiert auf die umfangreiche Diagnostik und Therapie bei Atempumpschwäche. Einige der an der Studie teilnehmenden Patienten waren bereits vorher dort in Behandlung.

Als Lehrkrankenhaus der LMU besteht schon länger eine engere Zusammenarbeit mit dem Klinikum Großhadern. Außerdem ist das Zentrum Bestandteil des Forschungsverbundes CPC (Comprehensive Pneumologie Center), das es sich zur Aufgabe gemacht hat, die Erforschung auf dem Gebiet der Lungenheilkunde und ihre rasche Umsetzung in die klinische Medizin zum Wohl des Patienten voranzutreiben. Im ansässigen hochspezialisierten pathologischen Institut unter der Leitung von Frau Dr. Morresi-Hauf –Mitglied

der Arbeitsgemeinschaft Pneumopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie- konnte die Sputumuntersuchung durchgeführt werden (Asklepios Klinik Gauting GmbH, 2009).

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Diagnose ALS nach den El Escorial Kriterien (World federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, 1994) und das Vorhandensein von zäher Verschleimung, die nicht im Zusammenhang mit einer akuten Infektion der oberen Lungenwege in den letzten zwei Wochen stand. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer solchen Infektion und mit bekannten Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte. Diese Kriterien wurden klinisch und durch einen Röntgenthorax gesichert.

Das Symptom der zähen Verschleimung wurde definiert als **Vorhandensein subjektiven Leidens durch das Anhäufen von „Schleim“ in den Atemwegen**. Die Verschleimung musste die Patienten so sehr stören, dass eine Behandlung erforderlich war. Die Patienten mussten drei Tage vor den Untersuchungen eventuelle Medikation gegen die Verschleimung absetzen, um die Gewinnung von Sputum zu ermöglichen.

2.3 Patienten und Kontrollen

Insgesamt wurden elf Patienten mit zäher Verschleimung untersucht. Ein Patient musste wegen einer akuten Lungenentzündung ausgeschlossen werden. So konnten am Ende Daten von zehn Patienten gewonnen werden. Jeder rekrutierte Patient mit ALS mit zäher Verschleimung wurde mit einem in Alter (± 5 Jahre), Geschlecht und „onset“ (Ort des Beginns der Erkrankung, s. Einleitung) übereinstimmenden Patienten mit ALS ohne zähe Verschleimung verglichen. Da es sehr schwierig war, passende Kontrollpatienten zu finden, lag bei zwei „Paaren“ der Altersunterschied bei zehn bis elf Jahren.

2.4 Datengewinnung

Um sich dem Problem „Verschleimung“ von allen Seiten zu nähern, wurde eine explorative „mixed-methods“-Pilotstudie entwickelt, mit sowohl quantitativen als auch qualitativen Anteilen. Mit diesem hypothesengenerierendem Vorgehen sollte eine breite Grundlage geschaffen werden für eine spätere Studie an einer größeren Population.

2.4.1 Fall-Kontroll-Studie

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden die beiden unabhängigen Gruppen anhand verschiedener Parameter verglichen:

2.4.1.1 Allgemeine klinische und anamnestische Daten

- Demographische Daten (Alter, Geschlecht)
- Krankheits- und Medikamentenanamnese (Krankheitsverlauf ALS, weitere Erkrankungen, aktuelle Medikamente)
- Suchtmittelanamnese (Alkohol-, Nikotinabusus)

2.4.1.2 Objektive Kriterien anhand von körperlicher Untersuchung und Blutwerten

- BMI („body mass index“, Körpergewicht im Bezug zur Körpergröße (kg/cm²))
- klinische Zeichen von Dehydratation (stehende Hautfalten)
- Temperatur in °C
- Atemfrequenz
- klinische Zeichen von Ateminsuffizienz (Nutzung der Atemhilfsmuskulatur, Zyanose etc.)
- Herzfrequenz
- MAD (mittlerer arterieller Blutdruck)
- Blutwerte (großes Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Blutzucker, CRP (C-reaktives Protein, Entzündungsparameter))

2.4.1.3 Objektive Kriterien anhand speziellerer Untersuchungen

- Spirometrie: Vitalkapazität, FVC (forcierte Vitalkapazität), FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, Einsekundenkapazität), FEV1/FVC (Tiffnaeu-Index, relative Einsekundenkapazität), PEF (Peak expiratory flow, maximale Atemstromstärke)
- Ganzkörperplethysmographie: R (Resistance)

- Mundverschlussdruck: $P_{0,1}$, $P_{i,max}$
- Hustendiagnostik: "Peak Cough Flow", maximale Insufflationskapazität
- Blutgase: pO_2 , pCO_2 , (Sauerstoff- und CO_2 -Partialdruck im arteriellen Blut), Bikarbonat, BE (Base excess, Basenabweichung)
- Pulsoxymetrie: nichtinvasive Messung des SO_2 (Sauerstoffsättigung, wieviel Prozent des Hämoglobins im Blut ist mit Sauerstoff geladen)
- Sputumanalyse: zytologisch und mikrobiologisch
- Röntgen-Thorax: zum Ausschluss von einer akuten Infektion der Atemwege oder chronischer Lungenerkrankungen. Es wurden nur die Patienten mit Verschleimung geröntgt.

Da einige dieser Untersuchungen und Untersuchungstechniken teilweise sehr speziell sind, werden sie im Folgenden etwas genauer beschrieben:

2.4.1.3.1 Spirometrie: Hierunter versteht man die Messung der verschiedenen Lungenvolumina, mit und ohne Zeitbezug. Es ist die am häufigsten durchgeführte Lungenfunktionsmessung, mit einem Flusssensor wird der Luftstrom beim Atmen gemessen. Die Werte sind abhängig von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Gewicht, Geschlecht, deshalb nennen wir die Angaben in Prozent des Soll-Wertes (%Soll). Gemessen wurden:

1. **VC** (Vitalkapazität): Das Volumen das nach langsamer maximaler Ausatmung eingeatmet werden kann (Einheit: Liter(l)). Hier kann man vor allem eine restriktive Ventilationsstörung erkennen.
2. **FVC** (forcierte Vitalkapazität): hier wird das Volumen bestimmt, welches nach maximaler Einatmung so schnell wie möglich ausgeatmet werden kann. Die FVC wird im Zusammenhang mit ALS auch als Prognosefaktor gesehen, Je niedriger, desto schlechter die Prognose (Czaplinski, Yen, & Appelt, 2006).

3. Aus der FVC bestimmt man auch das **FEV1** (forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde), also der Teil der FVC, der in der ersten Sekunde ausgeatmet wird.
4. Der prozentuale Anteil des FEV1sek an der FVC wird Tiffneau-Index genannt (**FEV1/FVC**). Hier kann man besonders gut eine obstruktive Funktionsstörung erkennen.
5. **PEF** (Peak expiratory flow): Hier wird -auch bei forcierter Expiration- die höchste Atemstromstärke gemessen, die bei einer Obstruktion vermindert sein kann.

2.4.1.3.2 **Ganzkörperplethysmographie**: Diese diagnostische Technik fand in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts Eingang in die klinische Routine, vor allem zur Messung des Atemwegswiderstands (Resistance, **R**). Der Patient wird dazu in eine abgeschlossene, starre Kammer gesetzt. Mit diesem abgeschlossenen Luftvolumen kann man eine Dehnung oder Kompression des Brustkorbes bestimmen. Der Drucksensor bestimmt die Änderung des Luftdruckes in der Kabine, der sich entgegengesetzt proportional zur Änderung des Luftdruckes im Brustkorb und damit in den Lungenbläschen verhält. Gemessen wurde:

Resistance (**R**): Der Atemwegswiderstand ist ein empfindlicher Parameter für die zentrale Atemwegsobstruktion.

Außerdem wird der **Mundverschlussdruck** gemessen. Hierbei atmet der Patient in ein Gerät, das mithilfe eines elektronisch gesteuerten Magnetventils die Atmung unterbricht und gleichzeitig den entstandenen negativen intrathorakalen Druck messen kann.

1. **P0,1**: Bei Ruheatmung wird 100 ms nach Beginn der Inspiration P0,1 als Maß für den momentanen Krafteinsatz der Inspirationsmuskulatur bzw. den Atemantrieb registriert.
2. **Pi.max**: Bei maximaler Inspiration wird Pi.max als Maximaldruck innerhalb 400 ms nach Inspirationsbeginn registriert. Pi.max kann als ein Index für die maximale Inspirationskraft der Atemmuskulatur herangezogen werden („Kapazität“) (Criée, 2003) (Whitwlaw & Derenne, 1993).

2.4.1.3.3 Hustendiagnostik:

1. Als Maß für die Einschränkung des Hustenstoßes, die bei Patienten mit ALS durch die Schwäche der Atemmuskulatur entstehen kann, wurde der Hustenspitzenstoß (**Peak Cough Flow, PCF**) mithilfe des Peak Flow Meter (s. Abb. 7) gemessen, mit dem man für klinische Zwecke hinreichend genaue Werte bestimmen kann (Suarez, et al., 2002). Der Patient hustet so stark er kann in das Mundstück hinein und das Gerät misst den stärksten Fluss (in l/min). Es wurden jeweils drei direkt aufeinander folgende Messungen durchgeführt und der höchste erreichte Wert wurde für die Berechnungen übernommen.



Abbildung 7: Peak Flow Meter zur Messung des maximalen Hustenstoßes

2. Maximale Insufflationskapazität: bei Patienten mit eingeschränkter Atemmuskulatur sagt die gemessene Vitalkapazität nichts darüber aus, wieviel Luft in die Lunge passen würde. Da uns dieser Wert aber als Voraussetzung für einen Hustenstoß interessiert, wurde die Maximale Insufflationskapazität gemessen, also das Volumen (l), das passiv in die Atemwege gepumpt werden kann (Kang & Bach, 2000). Um dieses Volumen unter den erschwerten Bedingungen (die Patienten können nicht die Luft anhalten) zu messen, wurde im Klinikum Gauting durch einen sehr erfahrenen Atemtherapeuten ein spezielles Gerät angefertigt, bestehend aus einem Mundstück, einem Beatmungsbeutel, einem Spirometer und verschiedenen Schlauchteilen (s. Abb.8)



Abbildung 8: Gerät zur Messung der maximalen Insufflationskapazität;
1: Mundstück; 2: Beatmungsbeutel; 3: Spirometer; 4: Verschlüsse

Der Patient bekommt eine Nasenklemme und umschließt mit den Lippen das Mundstück. Bei Patienten mit bulbärer Symptomatik wird stattdessen eine Maske über Mund und Nase genutzt, da sonst über die Nase Luft verloren gehen kann und die Lippen das Mundstück nicht fest genug umschließen können. Mit dem Beatmungsbeutel wird so viel Luft wie möglich in die Lunge des Patienten gepumpt und anschließend die entweichende Luft mit dem Spirometer gemessen. Damit keine Luft vor der Messung wieder in den Beatmungsbeutel gelangen kann, sind Verschlusssteile zwischen die verschiedenen Schläuche gesetzt.

2.4.1.3.4 Sputumuntersuchung

-Zytologisch: Das spontan oder mit Hilfe des cough assists gewonnene Sputum wurde im pathologischen Institut in Gauting als Ausstrichpräparat (jeweils zwei Ausstriche) bearbeitet und mit der Färbetechnik nach Papanicolaou gefärbt. Mit dieser Färbung –auch bekannt als PAP-Abstrich zur Diagnostik des Zervixkarzinoms in der Gynäkologie- kann man unterschiedliche Zellarten (Plattenepithel/Zylinderepithel) gut voneinander abgrenzen, Bakterien unterscheiden und zytopathologische Veränderungen nachweisen (Kiechle, 2011).

Ferner wurden von allen Sputen je ein Zellblock nach Gautinger-Protokoll hergestellt (s. Anhang) und von jedem Block ein bis drei Paraffinschnitte (á 5 µm) mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Diese Technik ist vor allem in der Diagnostik des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms die am weitesten verbreitete, man kann hiermit auch bei einem kleinen Probenvolumen umfangreiche Diagnostik inklusive Spezialfärbungen, Immunzytochemie und Molekularpathologie durchführen (Warth, et al., 2013).

-Mikrobiologisch: Mit Hilfe von mikrobiologischen Standardverfahren wurde das Sputum im Institut für Mikrobiologie und Laboratoriumsdiagnostik der Asklepios Fachkliniken in Gauting auf vorhandene Keime untersucht.

2.4.1.4 Objektive Kriterien anhand von Fragebögen und visuellen Analogskalen (VAS)

-Funktioneller Zustand der Patienten mit Berücksichtigung der Atemfunktion (ALS-FRS-R (Cedarbaum, et al., 1999). Die ALSFRS wurde 1996 zur Erfassung der körperlichen Einschränkungen von Patienten mit ALS im Alltag entwickelt (The ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group, 1996). 1999 wurde diese Skala ergänzt, um auch die respiratorische Situation der Patienten mit ALS besser erfassen zu können. So wird jetzt in zwölf Bereichen der Grad der Einschränkung abgefragt. Daraus ergibt sich ein Gesamtwert von 0-48, wobei höhere Werte einen geringeren Grad der Einschränkung widerspiegeln. Die interne Konsistenz beträgt 0,71 (Cedarbaum, et al., 1999). Die ALS-FRS-R wird mittlerweile als Standardverfahren sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien bei Patienten mit ALS eingesetzt (Gordon, Miller, & Moore, 2004).)

- Lebensqualität (WHOQOL-Bref (WHOQOL-Group, 1998): es handelt sich um eine vereinfachte Kurzform des WHOQOL, der weltweit genutzt wird, um die subjektive Lebensqualität von Menschen einzuschätzen. Abgefragt werden neben gesundheitlicher Zufriedenheit auch Themen in sozialen Bereichen wie Freunde, Familie, Wohnverhältnisse, Möglichkeiten zur Freizeitgestaltung u.ä. Es können in 26 Fragen 26 bis 130 Punkte erreicht werden, je höher die Punktzahl, desto höher ist die empfundene Lebensqualität.

-Angst und Depression (HADS (Hospital Anxiety and Depression scale): dieser Fragebogen ist ein in Krankenhäusern viel genutztes Instrument, um Angst und Depression bei Patienten zu detektieren. Er besteht aus 14 Items, sieben zum Thema Angst, sieben zum Thema Depression, die jeweils von 0-3 Punkte bringen. In der Auswertung bedeuten 0-7 Punkte nicht ängstlich bzw. depressiv, 8-10 Punkte sind grenzwertig und 11-21 Punkte zeigen Hinweise auf mehr oder weniger starke Ängstlichkeit bzw. Depression (Zigmont & Snaith, 1983).

- Coping-Fähigkeit („**MND coping-scale**“): dieser Fragebogen wurde speziell für Patienten entwickelt, die an einer Motoneuronerkrankung leiden, um ihre Coping-Fähigkeit zu messen, also die Fähigkeit, mit ihrer Erkrankung und den daraus resultierenden Schwierigkeiten umzugehen und Bewältigungsstrategien zu entwickeln. Es wird ein enger Zusammenhang zwischen Coping und Lebensqualität vermutet. Zu 22 Aussagen (z.B. „Ich versuche, mein Leben so normal wie möglich zu führen“ oder „Ich nehme jeden Tag, wie er kommt“) gibt es einen score von 1 bis 6, je höher die erreichte Punktzahl, desto höher die Coping-Fähigkeit. Die interne Konsistenz beträgt 0,69. (Lee, et al., 2001)

-Sozialer Rückzug („**social withdrawal scale**“): auch dieser Fragebogen wurde speziell für Patienten mit einer Motoneuronerkrankung entwickelt, da aus sozialem Rückzug- sowohl wegen eingeschränkter Mobilität als auch wegen erhöhter Depressionsneigung- eine große Einschränkung der Lebensqualität entstehen kann. Zu 24 Aussagen (z.B. „Mein soziales Leben ist von meiner Erkrankung vollkommen unbeeinflusst.“ Oder „Ich verbringe mehr Zeit alleine als sonst“ gibt es einen score von 0 bis 3, je niedriger die Punktzahl, desto höher der Soziale Rückzug. Die interne Konsistenz beträgt 0,76. (Rigby, et al., 1999)

-Dyspnoe („**MND dyspnoea rating scale**“, (MDRS)): mit diesem Fragebogen wird das Ausmaß an subjektiv empfundener Kurzatmigkeit bzw. Atemlosigkeit bei Patienten mit Motoneuronerkrankung und die dadurch entstehende psychische Belastung abgefragt. Interessanterweise konnte in Studien kein Zusammenhang zwischen gemessener Lungenfunktion und diesem subjektiven Empfinden von Dyspnoe gefunden werden (Leiner, Abramowitz, Lewis, & Small, 1965). Daher schien es wichtig, einen solchen Fragebogen zu entwickeln. Die Patienten sollen die Tätigkeiten nennen, bei denen sie kurzatmig werden, dann wird abgefragt, wie stark die jeweilige Kurzatmigkeit ausgeprägt ist, am Ende gibt es Fragen zur psychischen Belastung (z.B. „Wie oft hatten Sie in den letzten zwei Wochen ein Gefühl von Angst oder Panik, wenn Sie Schwierigkeiten hatten, Atem zu holen?“ oder „Im Allgemeinen, wie oft haben Sie sich in den letzten zwei Wochen aufgewühlt, beunruhigt oder bedrückt gefühlt?“). Es können 0 bis 44 Punkte erreicht werden, je

höher der Wert, desto höher die Atemlosigkeit und die daraus resultierende psychische Belastung. (Dougan, Connell, Thornton, & Young, 2000). Dieser Fragebogen wurde nur abgefragt, wenn die Patienten Kurzatmigkeit bzw. Atemlosigkeit angeben konnten.

Die letzten drei Fragebögen wurden vor Beginn der Studie aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt, da es noch keine deutsche Fassung gab.

-visuelle Ananalogskalen zu den Fragen:

- Wie ausgeprägt ist die Verschleimung?
- Wie sehr stört die Verschleimung?
- Wie stark schränkt die Verschleimung die Lebensqualität ein?
- Als wie ängstlich würden Sie sich einstufen?
("visual anxiety scale" (Bond, Shine, & Bruce, 1995))

Die Nutzung Visueller Analogskalen ist eine einfache Methode, um subjektives Empfinden zu messen. Sehr gebräuchlich ist z.B. eine Schmerzskala, ein Instrument, das sich gut eignet, eine Schmerztherapie zu optimieren. Auch die „visual anxiety scale“ hat sich als gute Alternative zu ausführlichen Fragebögen erwiesen (Bond, Shine, & Bruce, 1995). Die ersten drei Skalen wurden nur bei den Patienten mit Verschleimung angewandt, die „visual anxiety scale“ wurde allen Teilnehmern der Studie vorgelegt. Bei allen Visuellen Analogskalen hatten die Patienten die Möglichkeit, sich für einen Wert zwischen 0 und 100 zu entscheiden (s. Abb. 9). Patienten, die nicht mehr sprechen konnten, konnten ein Kreuz auf der jeweiligen Skala setzen. Bei Patienten, die weder sprechen noch schreiben bzw. zeigen konnten, wurde durch die Untersuchende mit einem Stift auf der Skala entlangefahren, bis sie genickt haben oder auf eine andere Weise zugestimmt haben.

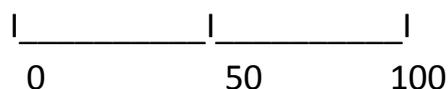


Abbildung 9: VAS ("visual analogue scale")

Alle Fragebögen und Analogskalen wurden persönlich abgefragt, ohne Anwesenheit von Dritten. Eine Kontroll-Patientin wurde am Telefon befragt, da

es nicht zumutbar gewesen wäre, die Patientin aus Niederbayern nach Gauting kommen zu lassen.

2.4.2 Retrospektiver „Ausflug“: Medikamente gegen Verschleimung

Um einen Überblick darüber zu bekommen, was bisher in den beteiligten ALS-Ambulanzen gegen Verschleimung verordnet wurde, wurden die Arztbriefe von 23 Patienten mit Verschleimung (darunter auch die 10 an der Studie teilnehmenden Patienten) daraufhin untersucht.

2.4.3 Einzelinterviews mit Patienten und Angehörigen

Mit den Patienten und ihren Angehörigen wurden **problemzentrierte Interviews** geführt, um auch persönliche Erfahrungen, Meinungen und Probleme erfassen zu können und daraus neue Hypothesen entwickeln zu können, die bei weiterer Forschung auf dem Gebiet nützlich sein könnten. Diese von Andreas Witzel entwickelte Interview-Technik lehnt sich weitgehend an das Verfahren der „Grounded Theory“ von Glaser und Strauss (Glaser & Strauss, 1998) an und nutzt das Vorwissen des Interviewers als Rahmen für die Fragen, da davon auszugehen ist, dass man dieses Vorwissen nicht ausklammern kann. Gleichzeitig wird versucht, offen auf die vom Gefragten gesetzten Schwerpunkte zu reagieren. Es entsteht so ein „induktiv-deduktives Wechselverhältnis“ um so viel (neue) Information zu dem jeweiligen Problem wie möglich zu erhalten. (Witzel, 1982)

Die Interviews erfolgten leitfadenorientiert mit der Eingangsfrage an die Patienten: „Bitte erzählen Sie mir, wie sich Ihre Verschleimung auf Ihr tägliches Leben und auf Ihre Lebensqualität auswirkt.“ bzw. an die Angehörigen: „Bitte erzählen Sie mir, wie sich die Verschleimung Ihres Angehörigen auf Ihre eigene Lebensqualität und auf Ihren gemeinsamen Alltag auswirkt, und versuchen Sie einzuschätzen, wie die Verschleimung die Lebensqualität Ihres Angehörigen beeinflusst.“ Diese Eingangsfrage war so gestellt, um die Befragten dazu zu animieren, so frei und so viel wie möglich zu dem Thema zu erzählen.

Um aus den einzelnen Gesprächen so viel Information wie möglich zu erhalten, wurde folgende „Checkliste“ für die Nachfragephase bereitgehalten (s.

Anhang): Körperliche Symptome (Fremdkörpergefühl, Ständiges Räuspern, Verschlucken, Husten, Kurzatmigkeit/Atemnot, gehäuft Infektionen, Verstärkung durch andere Symptome z.B. Schluckstörung), Veränderungen

Selbstbild/Selbstwert (Verminderte Lebensqualität, Depression, Angst, Scham, Sozialer Rückzug, Isolation) und Psychosoziale Probleme (mit dem Partner, mit der Familie, mit Freunden, mit Fremden, Rückzug der anderen). Diese Themenbereiche wurden vorher anhand von Erfahrung aus der ALS-Ambulanz und aus der Kenntnis der Studienlage zu ähnlichen Problemen erarbeitet. Die einzelnen Gespräche wurden alle von demselben Interviewer geführt, mit Einverständnis der Interviewpartner mit einem digitalen Diktiergerät aufgenommen und später vom der interviewenden Person selbst transkribiert. Hierbei wurde versucht, den genauen Wortlaut wiederzugeben, auch Pausen oder Laute wurden aufgezeichnet. Besonderheiten zur Situation, zur Stimmung des Befragten u.ä. wurden schon während und kurz nach den Interviews notiert („Postskript“).

Die Auswertung der offenen Interviews erfolgte nach der Transkription durch die **Qualitative Inhaltsanalyse** nach Mayring (Mayring, 2010, 11.Auflage (1. Auflage 1982)). Hierbei handelt es sich um eine Technik, mit der Kommunikation (also z.B. ein Interview) systematisch, regelgeleitet und theoriegeleitet analysiert werden kann. Systematisch wird vorgegangen, um sich von einer freien Interpretation abzugrenzen. Um systematisch vorgehen zu können, werden Regeln angewandt. Diese Regeln ermöglichen das Verstehen, Nachvollziehen und Überprüfen durch andere nach sozialwissenschaftlichen Methodenstandards. Das Material wird außerdem auf der Basis einer bestimmten Fragestellung (theoriegeleitet) analysiert, in unserem Fall also in Hinblick auf die Auswirkungen der zähen Verschleimung auf die Lebensqualität.

Mit einer Fragestellung im Hinterkopf werden alle Textstellen herausgefiltert, die etwas über das Thema aussagen. Es werden Analyseeinheiten festgelegt, also welches der kleinste und der größte Materialbestandteil ist, der unter eine Kategorie fallen kann. Es werden die Themen herausgefiltert, die besonders relevant zu sein scheinen und in Kategorien unterteilt. Die zu den Kategorien passenden Textstellen werden dann **paraphrasiert**, das heißt in eine knappere, nur auf den Inhalt beschränkte Form umgeschrieben. Dabei werden nicht inhaltstragende Textbestandteile gestrichen, die inhaltstragenden Textbestandteile auf eine einheitliche sprachliche Ebene übersetzt (z.B. werden bayerische Ausdrücke „übersetzt“ oder durch reduzierte Deutschkenntnis entstandene „Fehler“ korrigiert) und auf eine grammatikalische Kurzform transformiert.

Im nächsten Schritt werden die Aussagen **generalisiert**, also auf ein bestimmtes Abstraktionsniveau gehoben und am Ende alle zu einem Thema gehörenden Generalisierungen zu einer (für alle Aussagen gültige) Kernaussage **reduziert**.

Durch eine weitere Person wird die Analyse wiederholt und hiermit die Wiederholbarkeit überprüft.

2.5 Statistik

Für die Statistik wurde die Programme Excel (Microsoft Excel 2010) und SPSS (IBM SPSS Statistics 20) genutzt. Als Statistische Verfahren wurden bei Normalverteilung der T-Test, bei nicht normalverteilten Ergebnissen der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Außerdem wurde eine multivariable lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Wegen der geringen Fallzahl konnte dabei nur ein confounder berücksichtigt werden, da sonst eine konsistente Schätzung der Effekte nicht mehr gewährleistet gewesen wäre. Ergebnisse mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Wegen der geringen Zahl an untersuchten Patienten wurden aber auch Ergebnisse mit höheren p-Werten in die Überlegungen mit eingebunden. Zur graphischen Darstellung wurden bei nicht normalverteilten Ergebnissen Boxplots genutzt. In dieser Darstellungsform können die Ergebnisse auf einen Blick veranschaulicht werden. Die box entspricht dem sogenannten Interquartilsabstand, in dem 50% der Daten liegen. Durch eine fett gedruckte Linie wird der Median dargestellt, Minimum und Maximum erkennt man an den Enden der sogenannten Antennen („whisker“) oder als Ausreißer (s.Abb.10).

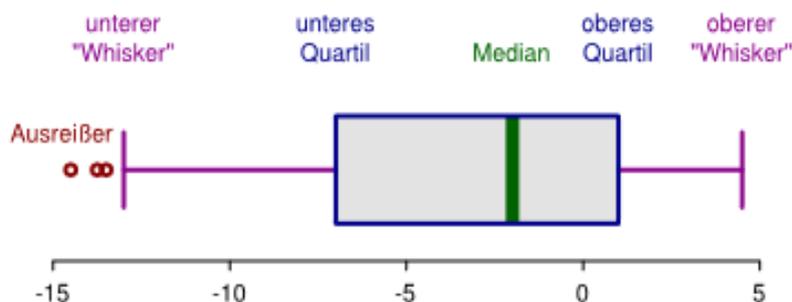


Abbildung 10: Bestandteile eines Boxplots (RobSeb, 2014)

Boxplots wurden nur zur Veranschaulichung von signifikanten bzw. fast signifikanten Ergebnissen verwendet. Bei normalverteilten Ergebnissen wurden zur Darstellung der Mittelwerte sogenannte Fehlerbalken genutzt.

2.6 Ethik

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der LMU genehmigt, alle Patienten und Angehörigen wurden vor Teilnahme an der Studie durch einen Arzt aufgeklärt und haben eine Einwilligungserklärung unterschrieben.

2.7 Finanzierung

Die entsprechenden Räumlichkeiten, Fragebögen und die Datenverarbeitung wurden als Eigenleistung erbracht. Die Spirometrie, Hustendiagnostik, Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie wurden im Lungenfunktionslabor der Asklepios Fachkliniken München-Gauting erbracht. Die Finanzierung des Arbeitsaufwandes erfolgte über eine Zuwendung für wissenschaftliche Projekte durch den Verein zur Förderung der Lungenheilkunde e.V., Sitz 82131 Gauting, Robert-Koch-Allee 2.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Anamnese

3.1.1 Demografie, Diagnose, Krankheitsverlauf, Eigenanamnese und Therapie

Einen ersten Überblick über die teilnehmenden Patienten und die passenden Kontrollen bietet Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht "Matching"

Patienten				Kontrollen			
Pseudonym	Geschlecht	Alter	„onset“	Pseudonym	Geschlecht	Alter	„onset“
P001	Weiblich	76	„bulbar“	K007	Weiblich	65	„bulbar“
P002	Männlich	68	„limb“	K001	Männlich	70	„limb“
P003	Weiblich	70	„limb“	K005	Weiblich	71	„limb“
P004	Männlich	74	„limb“	K004	Männlich	71	„limb“
P005	Weiblich	57	„bulbar“	K002	Weiblich	48	„bulbar“
P006	Weiblich	56	„limb“	K010	Weiblich	62	„limb“
P007	weiblich	60	„limb“	K008	Weiblich	61	„limb“
P009	Männlich	70	„limb“	K003	Männlich	82	„limb“
P010	Männlich	73	„limb“	K009	Männlich	70	„limb“
P011	Weiblich	70	„bulbar“	K011	Weiblich	65	„bulbar“

3.1.1.1 Die Patienten

Sechs von den zehn untersuchten Patienten mit zäher Verschleimung waren Frauen, vier Männer. Das Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme betrug 70 Jahre (Median; Min. 56, Max. 76 Jahre).

Bei drei der zehn Patienten war die Erkrankung bulbär ausgebrochen, bei den anderen sieben Patienten an den Extremitäten („limb onset“). Bei zwei Patienten war besonders das 1. Motoneuron betroffen, bei dreien vor allem das 2. Motoneuron (s. Tab. 4). Die Erkrankungsdauer lag zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bei 25 Monaten (Median; Min. 11, Max. 192 Monate), Die mit dem ALS-FRS-R gemessene durch ALS resultierende körperliche Einschränkung lag bei den Patienten bei 25,5 von 48 (Median; Min 9; Max. 37). Unter dem Symptom der zähen Verschleimung litten die Patienten seit 5,5 Monaten (Median; Min. 2, Max. 30).

Tabelle 4: Diagnose Patienten

Patienten	Erste dokumentierte Diagnose	Brief vom	Begründung	Verlauf	endgültige Diagnose
P001, w, b, 76 J.	progressive Bulbärparalyse am ehesten im Rahmen einer Motoneuronerkrankung(MND)	02.11.2011	In den Extremitäten keine eindeutigen Hinweise auf Läsion des 2. MN, jedoch auf allen Etagen Hinweise auf eine Schädigung des 1. MN	Zusätzlich Zeichen des 2. MN in den Extremitäten	MND (ALS)
P002, m, l, 68 J	MND mit vorwiegender Beteiligung des 1. MN	23.12.2005	Hinweise auf Beteiligung beider MN, Spastik im Vordergrund	bulbäre Symptomatik, gesteigerte Reflexe	MND (ALS, Betonung 1. MN)
P003, w, l, 70 J.	MND mit bisher ausschließlicher Beteiligung des 2. MN	29.10.2009	Keine Hinweise auf Läsion des 1. MN	weiterhin v.a. 2. MN	MND (2.MN)
P004, m, l, 74	ALS seit 1995	02.10.2005	Keine Begründung, klinisch vor allem 2.MN betroffen	weiterhin v.a. 2. MN	MND (2.MN)
P005, w, b, 57 J.	Verdacht auf MND	06.11.2009	Klinik (v.a. Schluckstörung) und Schädigung 2. MN im EMG	gesteigerte Reflexe und Spastik im Vordergrund	MND (ALS, Betonung 1.MN)
P006, w, l, 56 J.	Verdacht auf MND	07.08.2008	zunehmende Schwäche Arme und Beine	2.MN im Vordergrund	MND (2. MN)
P007, w, l, 60 J.	ALS	23.09.2011	Hinweise auf Beteiligung beider MN	ALS weiterhin bestätigt	MND (ALS)
P009, m, l, 70 J.	ALS	22.04.2010	eindeutig Zeichen von Beteiligung 1. und 2. MN	ALS weiterhin bestätigt	MND (ALS)

P010,m, l, 73 J.	ALS	29.04.2011	Hinweise auf Beteiligung beider MN	ALS weiterhin bestätigt	MND (ALS)
P011, w, b, 70 J.	ALS	23.03.2012	Beteiligung beider MN	ALS weiterhin bestätigt	MND (ALS)

Abkürzungen: P= Patient; w=weiblich; m=männlich; b="bulbar"; l="limb" J=Jahre; MN=Motoneuronen MND= Motoneuron disease; EMG: Elektromyographie

3.1.1.2 Die Kontrollen

Durch das „matching“ nach Geschlecht, Alter und „onset“ ergibt sich bei den Kontrollpatienten eine ähnliche demographische Verteilung. Dadurch, dass zwischen zwei „Paaren“ ein höherer Altersunterschied bestand, ergibt sich bei den Kontrollen eine etwas (nicht signifikant, s. Abb. 11) unterschiedliche Altersverteilung (Median 67,5 Jahre, Min 48, Max. 82). Die Erkrankungsdauer unterschied sich nicht stark von denen der Patienten mit Verschleimung, sie lag bei 25,5 Monaten (Median; Min. 14, Max. 151 Monate)(s. Tab. 5 und Abb. 12).

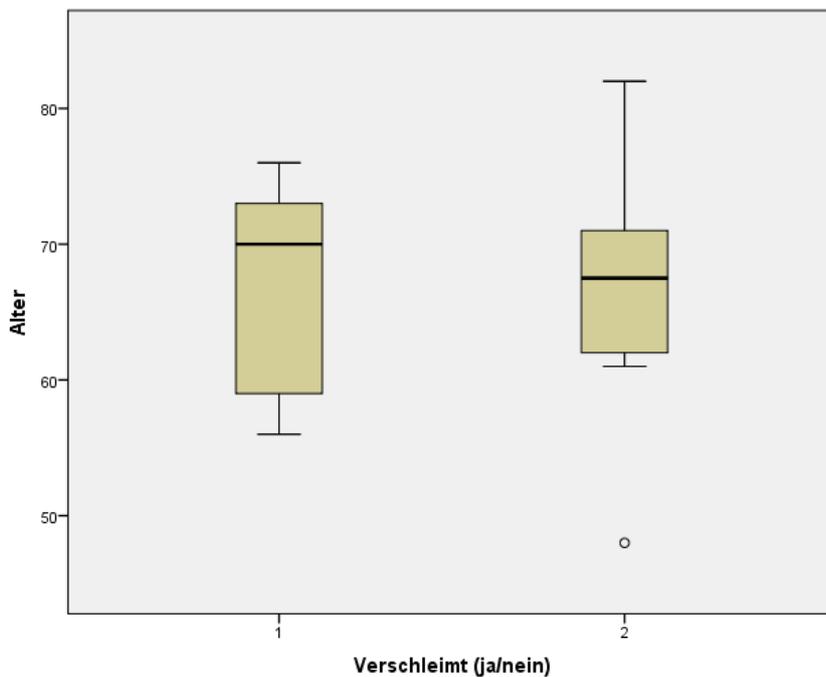


Abbildung 11: Alter Patienten(1) und Kontrollen (2)

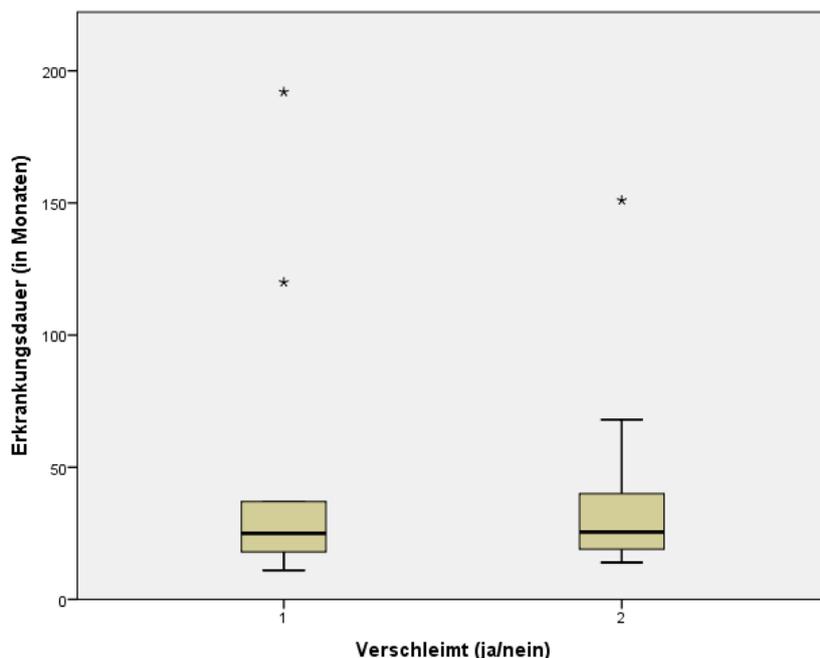


Abbildung 12: Vergleich Erkrankungsdauer Patienten(1) und Kontrollen (2)

Tabelle 5: Alter und Erkrankungsdauer

		Patienten	Kontrollen	Signifikanz
Alter	Median	70	67,5	0,82 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	56	48	
	Max	76	82	
Erkrankungsdauer	Median	25	25,5	0,74 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	11	14	
	Max	192	151	

Bei zwei Kontrollen war besonders das erste Motoneuron betroffen und bei drei anderen das zweite (s.Tab.6). Die körperliche Einschränkung war mit 38,5 von 48 (Median; Min 24; Max. 44) deutlich geringer als die der Patienten (s. Tab. 7 und Abb. 13).

Tabelle 6: Diagnose Kontrollen

Kontrollen	Diagnose	Brief vom	Begründung	Verlauf	endgültige Diagnose
K007, w, b, 65 J.	progressive Bulbärparalyse, ohne Hinweis auf eine Beteiligung der Extremitäten	26.11.2009	kein Hinweis auf Beteiligung der Extremitäten	Zusätzlich Zeichen einer Beteiligung des 2. MN den	MND (2. MN)

				Extremitäten	
K001, m, l, 70 J.	ALS	25.03.2010	Zeichen einer Beteiligung beider MN	ALS weiterhin bestätigt	MND (ALS)
K005, w, l, 73 J.	V.a. primäre Lateralsklerose, über die Zeit nicht bestätigt	11.02.2011	spastisch rechts betonte Paraparese, keine Hinweise auf Beteiligung des 2. MN	MND (ALS mit vorwiegend bulbärer Symptomatik)	MND (ALS mit Betonung 1.MN)
K004, m, l, 72 J.	Verdacht auf ALS, Betonung 2. MN	29.08.2006	nur Schädigung 2. MN nachzuweisen	weiterhin keine eindeutigen Zeichen einer Beteiligung des 1. MN	MND (2.MN)
K002, w, b, 48 J.	V.a. primäre Lateralsklerose, über die Zeit nicht bestätigt	08.04.2011	keine Hinweise auf Läsion des 2. MN	Hinweise auf 2.MN	MND (ALS, Betonung 1.MN)
K010, w, l, 60 J.	MND	20.01.2012	Paresen nur untere Extremität, gesteigerte Reflexe, keine Faszikulationen	nicht bekannt	MND (ALS, Betonung 2.MN)
K008, w, l, 61	MND	20.04.2011	1. und 2. MN. Nur untere Extremität beteiligt	nicht bekannt	MND (ALS)
K003, m, l, 81 J.	MND	16.03.2011	Hauptsächlich 2.MN, nur geringe Beteiligung des 1. MN, Asymmetrie der Reflexe	Beteiligung 1. MN verstärkt	MND (ALS)
K009, m, l, 70 J.	ALS	28.03.2011	Zeichen einer Beteiligung beider MN	weiterhin bestätigt	MND (ALS)
K011, w, b, 65 J.	ALS, bulbäre Verlaufsform	05.07.2011	Zeichen einer Beteiligung beider MN	nicht bekannt	MND (ALS)

Abkürzungen: K=Kontrolle; w=weiblich; m=männlich; J: Jahre; MN: Motoneuron; MND: Motoneuron disease

Tabelle 7: ALS-FRS-R

		Patienten	Kontrollen	Signifikanz
ALS-FRS-R	Median	25,5	38,5	0,001 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	9	24	
	Max	37	44	

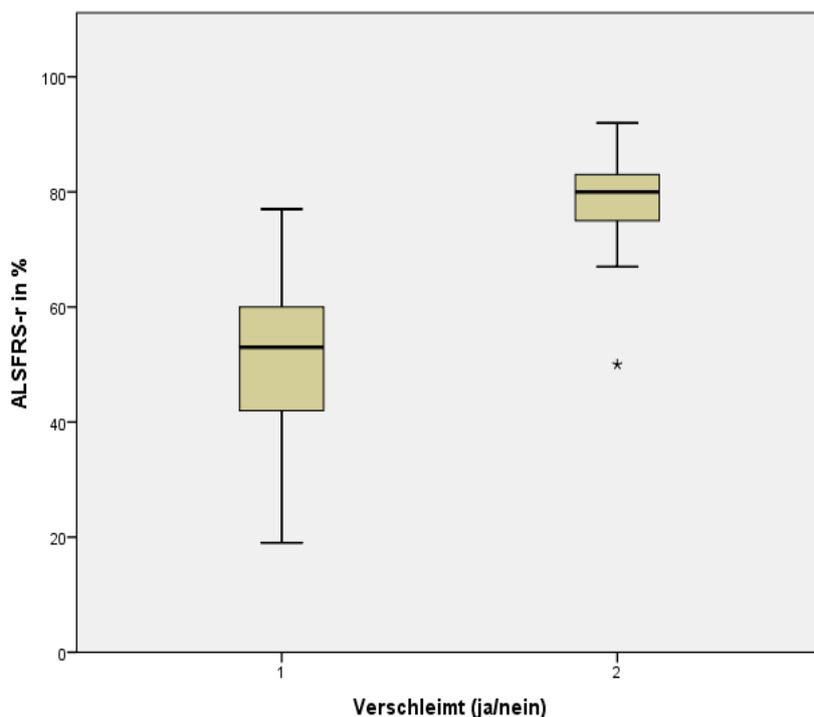


Abbildung 13: Vergleich ALS-FRS-R (in Prozent vom maximal erreichbaren Wert) bei Patienten (1) und Kontrollen (2)

Man kann auch einzelne Aspekte der ALS-FRS-R vergleichen, z.B. die Unterpunkte Sprache, Gehen, Atmung. Hier kann man erkennen, dass die Erkrankung bei den Patienten mit Verschleimung vor allem in den „bulbären“ Bereichen sehr viel weiter fortgeschritten ist als bei denen ohne Verschleimung. Z.B. konnten nur zwei von zehn Patienten noch normal sprechen aber sechs von zehn Kontrollen (s. Tab. 8) Nur ein Patient mit Verschleimung gab keinen übermäßigen Speichelfluss an aber 7 Kontrollen (s. Tab.9). Bei den Kontrollen hatten fünf Patienten keinerlei bulbäre Symptomatik, bei den Patienten mit Verschleimung hatten alle eine zumindest beginnende bulbäre Symptomatik.

Tabelle 8: ALS-FRS-R, Sprache: 0= Verlust der verständlichen Sprache; 1: Sprache kombiniert mit nonverbaler Kommunikation; 2= nur verständlich bei Wiederholungen; 3= Wahrnehmbare Sprachstörungen; 4= Normaler Sprachfluss)

Sprache	0	1	2	3	4
---------	---	---	---	---	---

Patienten	4	0	1	3	2
Kontrollen	1	1	0	2	6

Tabelle 9: ALS-FRS-R, Speichelfluss (0= Deutliches Sabbern; Taschentuch ständig erforderlich; 1= deutlich erhöht; sabbert etwas; 2= Mäßig vermehrt; eventuell geringes Sabbern; 3= Gering, aber eindeutig übermäßig; eventuell nächtliches Sabbern; 4= Normal)

Speichelfluss (score)	0	1	2	3	4
Patienten (n)	2	1	3	3	1
Kontrollen	1	0	1	1	7

Tabelle 10: ALS-FRS-R, Schlucken (0= Keine orale Nahrungsaufnahme (ausschließlich Sondenernährung); 1= Ergänzende Sondenernährung erforderlich; 2= Änderung der Nahrungskonsistenz notwendig; 3= Beginnende Essprobleme, gelegentliches Verschlucken; 4= Normale Essgewohnheiten)

Schlucken	0	1	2	3	4
Patienten	1	2	3	3	1
Kontrollen	0	0	2	3	5

Tabelle 11: ALS-FRS-R, Dyspnoe (0= Ständige Beatmung; 1= Intermittierende Unterstützung (z.B. nachts) bei der Atmung nötig; 2= Kurzatmigkeit in Ruhe; 3= Kurzatmigkeit bei minimaler Anstrengung (z.B. beim Gehen oder Sprechen); 4= Normal)

Dyspnoe	0	1	2	3	4
Patienten	0	2	2	4	2
Kontrollen	0	0	0	3	7

Die Motorik der Extremitäten betreffend, waren die Unterschiede nicht ganz so groß. Z.B. kann jeweils die größte Gruppe mit Unterstützung bzw. Hilfsmittel gehen (2 Punkte).

Tabelle 12: ALS-FRS-R, Gehen (0= Keine zielgerichtete Beinbewegung möglich; 1= Nicht gehfähig, aber anderweitiges Fortbewegen möglich; 2= Geht mit Unterstützung/Hilfsmittel; 3= Beginnende Schwierigkeiten beim Gehen; 4= normal)

Gehen	0	1	2	3	4
Patienten	3	0	6	1	0
Kontrollen	0	2	4	2	2

Tabelle 13: ALS-FRS-R Handschrift (0= Kann Stift nicht halten; 1= Kann Stift halten, aber nicht schreiben; 2= Nicht alle Wörter sind lesbar; 3= Langsam oder schlampig, alle Wörter sind lesbar; 4= normal)

Handschrift	0	1	2	3	4
Patienten	1	1	4	1	3
Kontrollen	0	0	1	3	7

3.1.2 Nebenerkrankungen, Medikamente

Häufigste Nebenerkrankungen waren bei den Patienten arterielle Hypertonie (4), Schilddrüsenerkrankungen (4), Herzerkrankungen (3) und Lungenerkrankungen (zwei Patientinnen litten unter Asthma). Drei Patienten hatten keine Nebenerkrankung.

Auch bei den Kontrollen war arterielle Hypertonie die häufigste Nebenerkrankung (5), gefolgt von orthopädischen Erkrankungen wie Bandscheibenvorfällen u.ä. (4). Drei Kontrollen litten unter einer Schilddrüsenerkrankung, zwei an Diabetes Mellitus Typ 2. Zwei Kontrollen hatten keine Nebenerkrankung.

Daraus ergab sich auch die Häufigkeitsverteilung der zur Behandlung der Nebenerkrankungen eingenommenen Medikamente (s. Tab. 14)

Tabelle 14: Medikamente zur Behandlung der Nebenerkrankungen

Erkrankung	Patient	Kontrolle
Art. Hypertonus	P001: Valsartan P004: Ramipril compact, Ramipril P007: Bisoprolol, Furosemid P011: Ramilich	K001: Enalapril K003: Doxazosin K005: Ramipril K009: Bisoprolol K010: Enalapril, Hydrochlorothiazid
Schilddrüse	P001: L-Thyroxin P007: L-Thyroxin	K004: L-Thyroxin K007: Jodid K011: L-Thyroxin
Herz	P001: Phenprocoumon (bei VHF) P004: ASS 100 und Lercanidipin (bei KHK) P007: ASS 100 und Bisoprolol (bei fragl. Herzinsuffizienz)	
Diabetes Mellitus II		K003: Sitagliptin K010: Metformin

Für die Grunderkrankung ALS nahmen 8 der Patienten und 7 der Kontrollen Riluzol ein.

Für die aus ALS resultierenden Symptome wurden folgende Medikamente eingenommen:

Tabelle 15: Medikamente zur Behandlung der aus ALS resultierenden Symptome

Symptom	Patient	Kontrolle
Muskelkrämpfe	P002, P006, P011: Magnesium	K005, K009, K011: Magnesium
Depression	P002: Citalopram P003: Citalopram	K001: Citalopram K004: Escitalopram K007: Mirtazapin K008: Escitalopram und Mirtazapin

		K010: Citalopram
Angst/Panik	P005: Lorazepam P006: Baldriantropfen, Lorazepam b.B.	K010: Lorazepam b.B.
Hypersalivation	P001, P002, P003, P005: Scopodermplaster P005: Amitriptylin und Atropin P011: Trimipramin	K005: Amitriptylin

Um uns einen Überblick zu verschaffen, welche Therapieoptionen an den beteiligten ALS-Ambulanzen gegen die Verschleimung genutzt wurden, haben wir in Arztbriefen von 23 Patienten –darunter die 10 an der Studie teilnehmenden Patienten- nachgelesen und folgende Tabelle erstellt:

Tabelle 16: Beispiele für bisher eingesetzte Medikamente und Hilfsmittel bei 23 Patienten mit Verschleimung der ALS-Ambulanzen Großhadern und Rechts der Isar

Medikament/ Hilfsmittel	eingenom- men/ genutzt	empfoh- len	hilft	NW/Probleme	KI	Abgesetzt
Cough assist™	4	8	ja (3), nein (1)	Halsschmerzen (1)		0
Absaugen (über Mund oder Kanüle)	3 (2 Mund, 1 Kanüle)	0	ja(3)	verschlimmert Verschleimung (1)		0
Skopolamin (Scopoderm TS®)	7	6	ja (3), nein(1), k.A. (3)	NW: Hautaus- schlag(1), trockener Mund(1), Schwindel(1)	Glaukom (1)	3
Acetylcystein (ACC®)	5	2	ja(5)	Keine	Reduzier- ter Husten- stoß (3)	0
Amitriptylin, Trimipramin	4	2	nein(1), k.A. (3)	Müdigkeit (1)		2
Atropin (Dysurgal®)	1	1	k.A.(1)	k.A.(1)		0
Clenbuterol+Ambroxol (Spasmomucosolvan®)	1	0	ja(1)	Keine		0

Es wurde also vor allem die Hypersalivation als mögliche Ursache für die Verschleimung therapiert, bzw. mechanisch der Schleim entfernt.

3.1.3 Suchtanamnese

Zwei Patienten und eine Kontrolle waren Raucher, im Röntgenbefund des einen Patienten zeigte sich ein COPD-Aspekt. Dieser Patient benötigte aber keine

COPD-Therapie, hatte außer der Verschleimung keine COPD-Symptome. Bei schwieriger Patientenrekrutierung entschieden wir uns, den Patienten trotzdem einzuschließen.

Keiner der Patienten oder Kontrollen hat erhöhten Alkoholkonsum angegeben.

3.1.4 Hilfsmittel

Vier der Patienten hatten eine PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie, ein künstlicher Zugang durch die Bauchdecke zum Magen), aber keine der Kontrollen. Acht der Patienten brauchten mindestens periodisch Nichtinvasive Beatmung (NIV), dies war nur bei drei der Kontrollen der Fall. Zwei Patienten nutzten bereits einen Cough-assist™, dreien wurde er kurz vor Beginn der Studie empfohlen, war aber noch nicht im Einsatz. Keine der Kontrollen brauchte einen Cough-assist™.

3.2 Ergebnisse der körperlichen Untersuchung

In der körperlichen Untersuchung unterschieden sich die zwei Gruppen vor allem die Atmung betreffend, Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur und BMI differierten kaum. Die Patienten atmeten mit einer Frequenz von 18/Min (Median; Min: 14, Max: 20), die Kontrollen nur mit 16/Min (Median; Min: 14, Max: 17) Die Atemfrequenz differierte somit fast signifikant ($p=0,079$) (s. Tab. 17 und Abb. 14).

Tabelle 17: Ergebnisse der körperlichen Untersuchung

		Patient	Kontrolle	Signifikanz
Herzfrequenz	Mittelwert	74,5	76,6	0,65 (T-Test)
	Standardabweichung	6,5	4,6	
	Mittlere Differenz	1,7		
MAD (Mittlerer Arterieller Druck)	Mittelwert	101	95	0,46 (T-Test)
	Standardabweichung	7	10	
	Mittlere Differenz	-2,06		
Atemfrequenz	Median	18	16	0,08 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	14	14	
	Max	20	17	
Temperatur	Mittelwert	36,74	36,7	0,77 (T-Test)
	Standardabweichung	0,35	0,17	
	Mittlere Differenz	0,04		
BMI („body mass index)	Mittelwert	26,19	25,58	0,87 (T-Test)
	Standardabweichung	10,43	3,79	
	Mittlere Differenz	0,61		

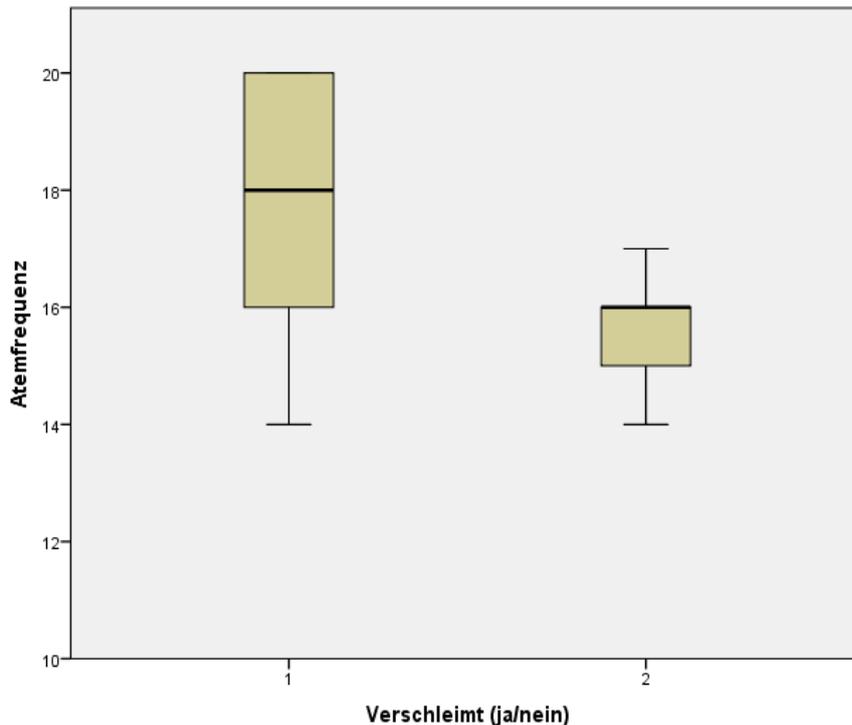


Abbildung 14: Vergleich Atemfrequenz Patienten (1) und Kontrollen (2)

Als Zeichen von Ateminsuffizienz zeigte sich bei drei Patienten und keiner Kontrolle die Nutzung der Atemhilfsmuskulatur, Zyanose zeigte sich in beiden Gruppen nicht. Stehende Hautfalten als Zeichen von Dehydratation zeigten sich bei einem Patienten und bei keiner Kontrolle.

3.3 Ergebnisse der Laborwerte

In der folgenden Tabelle werden die Laborwerte der Patienten mit denen der Kontrollen verglichen. Wie man sehen kann, ist der einzige Wert, in dem sich die beiden Gruppen nahezu signifikant unterscheiden ($p=0,06$) das Kreatinin (s. Tab. 18 und Abb. 15). Da das Kreatinin nicht nur ein Wert zur Bestimmung der Nierenfunktion ist, sondern auch bei Abbau von Muskelzellen entsteht, korreliert es mit der klinischen Verschlechterung der Patienten (Ikeda, Hirayama, Takazawa, Kawabe, & Iwasaki, 2012).

Als Hinweis darauf, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchungen nicht an einem Infekt der Atemwege erkrankt waren, kann man die Entzündungswerte (Leukozyten und CRP), die sogar leicht niedriger sind als bei den Kontrollen. Auch interessant ist, dass sich der Hämatokrit der beiden Gruppen so gut wie nicht unterscheidet. Der Hämatokrit beschreibt den Anteil der Erythrozyten am Gesamtvolumen des Blutes. Er ist zum Beispiel bei

Dehydratation erhöht, unser Ergebnis würde also nicht die These unterstützen, dass Flüssigkeitsmangel zu verstärkter Verschleimung führen kann.

Tabelle 18: Ergebnisse der Laborwerte

		Patienten	Kontrollen	Signifikanz
Hämoglobin (g/dl)	Median	14,3	13,85	0,85 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	11,6	11,4	
	Max	15	16,5	
Hämatokrit (L/L)	Mittelwert	0,41	0,41	0,98 (T-Test)
	Standardabweichung	0,03	0,04	
	Mittlere Differenz	0,0004		
MCV (fl)	Mittelwert	88,92	86,7	0,25 (T-Test)
	Standardabweichung	4,18	2,57	
	Mittlere Differenz	10,68		
MCH (pg)	Mittelwert	29,69	29,7	0,99 (T-Test)
	Standardabweichung	1,59	1,42	
	Mittlere Differenz	-0,01		
MCHC (g/dl)	Mittelwert	33,47	34,14	0,09 (T-Test)
	Standardabweichung	0,84	0,73	
	Mittlere Differenz	-0,67		
Erythrozyten (T/l)	Median	4,85	4,64	0,79 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	3,8	4,2	
	Max	5,14	5,4	
Thrombozyten (G/l)	Mittelwert	245,6	277,3	0,24 (T-Test)
	Standardabweichung	35,83	86,01	
	Mittlere Differenz	-31,70		
Leukozyten (G/l)	Mittelwert	7,2	7,32	0,9 (T-Test)
	Standardabweichung	1,63	2,19	
	Mittlere Differenz	-0,12		
Lymphozyten	Mittelwert	20,4	26,4	0,96 (T-Test)
	Standardabweichung	3,2	9,35	
	Mittlere Differenz	-6,00		
Granulozyten	Mittelwert	69,8	64,3	0,12 (T-Test)
	Standardabweichung	5,99	8,14	
	Mittlere Differenz	5,50		
Natrium (mmol/l)	Mittelwert	139,4	140,1	0,96 (T-Test)
	Standardabweichung	2,87	4,11	
	Mittlere Differenz	-0,70		
Kalium (mmol/l)	Mittelwert	4,25	4,32	0,63 (T-Test)
	Standardabweichung	0,29	0,32	
	Mittlere Differenz	-0,07		
Kreatinin (mg/dl)	Median	0,7	0,8	0,06 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	0,2	0,7	
	Max	2,1	1,1	

Harnstoff (mg/dl)	Median	35	30	0,35 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	19	23	
	Max	77	42	
BZ/Glucose (mg/dl)	Median	102,5	92	0,11 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	82	66	
	Max	366	161	
Gesamteiweiß (g/l)	Median	7,2	7,25	0,74 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	1,3	6,3	
	Max	7,9	7,9	
GOT (U/l)	Mittelwert	28,1	28,9	0,89 (T-Test)
	Standardabweichung	12,04	11,63	
	Mittlere Differenz	-0,80		
GPT (U/l)	Mittelwert	34,1	35,8	0,86 (T-Test)
	Standardabweichung	21,38	18,42	
	Mittlere Differenz	-1,70		
Gamma-GT (U/l)	Median	38	26	1,00 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	12	16	
	Max	225	239	
CK gesamt (U/l)	Median	141,5	137,5	0,97 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	37	83	
	Max	618	330	
CRP (mg/l)	Median	1,3	1,9	0,18 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	0,1	0,5	
	Max	67,8	57,9	

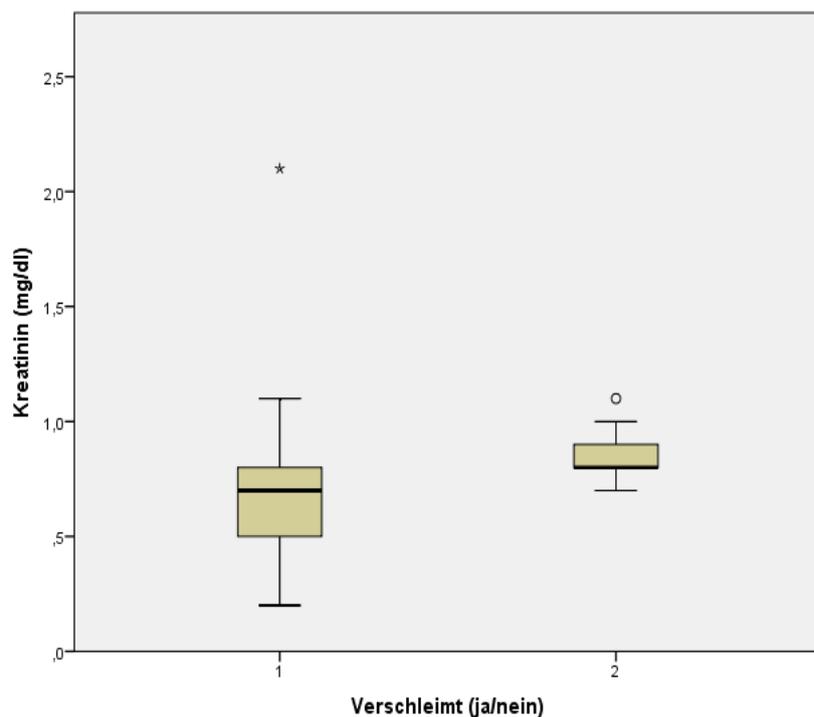


Abbildung 15: Vergleich der Kreatininwerte von Patienten (1) und Kontrollen (2)

3.4 Ergebnisse der Lungen- und Hustenuntersuchungen

Die Untersuchung der Lungen- und Hustenfunktion wurde bei sämtlichen Patienten und Kontrollen in der Lungenfachklinik in Gauting durchgeführt, nur zwei Kontrollen war die Fahrt nach Gauting wegen der großen Entfernung nicht zuzumuten, wir verzichteten daher auf die Hustendiagnostik und ließen die Lungendiagnostik bei Pneumologen vor Ort durchführen, wobei einzelne Werte nicht untersucht wurden.

In den unter „Material und Methoden“ ausführlicher beschriebenen Untersuchungen der Lunge, sieht man große Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Die Patienten mit Verschleimungsproblematik zeigen teilweise signifikant schlechtere Lungenwerte. Vor allem die Lungenwerte, die stark abhängig von einer funktionierenden Atemmuskulatur sind, wie z.B. die Vitalkapazität, die mit 61,49 % vom Soll (Mittelwert; SD: 24,94) deutlich verringert ist, während die Kontrollen noch einen Wert von 95,07% vom Soll erreichen konnten (Mittelwert, SD: 22,46, $p = 0,008$) (s. Tab. 19 und Abb. 16). Auch die erreichte Einsekundenkapazität (FEV1) der Patienten ist mit 62,52% vom Soll (Mittelwert, SD: 27,23) signifikant niedriger als die der Kontrollen ($p = 0,006$) (Abb. 17). Nicht signifikant aber dennoch deutlich unterscheiden sich ebenso die Werte der Blutgasanalyse, vor allem der erhöhte Bikarbonatwert

und die erhöhte Basenabweichung (BE) zeigen, dass die Patienten eine respiratorische Azidose stärker ausgleichen müssen (Abb. 20 und 21).

Bei der Mundverschlussdruckmessung wurden in beiden Gruppen sehr heterogene Werte für $p_{0,1}$ (als Maß für den Atemantrieb) gemessen, der Median ist fast gleich (Patienten: 138,35 (%Soll))(Median; Min: 53, Max: 284,5); Kontrollen: 138,1(%Soll) (Median; Min: 63, Max: 191,9). Pi_{max} als Wert für die Kapazität der Atemmuskulatur unterscheidet sich zwar nicht signifikant ($p=0,24$) aber doch deutlich (Patienten: 29,22(%Soll) (Mittelwert; SD: 12,08); Kontrollen: 37,98 (%Soll) (Mittelwert; SD: 16,52).

Wie zu erwarten, unterscheiden sich auch die Werte der Hustenuntersuchung sehr deutlich, die Patienten konnten einen Hustenstoß von 150 l/min produzieren (Median; Min: 70, Max: 200), die Kontrollen husteten 260 l/min (Median; Min: 200, Max 460, $p: 0,08$) (Abb.22).

Tabelle 19: Ergebnisse der Lungen- und Hustenuntersuchung

		Patienten	Kontrollen	Signifikanz
Vitalkap. (%Soll)	Mittelwert	61,49	95,07	0,008 (T-Test)
	Standardabweichung	24,94	22,46	
	Mittlere Differenz	-33,58		
FVC (%Soll)	Median	66	85,6	0,07 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	31,4	55	
	Max	116,8	135,3	
FEV1 (%Soll)	Mittelwert	62,52	99,16	0,006 (T-Test)
	Standardabweichung	27,23	21,54	
	Mittlere Differenz	-36,64		
FEV1/FVC (%Soll)	Mittelwert	96,05	97,06	0,89 (T-Test)
	Standardabweichung	10,81	15,83	
	Mittlere Differenz	-1,00		
Resistance (%Soll)	Mittelwert	79,48	91,66	0,53 (T-Test)
	Standardabweichung	34,05	46,38	
	Mittlere Differenz	-12,18		
$P_{0,1}$ (%Soll)	Median	138,35	138,1	0,55 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	53	63	
	Max	284,5	191,9	
Pi_{max} (%Soll)	Mittelwert	29,22	37,98	0,24 (T-Test)
	Standardabweichung	12,08	16,52	
	Mittlere Differenz	-8,76		
PEF (%Soll)	Mittelwert	51,97	86,86	0,08 (T-Test)
	Standardabweichung	22,88	21,43	
	Mittlere Differenz	-26,20		
pO_2 (mmHg)	Mittelwert	72,42	72,8	0,41 (T-Test)

	Standardabweichung	5,46	8,79	
	Mittlere Differenz	6,33		
pCO ₂ (mmHg)	Median	37,9	36,35	0,16 (Mann-Whitney-U-Test)-Test)
	Min	33,2	32,9	
	Max	56,1	40,1	
SO ₂ (%)	Median	94,6	95,55	0,45 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	92,4	92,3	
	Max	96,9	97,1	
Bikarbonat(mmol/l)	Mittelwert	27,94	25,04	0,08 (T-Test)
	Standardabweichung	4,09	0,97	
	Mittlere Differenz	2,89		
BE (mmol/l)	Median	3,45	1,85	0,08 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	-0,29	-1,1	
	Max	6,8	4,01	
Peak cough flow	Median	150	260	0,08 (Mann-Whitney-U-Test)
(l/min)	Min	70	200	
	Max	200	420	
Max Insuffl.kap.	Median	2700	3200	0,08 (Mann-Whitney-U-Test)
(ml)	Min	1200	2500	
	Max	3500	5710	

Abkürzungen: Vitalkap= Vitalkapazität; FVC= Forcierte Vitalkapazität; FEV1=Forciertes Expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde; P0,1=Mundverschlussdruck nach 100 ms; Pi.max: Mundverschlussdruck bei maximaler Inspiration; PEF= Peak expiratory flow; SO₂: Sauerstoffsättigung; BE= Base Excess; Max Insuffl.kap.= Maximale Insufflationskapazität.

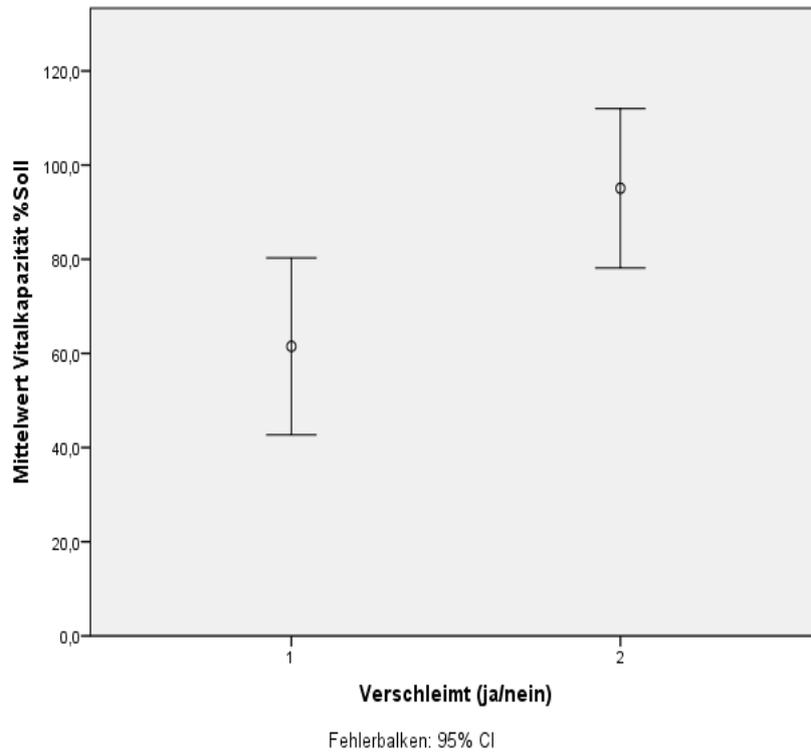


Abbildung 16: Vergleich der Vitalkapazität von Patienten (1) und Kontrollen (2)

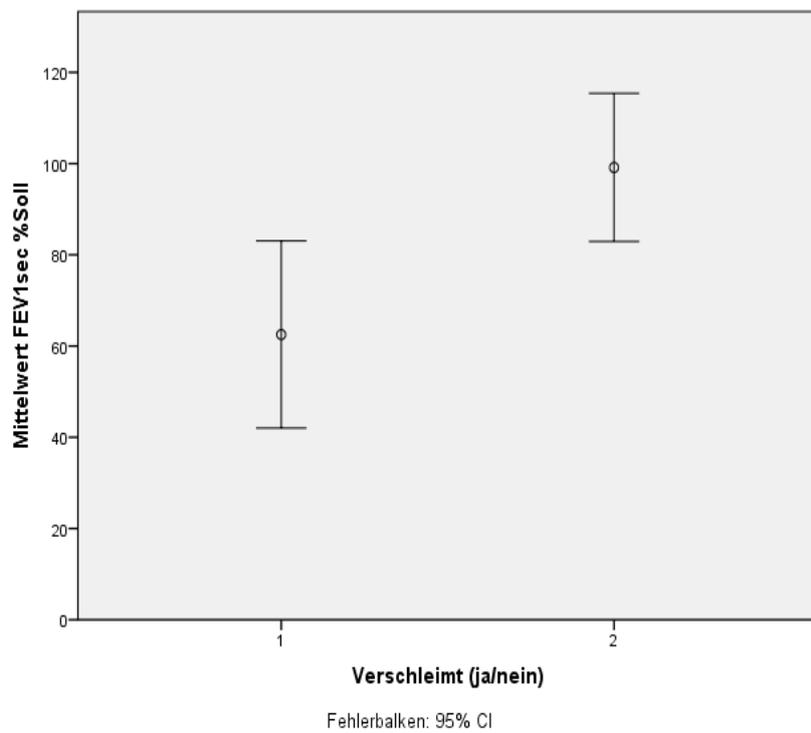


Abbildung 17: Vergleich FEV1 Patienten (1) und Kontrollen (2)

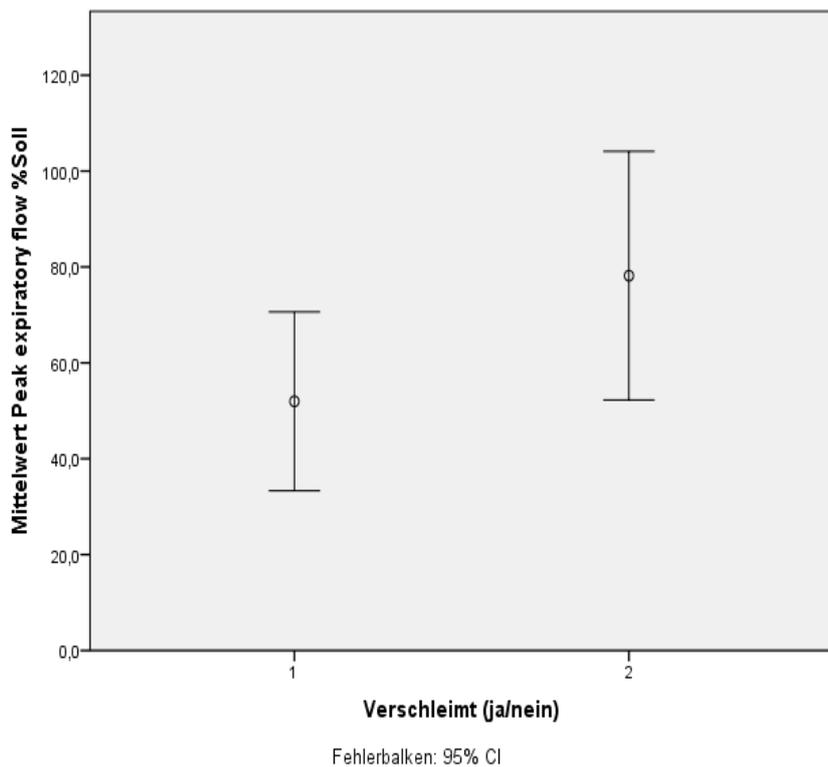


Abbildung 18: Vergleich PEF Patienten (1) und Kontrollen (2)

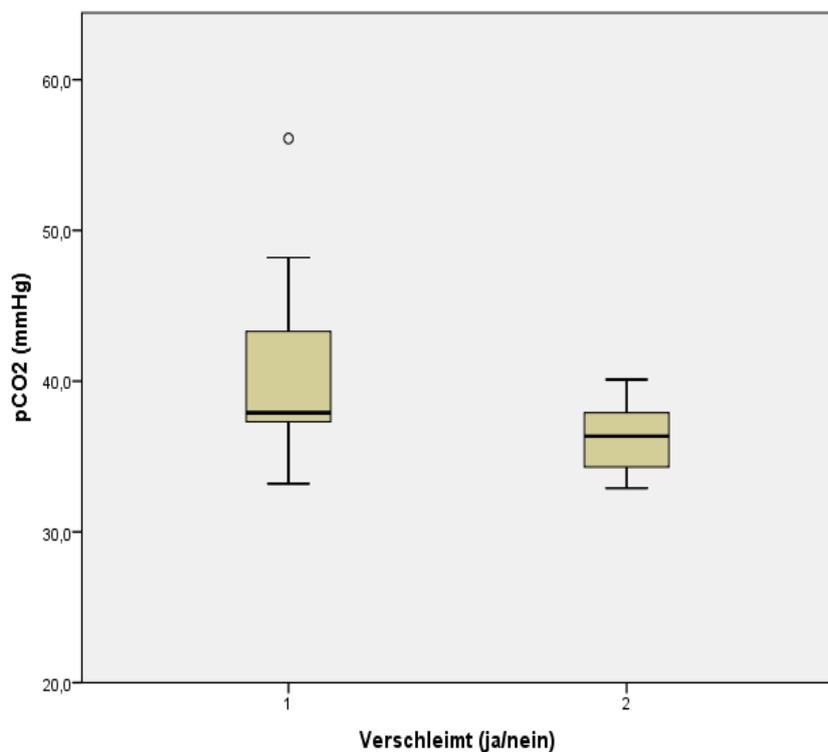


Abbildung 19: Vergleich pCO₂ Patienten (1) und Kontrollen (2)

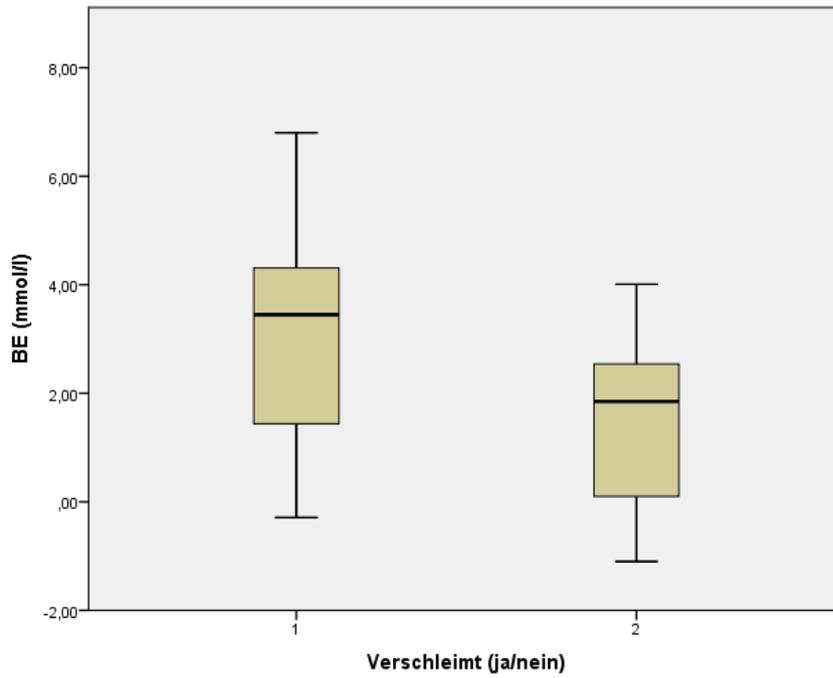


Abbildung 20: Vergleich BE Patienten (1) und Kontrollen (2)

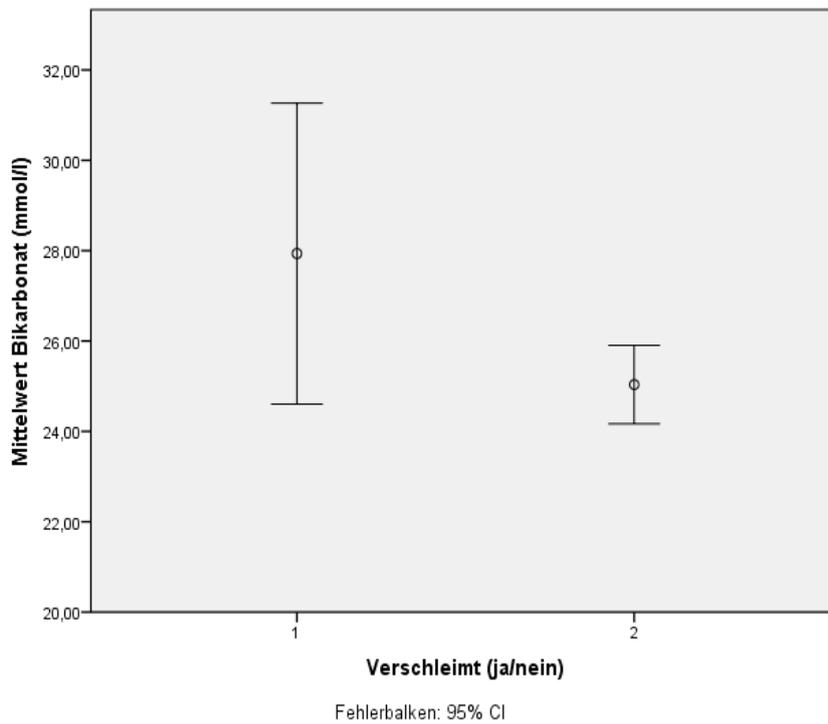


Abbildung 21: Vergleich Bikarbonatwerte Patienten (1) und Kontrollen (2)

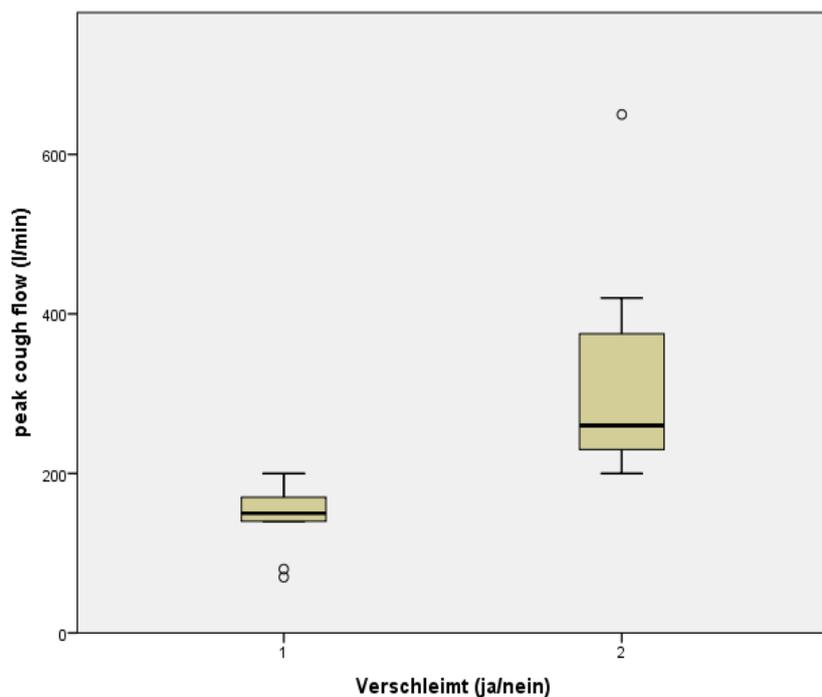


Abbildung 22: Vergleich "peak cough flow" Patienten (1) und Kontrollen (2)

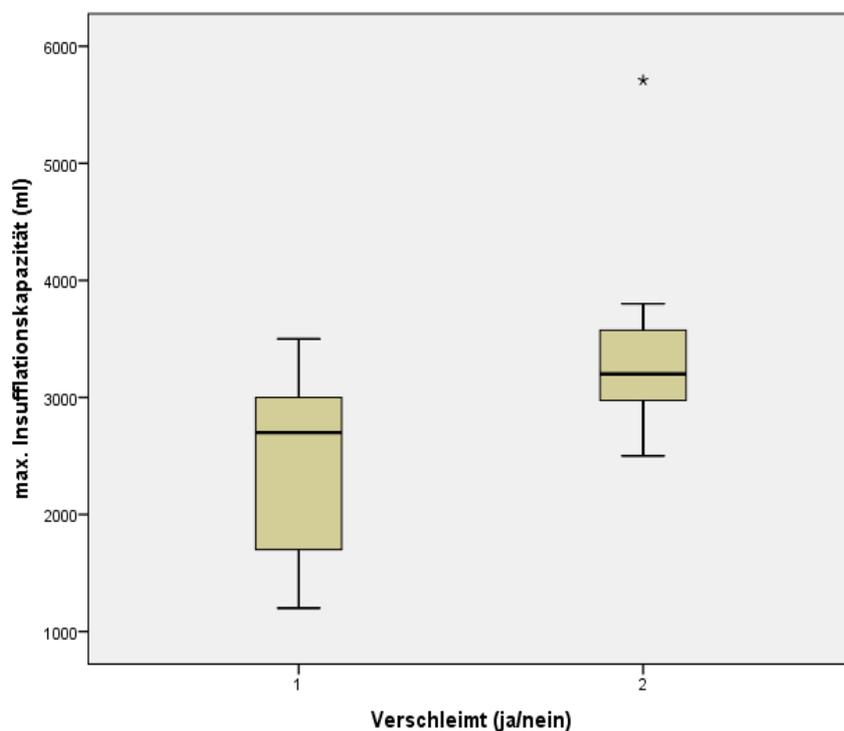


Abbildung 23: Vergleich maximale Insufflationskapazität Patienten (1) und Kontrollen (2)

3.5 Ergebnisse der Sputumuntersuchung

Sputum konnte bei 7 der 10 Patienten gewonnen werden (70%), teils spontan, teils mit Hilfe des Cough-assists™. Bei drei Patientinnen war es aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich, Sputum zu gewinnen. Bei einer

Patientin war wegen zu starkem Glottisschutzreflex eine Insufflation mit dem Cough-assist™ nicht möglich, die eine Voraussetzung für den nötigen Hustenstoß gewesen wäre. Zwei Patientinnen waren durch die restliche Hustendiagnostik schon zu erschöpft und wollten sich auch später nicht mehr der –zugegebenermaßen anstrengenden Prozedur- unterziehen. Das Sputum wurde dann zytologisch und mikrobiologisch untersucht. Bei einem Patienten wurde das Sputum aus nicht mehr nachvollziehbaren Gründen nicht mikrobiologisch untersucht. Tabelle 20 zeigt bei wie vielen Patienten der jeweilige Sputumbestandteil in welchem Ausmaß vorhanden war (-=keine, += wenig, vereinzelt, += vorhanden, relativ reichlich, +++= viel).

Tabelle 20: Sputumbestandteile (zytologische Untersuchung, Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ergebnis)

	-	+	++	+++
Plattenepithelien			7	
Alveolarmakrophagen		2	5	
Lymphozyten		3	4	
Neutroph.Granuloz.	1	4	2	
Flimmerepithelien	6	1		
Schleimiges Sekret	3	3	1	
Tumorzellen	7			

-=keine; +=wenig, vereinzelt; += vorhanden, relativ reichlich; +++=viel

Bei allen untersuchten Präparaten wurden also Plattenepithelien, Alveolarmakrophagen, Lymphozyten und neutrophile Granulozyten (außer bei einem) gefunden, Flimmerepithelien nur bei einem Patienten und hier auch nur vereinzelt.

Die Alveolarmakrophagen zeigen uns, dass das untersuchte Sputum repräsentativ war. Die restliche Zusammensetzung zeigt die üblichen Zellkomponenten eines Sputums.

Interessant ist, dass nur bei 4 Patienten vermehrt **Schleim** –als Schliere im zytologischen Präparat- zu erkennen war, das Gefühl der Verschleimung also nur bei einem Teil der Patienten ein morphologisches Korrelat hat. Abbildung 24 und 25 veranschaulichen unterschiedliche Grade der Verschleimung.

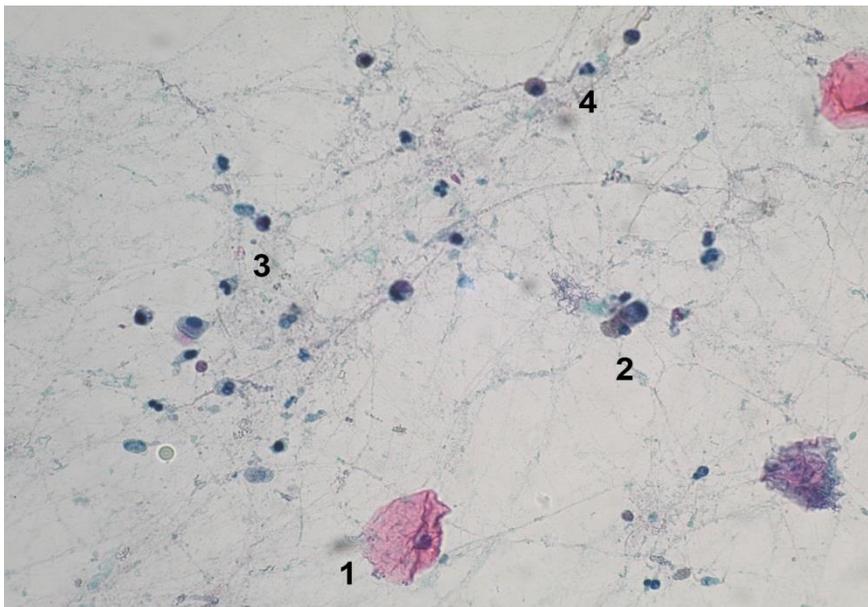


Abbildung 24: Sputum mit wenig Schleim; 1=Platteneithelien, 2=Alveolarmakrophagen, 3=Lymphozyten, 4=neutrophile Granulozyten

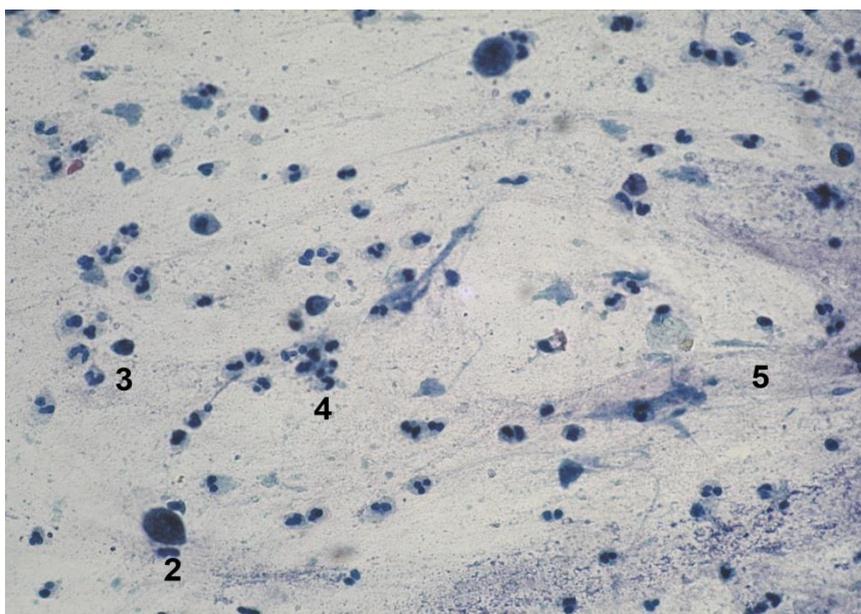


Abbildung 25: Sputum mit reichlich schleimigem Sekret; 2= Alveolarmakrophagen, 3= Lymphozyten, 4= neutrophile Granulozyten, 5= schleimiges Sekret

Ebenso bemerkenswert ist das Fehlen von Speiseresten, was dafür spricht, dass keine Aspiration von Nahrung vorliegt.

Bei allen Patienten konnten reichlich Bakterien der Mundflora nachgewiesen werden, bei vier Patienten *Candida albicans* und bei einem Patienten wenig *Haemophilus influenzae* (Tab. 21). Dieser Patient hatte aber keinen erkennbaren Infekt (Leukozyten: 7,1 G/l, CRP: 0,3 mg/dl), wir gehen also davon aus, dass es sich um eine Besiedelung ohne Infektion oder um eine nicht pathogene Variante des Bakteriums handelt.

Tabelle 21: Mikrobiologische Untersuchung des Sputums (Anzahl der Patienten mit gefundenem Keim)

	-	+	++	+++
Bakterien Mundflora				6
Candida albicans	2	3		1
Haemophilus infl.	5	1		

-=keine; += wenig, vereinzelt; ++= vorhanden, relativ reichlich; +++=viel

3.6 Ergebnisse der Röntgen-Thorax-Untersuchungen

Bei sechs der Patienten war die Untersuchung altersgemäß unauffällig, bei drei Patienten (davon ein Raucher) fand sich ein emphysemartiger Aspekt aber keine auffälligen Infiltrate. Bei einem dieser drei Patienten war auch verstärkte peribronchiale Zeichnung zu sehen. Bei einer weiteren Patientin fand sich verstärkte peribronchiale Zeichnung und eine neu aufgetretene Verschattung links basal, die Patientin hatte aber keine anderen Zeichen einer Infektion.

3.7 Ergebnisse der Fragebögen und visuellen Analogskalen

Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Fragebögen sind nicht signifikant, man kann aber eine Richtung erkennen, Angst und Depressivität (HADS), der soziale Rückzug (Withdrawal) und die Atemlosigkeit und die dadurch entstehende psychische Belastung sind stärker in der Patientengruppe, die Coping-Fähigkeit und die empfundene Lebensqualität (WHOQOL-Bref) geringer. Die Patienten erreichen in letzterem 65,5% von den erreichbaren Punkten (Mittelwert; Standardabweichung: 9,46), die Kontrollen immerhin 71,2 % (Mittelwert; Standardabweichung: 9,65).

Die Ergebnisse des Dyspnoe-Fragebogens wurden nicht verglichen, da nur eine der Kontrollen Dyspnoe angab und somit den Fragebogen ausfüllte.

Tabelle 22: Ergebnisse aus den Fragebögen

		Patienten	Kontrollen	Signifikanz
WHOQOL-Bref (%)	Mittelwert	65,5	71,2	0,22 (T-Test)
	Standardabweichung	9,46	9,65	
	Mittlere Differenz	-5,70		
HADS (%)	Mittelwert	36,5	32,2	0,53 (T-Test)
	Standardabweichung	14,27	14,37	
	Mittlere Differenz	4,30		

Coping(%)	Median	69	74,5	0,18 (Mann-Whitney-U-Test)
	Min	52	57	
	Max	75	77	
Withdrawal(%)	Mittelwert	24,44	21,8	0,22 (T-Test)
	Standardabweichung	3,24	5,19	
	Mittlere Differenz	2,64		
Dyspnoea(%)	Median	45,5	0	
	Min	20	0	
	Max	61	55	

Wenn man den HADS-Score in Angst und Depression aufteilt, ergeben sich folgende Tabellen:

Tabelle 23: HADS Angst, Vergleich Patienten Kontrollen (0-7: normal; 8-10: grenzwertig; 11-21: Hinweis auf Angst)

	0-7 Punkte	8-10 Punkte	11-21 Punkte
Patienten	3	6	1 (13 Punkte)
Kontrollen	4	5	1 (13 Punkte)

Tabelle 24: HADS Depressivität, Vergleich Patienten-Kontrollen (0-7: normal; 8-10: grenzwertig; 11-21: Hinweis auf Depressivität)

	0-7 Punkte	8-10 Punkte	11-21 Punkte
Patienten	3	4	3
Kontrollen	6	4	0

In Bezug auf die Ängstlichkeit besteht also kaum Unterschied, in Bezug auf die Depressivität aber ein deutlicher.

Da es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die eingeschränkten Körperfunktionen (ALS-FRS-R) gibt und man hier einen Zusammenhang mit der Lebensqualität (WHOQOL-Bref) vermuten kann, wurde eine multivariable lineare Regression gerechnet, um diesen Zusammenhang zu adjustieren (s.Abb.27). Wegen der geringen Fallzahl wurde nur ein „confounder“ –nämlich die ALS-FRS-R- beachtet, da sonst eine konsistente Schätzung der Effekte nicht mehr gewährleistet wäre. Tatsächlich ändert sich die Mittlere Differenz zwischen den Gruppen nach der Adjustierung von -5,72 (die Lebensqualität der Patienten mit Verschleimung liegt 5,72 Punkte unter denen ohne Verschleimung) auf 2,61 (die Lebensqualität ist sogar etwas höher als die der Kontrollen). Der adjustierte Mittelwert bei den Patienten läge also bei 69,66% und bei den Kontrollen bei 67,04%. Da die Verschleimung eng mit

den mit der ALS-FRS-R gemessenen Körperfunktionen (Schlucken, Atmen, Speichel) zusammenhängt, kann man hieraus aber wiederum nicht schlussfolgern, dass Verschleimung und Lebensqualität nicht zusammenhängen.

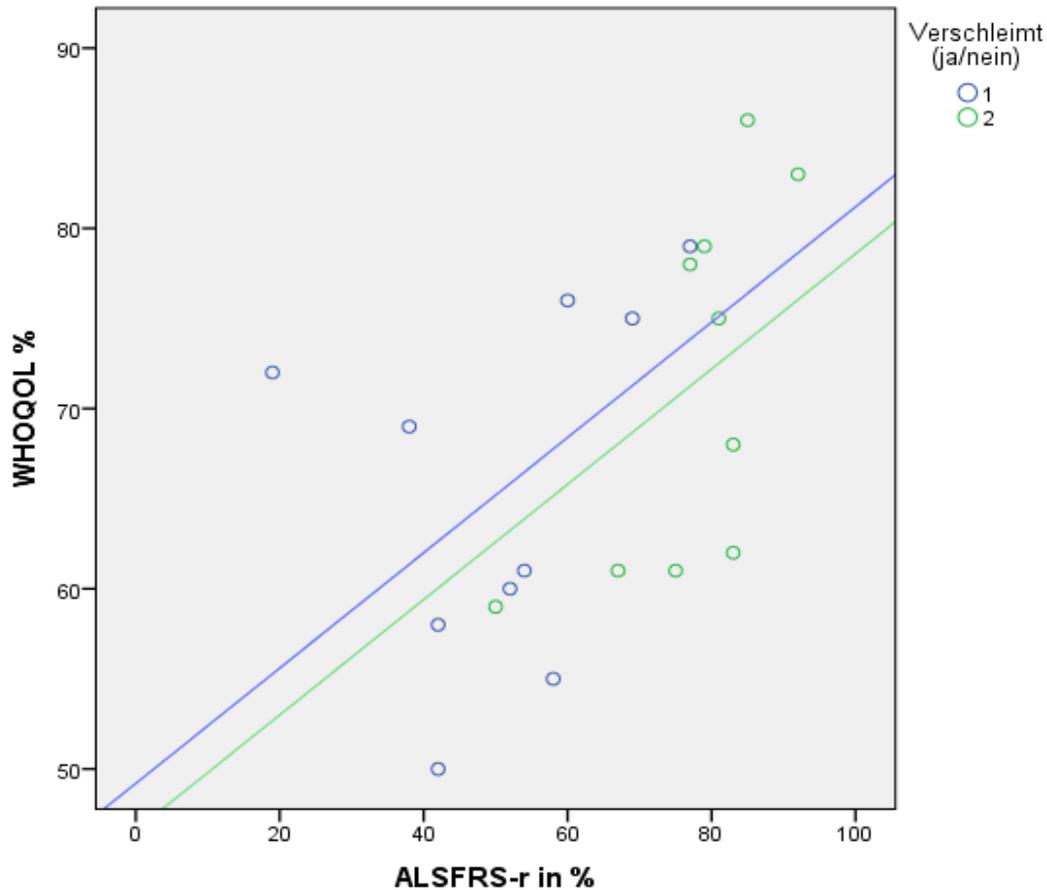


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen ALSFRS-r und WHOQOL bei Patienten (blau) und Kontrollen (grün)

Nach ihrer Ängstlichkeit befragt gab es eine große Bandbreite an Antworten, jedoch keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Tab. 25).

Tabelle 25: VAS Anxiety

	Patienten	Kontrollen	Signifikanz
Median	32,5	27,5	0,94 (Mann-Whitney-U-Test)
Min	0	15	
Max	75	50	

Die subjektiv wahrgenommene Ausprägung und Auswirkung der Verschleimung war sehr breit gefächert, die Lebensqualität wird aber mit 60 von 100 (Median; Min.: 30, Max.: 80) sehr deutlich als eingeschränkt empfunden.

Tabelle 26: VAS zur subjektiven Auswirkung der Verschleimung

Fragen		Patienten
Wie stark ist die Verschleimung ausgeprägt?	Median	40
	Min	20
	Max	100
Wie sehr stört die Verschleimung?	Median	50
	Min	20
	Max	100
Wie stark schränkt die Verschleimung Ihre Lebensqualität ein?	Median	60
	Min	30
	Max	80

3.8 Ergebnisse der problemorientierten Interviews

Die Interviews wurden mit allen 10 Patienten und ihren sie pflegenden Angehörigen geführt. Bei den Angehörigen handelte es sich hauptsächlich um (Ehe-)Partner (6, davon ein „Ex-Mann“), zwei Patienten wurden von ihren Töchtern und einer von der Nichte begleitet. Eine Patientin kam alleine, der Sohn wurde einige Wochen später einzeln befragt.

Sechs der Patienten konnten verständlich sprechen, zwei Patienten konnten nicht sprechen aber gut schreiben. Hier wurde das Geschriebene von der interviewenden Person dann vor der nächsten Frage direkt auf Band vorgelesen. Ein serbischer Patient mit eher geringen Deutschkenntnissen und starker bulbärer Symptomatik schrieb auf Serbisch, die Tochter half als Übersetzerin aus, als Angehörige wurde dann später die Ehefrau befragt, die nicht beim Interview mit ihrem Mann dabei war, also nicht beeinflusst war.

Bei einer weiteren Patientin mit weit fortgeschrittener Funktionseinschränkung (sowohl bulbär als auch an den Extremitäten, ALS-FRS-R: 9/48), die also weder sprechen noch schreiben konnte, halfen der Ehemann und die Pflegerin mit der Verständigung, der Ehemann wurde danach auch noch einzeln als Angehöriger befragt, war also vom vorherigen Gespräch beeinflusst.

Nach der Transkription der Interviews wurden Themen herausgefiltert, die die Patienten und ihre Angehörigen in Hinblick auf die Auswirkung der Verschleimung auf das tägliche Leben und die Lebensqualität am deutlichsten zu beschäftigen schienen und in den Interviews besonders häufig genannt wurden. Hieraus wurden fünf Kategorien gebildet: 1. Erklärungsversuche („Woher kommt diese Verschleimung“), 2. Körperliche Auswirkungen (Symptome), 3. „Was hat sich durch die Verschleimung im Alltag geändert?“, 4. Psychische Auswirkungen für die Patienten und 5. Psychische Auswirkungen für

die Angehörigen. Die jeweiligen Aussagen wurden paraphrasiert, generalisiert und reduziert (s. Tab).

Tabelle 27: Beispiel für eine Zusammenfassung. Thema: Schlafmangel (A=Angehöriger)

Interview	Zeile	Paraphrasierung	Generalisierung	Reduktion
2A	9	Aber weil er nachts keine Maske tragen kann, wenn er verschleimt ist, dann schlafen wir natürlich in meinem Zimmer, ich kann ihn dann nicht alleine lassen.	Auch die Angehörige kann bei starker Verschleimung nicht schlafen, kann ihn dann nicht alleine lassen	
4A	8 50	Dass ihn das anscheinend doch auch nachts immer wieder wach hält. Das mit der Verschleimung das... Er schläft gut. Er schläft zwar, wie ich immer sage fast sitzend, sehr schräg, damit es da kein Problem gibt, damit er den Schleim auch raufbringt, damit er das abhusten kann, aber macht ihm alles nichts aus.	Patient hustet auch nachts viel, schläft trotzdem gut, es macht ihm nicht viel aus	
9	83	Ich schlafe oft eine Viertelstunde, dann wache ich wieder auf, dann schau ich ob ich verschleimt bin dann schlafe ich irgendwann wieder ein, die Nächte dauern furchtbar lang. Sehr lange.	Wacht alle Viertelstunde wegen Verschleimung auf, die Nächte dauern furchtbar lange	
9A	40	Wenn er mit der Maske liegt und er versucht sich umzudrehen, muss ich ihm helfen und dann hustet er ab. Wir versuchen alles, was	Auch die Angehörige kann wegen der Verschleimung kaum schlafen, weil sie beim Abhusten helfen muss. Die Nächte sind unglaublich lang	

		wir können. Aber die Nächte sind einfach schlimm. Er schläft nicht, die Nächte sind unglaublich lang. Immer wenn er eine halbe Stunde schläft, dann ist das viel.		
10	23	Wenn ich ins Bett geh, muss ich mich erst mal ganz schnell hinlegen, und das Kopfkissen tu ich mir unters Genick. Da darf am Schulterblatt nichts auflegen. Ich muss ganz flach aufliegen Und dann... ich kann die ganze Nacht nicht schlafen.	Es ist schwierig eine richtige Schlafposition zu finden. Kann die ganze Nacht nicht schlafen	Für viele Patienten und Angehörige führt die Verschleimung zu Schlafmangel, sie können nicht durchschlafen, die Nächte sind furchtbar lang. Nur ein Patient kann trotz ständigen Hustens gut schlafen.

Mithilfe dieser Technik konnten dann folgende Aussagen zu den entwickelten Kategorien gefiltert werden:

3.8.1 Erklärungsversuche:

Viele Patienten und auch ihre Angehörigen suchen nach einer Erklärung für die Verschleimung. Die meisten erinnern sich an eine Erkältung als Ursprung, andere erkennen einen Zusammenhang mit erhöhter Speichelproduktion oder Refluxproblemen, wieder andere denken, es könne an Flüssigkeitsmangel liegen.

3.8.2 Körperlich Auswirkungen

Die Patienten beschreiben unter Zuhilfenahme verschiedener Metaphern ein ständig vorhandenes **Fremdkörpergefühl** (Z.B. Patient, weiblich, 76 Jahre: "Im Hals ein Knödel, der sich nicht löst" (Interview Nr. 1, Zeile 16). Deswegen müssten sie sich andauernd räuspern, meist ohne Erfolg. Es ist immer ein Hustenreiz vorhanden, der Hustenstoß ist wegen der Grunderkrankung aber meistens nicht stark genug, um den Schleim zu lösen. Deswegen kann es ein ständiger Kampf sein, der Husten kann auch bis ins Würgen oder Erbrechen gehen (Ehemann, 72

Jahre: „und es geht in der Früh los und es geht den ganzen Tag über, dass sie einfach... versucht das hoch zu würgen“ (Interview Nr. 11A, Zeile 10)). Einige Patienten schildern sehr heftige plötzliche **Hustenattacken** (Patient, weiblich, 76 Jahre: "Manchmal überfällt es mich" (Interview Nr. 1, Zeile 18), "Da muss ich aufpassen, dass ich nicht alles ausspucke" (Zeile 20), "Das Gefühl, es zerreißt mich" (Zeile 24). Nur bei einem Patienten half Hustensaft. Das Abhusten ist für einige sehr anstrengend, sie sind danach bis zu zwei Stunden völlig **erschöpft**. Auch kann es durch die Verschleimung zu Verschlucken und teilweise zu **Erstickungsanfällen** kommen, das dann sowohl für den Patienten als auch für die Angehörigen furchtbar ist. Bei manchen Patienten werden sie durch starkes Klopfen auf den Rücken besser. Die Erstickungsanfälle können auch nachts vorkommen, was für alle Beteiligten besonders belastend ist. Außerdem führt die Verschleimung vielleicht zu Kurzatmigkeit, über diesen Zusammenhang sind sich die Patienten nicht ganz sicher. Für viele Patienten und Angehörige führt die Verschleimung zu **Schlafmangel**, sie können nicht durchschlafen, die Nächte sind furchtbar lang (Patient, männlich, 70 Jahre: "Ich schlafe oft eine Viertelstunde, dann wache ich wieder auf, dann schau ich ob ich verschleimt bin, dann irgendwann schlafe ich wieder ein, die Nächte dauern furchtbar lang. Sehr lange." (Interview Nr.9, Zeile 83). Nur ein Patient kann trotz ständigen Hustens gut schlafen. Ein Patient kann bei starker Verschleimung nachts nicht seine Sauerstoffmaske tragen, ein zweiter meint sogar, die Maske würde die Verschleimung fördern.

3.8.3 Veränderungen im Alltag:

Die Patienten können teilweise nicht mehr allein gelassen werden (pflegender Exmann, 55 Jahre: „Und... es ist natürlich grad sehr schwierig, weil man sie gegen Abend, wenn ich komme, keine fünf Minuten mehr allein lassen kann, weil sie eigentlich sofort immer sehr starke Verschleimung hat. Und da müsste im Prinzip, (...) in den Phasen, wo die Verschleimung schlimm ist, immer jemand da sein. Also man kann sie auch keine zwei Minuten allein lassen.“ (Interview Nr. 5A, Zeile 6). Es muss tagsüber, aber auch nachts, immer jemand bei ihnen sein. Das ist für alle Beteiligten belastend und führt teilweise zu extremen Schlafmangel (Patient, männlich, 70 Jahre:“ **P** Und muss auch nachts bewacht werden, weil wenn ich oft verschleime, dann muss ich abgesaugt werden. Also es muss immer wer da sein. **I**: Und das ist für Sie zusätzlich belastend? **P**: Ja. Das ist auch noch belastend

Interview Nr.9, Zeile 79))

Zu einem **sozialen Rückzug** -zusätzlich zu dem schon durch die Grunderkrankung vorhandenen- kommt es wegen der Verschleimung eher nicht, nur wenigen Patienten sind die Verschleimung und der damit zusammenhängende Husten so unangenehm, dass sie Gesellschaft meiden (einerseits Patient, männlich, 68 Jahre: „-Verschleimung ist (Anmerkung der Autorin)-nicht ursächlich dafür, dass er nicht rausgeht“ (Interview Nr.2, Zeile 31) andererseits Patient, männlich 70 Jahre: „**P** Ja, wenn’s zu schlimm wird, wenn wir irgendwo im Kaufhaus sind, dann möchte ich raus, dann muss ich schauen, dass sie mich rausbringen. **I**: Und haben Sie das Gefühl, dass die Menschen da irgendwie drauf reagieren, oder... **P**: Ich schau immer, dass keine Menschen in der Gegend sind... lacht **I**: Ok, also... **P**: Naja, es ist halt nicht schön, wenn man so komisch hustet, das schaut nicht gut aus.“

(Interview Nr. 9, Zeile 96) Eine Patientin (60 J.) beschreibt sehr eindrücklich die Auswirkung eines Erstickungsanfalls auf eine ihrer Bekannten:

P:Das einzige was halt nervt ist, du musst es jedem erklären, warum.

I: Auch das mit der Verschleimung?

P: (räuspert sich, nickt) Weil jeder meint, du krepierst ihnen. Eine Bekannte von mir kommt z. B. zu mir nicht mehr auf Besuch, weil sie Angst hat.

I: Hat sie das auch so gesagt?

P: Die war fertig, die hat zwei Tage danach daheim immer noch geheult. Sagts, sie kann nicht zuschauen, wies mir von Mal zu Mal schlechter geht. Und dann bleibt sie halt weg. Jetzt haben wir halt nur noch Telefonkontakt. Aber die schafft psychisch nicht. Mei, das muss man halt akzeptieren. Bleibt ja nichts anderes übrig. (...)

I: Und glauben Sie, diese Bekannte, hat die so eine Hustenattacke erlebt, oder...?

P: Ja. (...) Mei, die ist halt so. Es gibt Leute, die sind belastbar und es gibt Leut, die sind halt überhaupt nicht belastbar. Und sie gehört halt da dazu, da wo sie nicht belastbar sind. (Interview Nr. 7, ab Zeile 107)

3.8.4 Psychische Auswirkungen auf die Patienten:

Die schlimmste und von den meisten Patienten empfundene psychische Auswirkung ist die **Angst**.

Die Verschleimung kann die Patienten in Angst, Panik oder sogar Todesangst versetzen. Sie haben Angst zu ersticken oder durch Verschlucken eine Lungenentzündung zu bekommen, was ein „Todesurteil“ für sie wäre (Patient,

männlich, 70 Jahre: „Da hat man Angst, dass es in die Lunge reinkommt, tief und das man eine Lungenentzündung bekommt. Es könnte in dem Schleim ja auch was vom Essen drin sein. Das ist dann ein Todesurteil. Dann kann man das aus der Lunge nicht mehr rausholen. (...) weil wenn ich mich mal so verschlucke, dann muss das abgesaugt werden und bis die von der Klinik kommen, das dauert zu lange.“ (Interview Nr. 9, Zeile 33)).

Manche Patienten fühlen sich durch die Verschleimung eingeschränkt, genervt und sie macht sie nervös. Darüber hinaus zeigt ihnen die Verschleimung das **Fortschreiten der Erkrankung** und das ist belastend (Patient, weiblich, 56 Jahre: „Denn ich sag ja schon immer, es ist ja, man gewöhnt sich ja an vieles. Im Rollstuhl zu sitzen. Man kann sich daran gewöhnen. Natürlich wäre es schöner, wenn man sich oben dann wenigstens bewegen könnte. Und ich würde mich auch mit dem (der Verschleimung, A.d.A) noch begnügen. Nur weil's dann halt immer weiter geht, das zeigt es halt unmissverständlich, das ist es.“ (Interview Nr. 6, Zeile 148)).

3.8.5 Psychische Auswirkungen auf die Angehörigen:

Für die Angehörigen entsteht eine psychische Belastung in Zusammenhang mit der Verschleimung vor allem durch ihre eigene **Hilflosigkeit und Angst**.

Die meisten Angehörigen bekommen selber Angst, wenn der Patient verschleimt ist. Sie haben Angst, er könnte ersticken und fühlen sich hilflos, weil sie nicht wissen, wie sie den Patienten dabei helfen können (Partnerin, 53 Jahre: „Ich glaube, dass die Verschleimung das Schlimmste ist, weil es das Einzige ist, wo ich ihm nicht helfen kann. Ja, ich kann ihn heben helfen, ich kann ihn... aber dabei, wenn ich das sehe, ich weiß einfach nicht, was ich tun soll, weil ich nur die Augen sehe, und er kriegt keine Luft, schaut mich an und ich kann nichts machen, ich kann ihn heben, setzen, ich kann versuchen, ihn mit diesem Hustenassistenten helfen, aber ich vermute, dass ist schon für ihn zu wenig. In dieser Krankheit ich finde es das Schlimmste. Jetzt in diesem Stadium. So, wie er jetzt ist, mit allem kann ich helfen und damit nicht. Ja. Das ist diese Ohnmacht, das ist das Schlimmste, man kann nur da sein. Ja. Das ist, weil wir im ganzen Leben gewohnt sind, immer etwas tun und dann kommen Sie in Situationen, da können Sie nichts tun. Diese Hilflosigkeit, ach...“ (Interview Nr. 9A, Zeile 25)). Außerdem zeigt ihnen die Verschleimung einen weiteren **Fortschreiten der Erkrankung**, sie müssen sich neu damit auseinandersetzen, wie es weitergeht,

z.B. inwiefern die Pflege erweitert werden muss (Pflgende Nichte, ca. 40 Jahre:
„(...)also sie tritt jetzt so ungefähr in ein anderes Stadium ein, das ist mein
Gefühl jetzt auch, das ist es einfach auch mit dem Schleim, weil das so, das ist
jetzt auch ganz neu und das ist halt wirklich seit gestern, dass es wirklich noch
schlechter geworden ist. Also eher so eine Angst, nicht so akut, sie erstickt jetzt,
sondern eher so, ja was machen wir jetzt weiter, was hat das jetzt für eine
Konsequenz und wie können wir ihr da helfen.“ (Interview Nr. 1A, Zeile 64)).

4 Diskussion

4.1 Die Methoden

Um uns möglichst breit mit der Problematik der zähen Verschleimung bei Patienten mit ALS auseinander setzen zu können und um als Pilotstudie auch Hypothesen generieren zu können, haben wir uns entschieden, mit „Mixed Methods“ einerseits nach assoziierten Faktoren zu suchen und dazu noch die psychosozialen, die Lebensqualität betreffenden Umstände, zu analysieren.

Um assoziierte Faktoren, auch Risikofaktoren, zu identifizieren, sollte man sich idealerweise für eine Kohortenstudie entscheiden, bei der über längere Zeiträume große Zahlen an Patienten beobachtet würden. Bei einer relativ seltenen Erkrankung wie ALS ist dies aber aus zeitlichen, personellen und auch finanziellen Gesichtspunkten kaum möglich, weshalb wir uns für eine Fall-Kontroll-Studie entschieden haben. Dies ist meistens die einzige Möglichkeit, um seltene Erkrankungen oder Symptome zu untersuchen, allerdings muss man darauf achten, Verzerrungen zu minimieren, indem man z.B. passende Kontrollen auswählt und mögliche confounder ausmacht. (Blumenthal, Fleischer, Esrey, & Peasey, 2001)

Da wir davon ausgegangen sind, dass das Alter (Lungenfunktion nimmt mit dem Alter ab (Haas, Loik, & Gay, 2007)) und das „onset“ mögliche „confounder“ sein könnten, also einen Einfluss auf die Verschleimung haben könnten, haben wir nach diesen Faktoren die Kontrollen passend zu den Patienten „gematched“. Zusätzlich kontrollierten wir für das Geschlecht. Wobei wir diese Faktoren dann aus der Analyse ausschließen mussten, da sie ja durch das „matching“ beeinflusst waren.

Um uns der Problematik auch mit qualitativen Methoden zu nähern, entschieden wir uns, mit den Patienten und ihren Angehörigen sogenannte „problemzentrierte Interviews“ zu führen. Wie im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, eignet sich diese Methode gut, um auf der Basis eines gewissen Vorwissens so viel neue Information –also auch Gesichtspunkte, die man als Außenstehender nicht erahnt hätte- zu der gegebenen Thematik wie möglich zu bekommen. Das hat zur Folge, dass die Interviewten so viel wie möglich selbst erzählen sollen, mit möglichst wenigen, in gewisse Richtungen leitenden Zwischenfragen (Witzel, 1982). Als problematisch erwies sich das bei Patienten, die nicht mehr oder nur noch wenig sprechen konnten. Manche

Patienten konnten stattdessen schreiben, waren in der Situation des Interviews aber nicht motiviert, alles detailliert aufzuschreiben, sondern eher sich mit ein paar zusammenfassenden Worten verständlich zu machen. Trotzdem denken wir, einige relevante Aussagen aus den Interviews ziehen zu können, vor allem auch aus den Interviews mit den Angehörigen, deren Lebensqualität auch durch die Verschleimung der Patienten beeinträchtigt sein kann. Da wir uns für diese Interviewtechnik entschieden haben, lag es nahe, die Fragebögen (WHOQOL-Bref, HADS etc.) in derselben „Sitzung“ abzufragen, auch wenn man bei „face-to-face“-Interviews sicherlich mit mehr Beeinflussung der Antworten rechnen muss als z.B. bei per Post zugeschickten und selbständig ausgefüllten Fragebögen (Bowling, 2005). So konnten wir wiederum bei Patienten, die die Fragebögen wegen Einschränkung der Motorik nicht selbständig hätten ausfüllen können, eine Beeinflussung durch Angehörige vermeiden. Allerdings empfanden einige Patienten das Abfragen von so vielen Fragebögen als psychisch und physisch sehr anstrengend, weshalb man überlegen sollte, deren Anzahl in einer Folgestudie zu reduzieren. Die Patienten werden in diesen Fragebögen -teilweise redundant- immer wieder mit den –manchmal noch gar nicht eingetretenen- Folgen ihrer Erkrankung konfrontiert, was sie deutlich belastete.

4.2 Die Patientenrekrutierung

Es war schwieriger als erwartet, Patienten für die Studie zu rekrutieren. Vor allem war es problematisch, die passenden Kontrollen zu finden, die in Alter, Geschlecht und „onset“ übereinstimmen sollten. In 19 Monaten gelang es uns, über drei Ambulanzen elf Patienten und elf Kontrollen zu rekrutieren, wobei wir dann nur die Daten von zehn nutzen konnten, da ein Patient an einer Lungenentzündung erkrankt war. Es scheint also fraglich, ob man in dem im ursprünglichen Studienprotokoll geplanten Zeitraum von 18 Monaten an die 50 Patienten und Kontrollen rekrutieren kann, auch wenn man noch andere Kliniken mit einschließt. Auch wenn im Studienprotokoll nicht vorgegeben, haben wir zusätzlich versucht, die genaue Diagnose zu „matchen“, also welche Motoneuronen jeweils hauptsächlich betroffen waren. Wie in Tabelle 28 ersichtlich, ist uns dies ab dem 4. Patienten gut gelungen.

Tabelle 28: Genaue Diagnose im Vergleich (Zusammenfassung von Tab. 4 und 6)

Patienten	endgültige Diagnose	Kontrollen	endgültige Diagnose
P001,w, b, 76 J.	MND (ALS)	K007, w, b, 65 J.	MND (2. MN)
P002, m, l, 68 J	MND (ALS, Betonung 1. MN)	K001, m, l, 70 J.	MND (ALS)
P003, w, l, 70 J.	MND (2.MN)	K005, w, l, 73 J.	MND (ALS mit Betonung 1.MN)
P004, m, l, 74	MND (2.MN)	K004, m, l, 72 J.	MND (2.MN)
P005,w, b, 57 J.	MND (ALS, Betonung 1.MN)	K002, w, b, 48 J.	MND (ALS, Betonung 1.MN)
P006, w, l, 56 J.	MND (2. MN)	K010, w, l, 60 J.	MND (ALS mit Betonung 2.MN)
P007, w, l, 60 J.	MND (ALS)	K008, w, l, 61	MND (ALS)
P009, m, l, 70 J.	MND (ALS)	K003, m, l, 81 J.	MND (ALS)
P010,m, l, 73 J.	MND (ALS)	K009, m, l, 70 J.	MND (ALS)
P011,w, b, 70 J.	MND (ALS)	K011, w, b, 65 J.	MND (ALS)

(w: weiblich; m: männlich; b: „bulbar“; l: „limb“)

4.3 Assoziierte Faktoren

4.3.1 Fortgeschrittene Erkrankung

Neben den „gematchten“ Risikofaktoren Alter und „onset“ hätten wir vermutet, dass das Risiko einer Verschleimung mit der **Erkrankungsdauer** steigt. In der Literatur wird oft davon gesprochen, dass die Verschleimung ein „spätes“ Symptom ist (Hadjikoutis, Eccles, & Wiles, 2000) (Borasio & Miller, 2001). Es zeigte sich aber kein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Verschleimung (P: 25 Monate (Median; Min 11,Max 192), K: 25,5 Monate (Median, Min 14, Max 151)). „Spät“ kann man natürlich auch so deuten, dass die Lebenserwartung mit Beginn der Verschleimung geringer ist. Die mit Verschleimung gelebte Zeit unserer Patienten bis zur Teilnahme an der Studie war zwar sehr breit gefächert (zwischen 2 und 30 Monaten, Median 5,5 Monate). In verschiedenen Faktoren zeigte sich aber die deutlich weiter fortgeschrittene Erkrankung, die noch zu erwartende Lebenszeit war also wahrscheinlich kürzer:

1. Der am stärksten signifikante Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich im durch den **ALS-FRS-R-Score** berechneten Fortschreiten der Erkrankung (P: 25,5 von 48 Punkten(Median; Min: 9, Max: 37), K: 38,5 (Median; Min: 24, Max: 44)). Da in diesem Fragebogen aber die bulbäre Beteiligung mit Schluckstörung und Hypersalivation und auch die

Atemschwäche eine große Rolle spielen, und diese Faktoren eng mit der Verschleimung zusammenhängen, ist es schwierig, dieses Ergebnis zu bewerten. Daher wäre es in einer größeren Studie vielleicht sinnvoll, nach diesem Score zu „matchen“, um weitere Risikofaktoren klarer erkennen zu können.

2. Als prognostischer Marker im Blut gilt das **Kreatinin** (Ikeda, Hirayama, Takazawa, Kawabe, & Iwasaki, 2012), unsere Patienten zeigen hier fast signifikant niedrigere Werte.
3. Wie Czaplinski et al. 2006 in einer großen Studie zeigen konnten, ist die **FVC** ein klinisch relevanter Indikator für das Fortschreiten der Erkrankung (Czaplinski, Yen, & Appelt, 2006). Auch hier zeigen sich bei den Patienten mit Verschleimung nahezu signifikant verringerte Werte.
4. Ein weiterer Prognose bestimmender Faktor ist die **Hyperkapnie**, also ein erhöhter pCO₂ in der Blutgasanalyse. Hier zeigten sich in beiden Gruppen eher gute Werte, wobei 8 der 10 Patienten bereits mindestens periodisch nichtinvasiv beatmet wurden, was die Hyperkapnie deutlich verbessert und die Lebenserwartung wiederum verlängern kann (Czudaj, Suchi, & Schönhofer, 2009).
5. Bereits in Studien gezeigt wurde, dass ein bulbäres „onset“ bzw. auch später eintretende **bulbäre Beteiligung** die Prognose verschlechtert, ebenso wie die Beteiligung der Atemmuskulatur, wie es die Review von Chio et al. „Prognostic factors in ALS“ 2008 zusammenfasste (Chio, et al., 2009). Ob das bulbäre „onset“ einen Einfluss auf die Verschleimung hat, können wir aufgrund des „matching“ nicht beschreiben, allerdings zeigte sich auch bei den Patienten (mit Verschleimung) mit „limb onset“ immer eine bulbäre Beteiligung, während 5 Kontrollen ganz frei von bulbären Symptomen waren.

4.3.2 Mögliche Pathomechanismen

4.3.2.1 Hustenschwäche

Auch Ergebnisse der Lungen- und Hustenuntersuchungen bestätigen die Annahme, dass hauptursächlich für die Verschleimung die Atem- und Hustenschwäche ist.

Es zeigten sich sehr deutliche, teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Neben den Werten FVC und FEV₁, für die schon in früheren Studien gezeigt wurde, dass sie gute Prädiktoren für den Fortschritt der Erkrankung

sind (Czaplinski, Yen, & Appelt, 2006) (Stambler, Charatan, & Cedarbaum, 1998), zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied in der Vitalkapazität. Die ausreichende Inspiration ist eine der Voraussetzungen für den effektiven Hustenstoß (Geiseler & Karg, 2008), die bei den Patienten mit Verschleimung also nicht gegeben ist. Auch PiMax, als Wert für die Kapazität der Atemmuskulatur ist deutlich, wenn auch nicht signifikant unterschiedlich (P: 29,2 %/Soll (Mittelwert; SD: 12,1), K: 37,98 %/Soll (Mittelwert; SD: 16,5)). Ebenso wichtig für den Hustenstoß ist der Peak cough flow, der bei den Patienten fast signifikant verringert war (P: 150 l/min (Median; Min: 70, Max 200 l/min), K: 260 l/min (Median; Min: 200, Max 260 l/min)).

Wie in der Einleitung beschrieben, gibt es broncho-pulmonale und extrapulmonale Ursachen für chronischen Husten. Auch wenn die zähe Verschleimung nicht ganz mit chronischem Husten gleichzusetzen ist, nutzen wir die Auflistung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, um mögliche Pathomechanismen zu erkennen.

In den problemzentrierten Interviews gaben die Patienten oft eigene Erklärungsversuche an, diese führen wir mit an.

Die pulmonalen Ursachen haben wir ausgeschlossen durch Blutuntersuchung (Entzündungszeichen), Röntgenthorax (Ausschluss Pneumonie, COPD etc.) und Anamnese (Rauchen, Schadstoffexposition, Allergie, Asthma). Drei Raucher (2 Patienten, 1 Kontrolle) und zwei Patienten mit Asthma haben wir bei unauffälligem Röntgen-Thorax (mit einer Ausnahme) und unauffälliger Klinik eingeschlossen, da es sehr schwierig war, überhaupt Patienten zu rekrutieren. Als extrapulmonale Ursachen nennt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie:

- 1. Medikamente
- 2. Erkrankungen im HNO-Bereich
- 3. Linksherzinsuffizienz
- 4. Aspirationen bei Schluckstörungen
- 5. gastroösophagealen Reflux.

4.3.2.2 Medikamente

Eine Reihe von Medikamenten kann zu Husten führen, allen voran **ACE-Hemmer**, die mit Abstand häufigste medikamentöse Ursache für Husten (Kardos, et al., 2004). In der Medikametenanamnese zeigte sich, dass zwei

Patienten und drei Kontrollen ACE-Hemmer einnahmen. Obwohl diese Patienten nicht unter Husten litten, scheint es sinnvoll, bei Patienten mit respiratorischen Problemen ACE-Hemmer abzusetzen, um die Atmung nicht weiter zu belasten. Als Ersatz könnte man Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten einsetzen (Karow & Lang-Roth, 2013).

β-Blocker führen eher zu asthmaähnlichen Symptomen, werden in einigen Studien sogar als Therapie der Verschleimung durch Verminderung der bronchialen Sekretion diskutiert (Newall, Orser, & Hunt, 1996). β-Blocker wurde in unserer Studie von einem Patienten und einer Kontrolle eingenommen, es können also keine Aussagen über Nutzen oder Schaden gemacht werden. Keiner der Patienten sah einen Zusammenhang zwischen den Medikamenten und der Verschleimung.

4.3.2.3 Erkrankungen im HNO-Bereich

Erkrankungen im HNO-Bereich zeigten sich nur bei einem Patienten und bei keiner Kontrolle. Dieser Patient litt unter vermeintlicher Rhinitis allergica, vor allem aber an „Nasenspraysucht“, er nutzte seit Jahren ein Schleimhaut-abschwellendes Nasenspray, was zu chronisch verstopfter Nase mit trockenen Schleimhäuten führen kann (Karow & Lang-Roth, 2013). Der Patient selber sah keinen Zusammenhang zwischen dieser Problematik und der Verschleimung.

4.3.2.4 Linksherzinsuffizienz

Durch Linksherzinsuffizienz kann es zur Stauung in den Lungen kommen, mit Lungenödem, Rasseln über der Brust und schaumigem Auswurf. Im Röntgenthorax kann man Zeichen einer Stauung sehen, in der körperlichen Untersuchung erkennt man die zentrale Zyanose (Herold, 2010). Anamnestisch ergab sich nur bei einer Patientin eine im betroffenen Arztbrief als „fraglich“ bezeichnete Herzinsuffizienz, diagnostisch konnten wir diese weder radiologisch noch in der körperlichen Untersuchung feststellen.

4.3.2.5 Aspirationen

Aspirationen bei Schluckstörungen im Rahmen neurologischer Grunderkrankungen können sowohl zu akutem Husten, zu Aspirationspneumonien, aber auch zu chronischem Husten führen. Bei dysphagischen Patienten mit ALS konnten in einer größeren Studie bei 20% der Patienten mittels fiberendoskopischer Schluckuntersuchung Aspirationen mindestens einer Nahrungskonsistenz detektiert werden (Marschner-Preuth, et

al., 2011). Einige der Patienten gingen in den Interviews davon aus, dass die Verschleimung mit Speichel, „der in den falschen Hals gelangt ist“ in Zusammenhang steht.

Um chronisch rezidivierende Aspirationen zu identifizieren ist es am sinnvollsten, invasive Untersuchungen zu nutzen wie die Bronchoskopie. Da uns dies aber ethisch nicht vertretbar erschien, entschieden wir uns, das Sputum der Patienten zu untersuchen, auch wenn es hiermit schwierig ist, zu konkreten Aussagen zu kommen.

Tatsächlich ist durch die Sputumuntersuchung nicht erkennbar, ob der Speichel (histologisch: das Plattenepithel) direkt aus dem Mund kommt oder vorher aspiriert wurde. Wir konnten keine Methode finden, mit der wir dies unterscheiden hätten können. Würde man in durch eine Bronchoskopie gewonnenem Mukus Plattenepithel finden, würde das schon eher auf eine Aspiration hinweisen (Remmele, 2011).

Interessant an den Ergebnissen der von uns durchgeführten Untersuchungen ist vor allem, dass wir in keinem Sputum Nahrungsbestandteile gefunden haben, was zwar nicht beweisend gegen eine Aspiration von Nahrung ist, aber doch darauf hinweist, dass es sich nicht um Nahrungsaspirationen gehandelt hat.

Bemerkenswert ist auch, dass nur bei vier Patienten vermehrt Schleim im histologischen Präparat sichtbar wurde, dass wir also kein morphologisches Korrelat zum subjektiven Gefühl der Verschleimung finden konnten.

Dass wir wenig pathogene Keime und Entzündungszellen gefunden haben, bestätigt einerseits, dass wir keine Patienten mit aktueller Infektion der Atemwege untersucht haben, zeigt aber auch, dass eine antibiotische Therapie bei Patienten mit Verschleimung ohne klinische und laborchemische Zeichen einer Infektion nicht sinnvoll sein kann.

4.3.2.6 Reflux

Für refluxbedingten Husten werden zwei Mechanismen diskutiert: die Reflextheorie und die Aspirationstheorie. Nach der Reflextheorie gibt es im distalen Ösophagus Hustenrezeptoren, von denen aus über sensible Vagusfasern das Hustenzentrum aktiviert wird. Nach der Aspirationstheorie erreicht der Reflux den proximalen Ösophagus und die Trachea, es kommt zu Mikroaspirationen (Kardos, et al., 2004).

Mindestens drei Patienten erwägten Reflux als eine Ursache für ihre Verschleimung, eine Patientin hatte schon vor der Erkrankung darunter gelitten, zwei Patienten berichteten über eine Verschlimmerung der Verschleimung nach dem Essen. Es könnte also sinnvoll sein, zur Verminderung der Verschleimung den Reflux zu therapieren, was einfach und relativ nebenwirkungsarm mit Protonenpumpenhemmern möglich wäre (Herold, 2010) (Kardos, et al., 2004).

An der Nutzung einer PEG durch vier Patienten und keine Kontrolle erkennt man auch die weiter fortgeschrittene Erkrankung. Allerdings könnte die PEG auch ein Risikofaktor für die Verschleimung sein. Zwar liegt die Begründung für eine PEG-Anlage -neben dem Verhindern eines zu starken Gewichtsverlustes- vor allem in der Reduktion des Aspirationsrisikos (Chió, Finocchiaro, Meineri, Bottacchi, & Schiffer, 1999), es kann aber auch mit einer PEG zu Reflux mit Aspirationen kommen, hier würde eine PEJ (perkutane endoskopische Jejunostomie) das Risiko reduzieren (Francis, Bach, & Lisa, 1999). Im Interview sah eine Patientin diesen Zusammenhang selber, immer nach dem Anhängen der Nahrung sei die Verschleimung stärker (Interview Nr. 1, Zeile 93).

4.3.2.7 Exsikkose

Wir hatten vermutet, dass Exsikkose den Schleim zäher werden lassen und die mukoziliäre Clearance somit weiter erschweren könnte. Auch einige der Patienten und vor allem ihre Angehörigen vermuteten eine Verschlimmerung der Verschleimung durch zu geringes Trinken. Allerdings zeigten sich nur bei einem Patienten stehende Hautfalten als klinisches Zeichen für Dehydratation (bei keiner der Kontrollen) und der Hämatokrit als laborchemisches Anzeichen dafür war nicht höher als bei den Kontrollen (P: 0,41 L/L (Mittelwert, SD: 0,03), K: 0,41 L/L(Mittelwert, SD: 0,04)).

4.3.3 Folgen der Verschleimung

Als klinische Folgen der Verschleimung sah man eine fast signifikant höhere Atemfrequenz (P: 18/min (Median; Min: 14, Max 20), K: 16/min (Median; Min: 14, Max: 17), drei der Patienten nutzte sichtbar die Atemhilfsmuskulatur und keine der Kontrollen, wobei ev. mehr Patienten sie nutzen würden, aber durch Muskelschwäche nicht können, es handelt sich im Fall von ALS also vielleicht um keine sinnvolle Untersuchung.

In der Blutgasanalyse zeigten sich vor allem Unterschiede in Bezug auf Bikarbonat und Base Exzess, bei den Patienten musste eine respiratorische Azidose mehr kompensiert werden.

Die Patienten litten auch mehr unter Dyspnoe, also dem subjektiven Gefühl, zu wenig Luft zu bekommen. Nur eine Kontrolle gab überhaupt Dyspnoe an und füllte damit auch den Dyspnoea-Fragebogen aus, während dies alle Patienten taten. Hier zeigte sich unterschiedlich starke Ausprägung von Dyspnoe (Median: 45,5% (Min: 20, Max: 61)). Dieser Fragebogen könnte also auch ein gutes Instrument sein, um Patienten frühzeitig zu erkennen, die unter Verschleimung leiden oder leiden werden.

Insgesamt zeigen sich also verschiedenste mögliche Pathomechanismen. Man sollte deshalb bei jedem Patienten genauer schauen, was speziell bei ihm die Ursache sein könnte, um präziser therapieren zu können. In unserem retrospektiven Einschub, die in Arztbriefen verschriebenen Therapien betreffend, zeigte sich, dass medikamentös vor allem die mögliche Aspiration von Speichel, also die Hypersalivation therapiert wird. Es wäre zu untersuchen, ob bei manchen Patienten die Gabe von Protonenpumpenhemmern eine Verbesserung bringen könnte oder auch das Absetzen von Medikamenten wie ACE-Hemmern.

4.4 Die Einschränkung der Lebensqualität

Um mehr über eine vermeintliche Einschränkung der Lebensqualität durch die Verschleimung zu erfahren, nutzten wir quantitative Mittel wie Fragebögen und visuelle Analogskalen und die problemzentrierten Interviews als qualitatives Instrument.

Obwohl ALS für viele körperlich gesunde Menschen wegen der schlechten Prognose, dem schnellen Verfall, der Abhängigkeit von Pflegenden usw. als der schlimmste Albtraum erscheinen mag (Hardimann, Hickey, & O'Donerty, 2004), konnte in vielen Studien ein relativ geringes Vorkommen von **Depressivität** nachgewiesen werden (ca. 11-13% (Wicks, et al., 2007)), vor allem im Vergleich mit anderen neurologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose (ca. 37-54% (Patten, Beck, Williams, Barbui, & Metz, 2003)) oder M. Parkinson (20-40% (Donald, Richard, & DeLong, 2003)). Es gibt sogar Überlegungen, ob die Erkrankung in irgendeiner Weise vor Depression schützt (Wicks, et al., 2007). Auch in unseren Gruppen zeigte sich- mit dem HADS-Fragebogen gemessen-

die Depressivität als niedrig, in der Kontrollgruppe gab es keinen Fall über 10 Punkte, also keine eindeutigen Hinweise auf Depressivität. Hier nahmen allerdings auch 5 Patienten Antidepressiva ein. Im Gegensatz dazu nahmen in der Patientengruppe nur zwei Personen Antidepressiva ein (tatsächlich als Antidepressivum und nicht zur Behandlung der Hypersalivation), drei Patienten zeigten aber mit über 10 Punkten Hinweise für Depressivität. Wegen der Medikamenteneinnahme können wir keine klare Aussage über die Depressivität machen.

Ein (nicht signifikanter) Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich in der **empfundene Lebensqualität** (WHOQOL-Bref). Wie mit der Regressionsanalyse untersucht, scheint aber hier vor allem die stärkere körperliche Einschränkung (ALS-FRS-R) die hauptsächliche Ursache zu sein. Allerdings wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Lebensqualität bei Patienten mit ALS nicht mit dem Fortschreiten der Erkrankung (gemessen am ALS-FRS-R) schlechter wird, sondern von anderen Faktoren abhängt, wie soziale, psychologische oder auch spirituelle Unterstützung (Chiò, et al., 2004) (Neudert, Wasner, & Borasio, 2004) (Nygren & Askmark, 2006). Da sich in unserer Studie aber ein deutlicher Zusammenhang zwischen ALS-FRS-R und WHOQOL-Bref zeigt und auch die Verschleimung mit sinkenden ALS-FRS-R steigt, könnte man vermuten, dass die Lebensqualität sinkt, wenn zur körperlichen Einschränkung auch noch die Verschleimung hinzukommt. Das haben auch einige Patienten in den Interviews beschrieben, bisher habe man sich mit allen Rückschritten arrangieren können, die Verschleimung zeige aber unmissverständlich, dass es immer weiter (bergab) ginge (Interview Nr. 6, Zeile 148).

Die Patienten selber hatten jedenfalls subjektiv das Gefühl, dass ihre Lebensqualität durch die Verschleimung gesunken sei (VAS „Wie stark schränkt die Verschleimung Ihre Lebensqualität ein?“: 60/100 (Median; Min 30, Max 80)).

Auch in den problemzentrierten Interviews zeigte sich eine Einschränkung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen. Einerseits beschrieben die Patienten die **körperlichen Auswirkungen** als zum Teil lästig (ständig vorhandenes Fremdkörpergefühl), zum Teil aber auch schwer belastend (Erstickungsanfälle, Erschöpfungszustände, extremer Schlafmangel). Das wird auch mit der VAS „Wie sehr stört die Verschleimung?“ deutlich, im Mittel störte die Verschleimung 50/100 (Median; Min 20, Max 100).

Belastend zeigten sich auch die **Veränderungen im Alltag**, die Patienten konnten nicht mehr allein gelassen werden aus Angst vor einem Erstickenanfall und bei einigen zeigt sich ein **sozialer Rückzug**, bzw. auch der Rückzug von Bekannten. Der mit der Withdrawal-Scale gemessene soziale Rückzug war mit 24,44(% vom erreichbaren Wert, Mittelwert, SD: 3,24) etwas (nicht signifikant) höher als bei den Kontrollen (21,8% (Mittelwert, SD: 5,19)). Die in den Interviews von den meisten als am schlimmsten beschriebene **psychische Auswirkung** der Verschleimung war die **Angst**. Sowohl im HADS-Fragebogen zur Angst als auch in der „visual anxiety scale“ zeigte sich aber kein großer Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten beschrieben die Angst aber auch eher als punktuell, z.B. in den Momenten eines Verschluckens. Solche Momente der Angst konnten mit der VAS oder dem Fragebogen nicht erkannt werden. Allerdings wäre es wichtig, auch diese Angstmomente abzufragen, da Angst die Lebensqualität stark einschränken kann (Vignola, et al., 2008).

Unter **Angst** in Zusammenhang mit der Verschleimung litten auch die **Angehörigen**. Sie hatten Angst, die Patienten könnten ersticken und fühlten sich hilflos und ohnmächtig. Es konnte schon in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Angst und auch die Last der (pflegenden) Angehörigen mit dem Fortschreiten der Erkrankung (ALS-FRS-R) steigt und die Lebensqualität sinkt (sogar stärker als die der Patienten) (Vignola, et al., 2008) (Gauthier, et al., 2007) (Pagnini, et al., 2010) (Chió, Gauthier, Calvo, Ghiglione, & Mutani, 2005). Besonders interessant ist in unserem Zusammenhang ein Artikel von Pagnini et al. über den Zusammenhang zwischen der Atemfunktion der Patienten und dem Gestresst-Sein der pflegenden Angehörigen. Es sei nicht klar, in welche Richtung dieser Zusammenhang bestehe: einerseits sei es wahrscheinlich, dass der Stress der Angehörigen durch die körperliche Verfassung der Patienten beeinflusst sei, andererseits könnte man sich aber auch vorstellen, dass das Wohlbefinden des Angehörigen und damit seine Art der Zuwendung zum Patienten dessen Atemfunktion beeinflussen könnte. So würde also wiederum die soziale und psychische Betreuung der Angehörigen einen positiven Effekt auf die Pflege und damit auf die Atmung des Patienten haben (Pagnini, et al., 2012). In den problemzentrierten Interviews zeigten auch tatsächlich die Angehörigen eine höhere Belastung als manche Patienten. Manche wirkten wirklich überfordert mit diesem Symptom, die Pflege musste erweitert werden, der Patient konnte nicht mehr allein gelassen werden, auch nicht nachts. Und

diese Kombination aus Schlaflosigkeit, Angst und Hilflosigkeit auf Seiten der Angehörigen konnte sicherlich die Situation des Patienten bei allem guten Willen nicht verbessern.

4.5 Überlegungen für eine Folgestudie

Es scheint alles in allem sinnvoll, einen Score zu entwickeln, der es möglich macht, das Risiko einer Verschleimung und die dadurch entstehende Belastung sowohl der Patienten als auch der Angehörigen früh zu erkennen. Hierzu sollte eine größere Studie mit ähnlichen Ansatzpunkten durchgeführt werden. Aus unserer Erfahrung wären folgende Änderungen zu erwägen:

- „matching“ auch anhand des ALS-FRS-R-Scores
- Zumindest bei einem Teil der Patienten die Mukusgewinnung durch Bronchoskopie
- Die Anzahl der Fragebögen reduzieren, da einige Patienten das Abfragen als psychisch und auch physisch sehr anstrengend empfanden

5 Zusammenfassung:

Amyotrophe Lateralsklerose ist eine durch unaufhaltsam fortschreitende Schwäche der Muskulatur gekennzeichnete Erkrankung der Motoneuronen, die meist nach kurzer Zeit zum Tode führt. Bisher gibt es keine Heilungsmöglichkeiten, weshalb die palliative Behandlung der Symptome therapeutisch die größte Rolle spielt. Zu den wahrscheinlich quälendsten Symptomen zählt die durch Atemschwäche und Schluckschwäche hervorgerufene zähe Verschleimung. Diese erschwert auch die nichtinvasive Beatmung (NIV) und kann damit lebenszeitlimitierend sein. Trotzdem gibt es bisher zu dieser Symptomatik und dem Umgang damit wenig Literatur. Ziel unserer Pilotstudie –als Basis für eine Studie in größerem Rahmen– war die Erfassung der klinischen Charakteristika und Risikofaktoren von Verschleimung und deren Beeinflussung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen.

Dazu führten wir eine explorative mixed-methods-Pilotstudie mit quantitativen und qualitativen Anteilen durch. Die Patienten wurden aus den Ambulanzen für Motoneuronenerkrankungen der Münchner Universitätskliniken (LMU und TUM) rekrutiert. Zehn an ALS erkrankte Patienten mit und zehn -nach Geschlecht, Alter und „onset“ kontrollierte- ebenso an ALS erkrankte Patienten ohne Verschleimung wurden in einer Fall-Kontroll-Studie anhand verschiedenster Parameter verglichen. Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten mit einer Infektion der Atemwege oder einer bekannten chronischen Lungenerkrankung.

Hierzu wurden neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Blutuntersuchung spezielle Untersuchungen der Lungen- und Hustenfunktion und eine Sputumuntersuchung durchgeführt und mit verschiedenen Fragebögen und Analogskalen Lebensqualität (WHOQOL-Bref), Angst und Depressivität (HADS und „visual anxiety scale“), sozialer Rückzug („social withdrawal scale“) Coping („MND coping scale“) und Dyspnoe („MND dyspnoea rating scale“) abgefragt. Außerdem wurden problemzentrierte Interviews mit den betroffenen Patienten und ihren Angehörigen geführt. Diese wurden nach der quantitativen Inhaltsanalyse nach Mayring ausgewertet. Es zeigte sich, dass nicht die Erkrankungsdauer aber der Fortschritt der Erkrankung –erkennbar an ALS-FRS-R-Score, Kreatinin-Werten, FVC und bulbärer Beteiligung– einen Einfluss auf die Entstehung der Verschleimung hat. Als mögliche Pathomechanismen zeigten sich die Werte zur Beurteilung der Atem- und Hustenschwäche bei den Patienten mit Verschleimung teilweise signifikant schlechter (Vitalkapazität (VC): $p=0,008$; FEV1: $p=0,006$; Peak cough flow: $p=0,08$).

Aspirationen oder bakterielle Besiedlungen als Pathomechanismen konnten wir durch die (allerdings nicht sehr sensible) Sputumuntersuchung nicht

nachweisen, hierzu könnte man in einer größeren Studie eine bronchoskopische Mucusgewinnung in Erwägung ziehen.

In einem „retrospektiven Ausflug“ in die Arztbriefe von 23 Patienten mit Verschleimung (darunter auch die 10 in die Studie eingeschlossenen Patienten), konnten wir erkennen, dass bisher in den Ambulanzen bei Verschleimung medikamentös vor allem die Hypersalivation als vermutete Ursache therapiert wurde. Auch diese konnten wir mithilfe der Sputumuntersuchung nicht sicher als Ursache nachweisen.

Nach unseren Erkenntnissen könnte man auch Reflux als Ursache in Betracht ziehen und einen Therapieversuch mit Protonenpumpenhemmern beginnen. Auch das Absetzen von Medikamenten mit Husten als Nebenwirkung (z.B. ACE-Hemmer) sollte überlegt werden.

Exsikkose als Ursache konnte –anhand von Hämatokrit und klinischen Zeichen– nicht bestätigt werden.

Als Folge der Verschleimung zeigte sich in körperlicher Untersuchung (Atemfrequenz, $p=0,08$), in den Blutgasen (Base Excess, $p=0,08$, Bikarbonat, $p=0,08$) und in Fragebögen („dyspnoea rating scale“) vor allem die respiratorische Insuffizienz, einhergehend mit Dyspnoe.

Insgesamt zeichnete sich auch eine größere Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit Verschleimung ab, allerdings ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der Fragebögen und Analogskalen.

Anhand der Interviews stellten wir sowohl bei den Patienten als auch bei den Angehörigen eine große Beeinträchtigung durch die Verschleimung fest. Die Patienten quälte in erster Linie die Angst zu ersticken. Die Angehörigen litten vor allem unter ihrer eigenen Hilflosigkeit und Ohnmacht, aber auch unter dem Druck, den Patienten nie allein lassen zu können, teilweise auch nachts nicht, was zu Schlaflosigkeit und Erschöpfung führte.

Um das Risiko einer Verschleimung und die damit einhergehende Belastung für Patienten und Angehörige auch in der Sprechstunde früher und besser einschätzen zu können, scheint es sinnvoll, in einer größeren Studie–eventuell auch mit Hilfe unserer Ergebnisse– einen Score zu entwickeln. Dieser sollte die verschiedenen möglichen Ursachen abfragen, die zur Verschleimung führen können. Je früher man die Risiken erkennen würde, desto früher könnte man mit der lebensverlängernden NIV-Therapie beginnen, noch bevor es zu einer Verschleimung käme.

6 Literaturverzeichnis

- Aboussouan, L., & Mireles-Cabodevila, E. (2013). Respiratory support in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respiratory Care*, 58, S. 1555-1558.
- Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S., & Hernàn, M. (2009). Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol*, 16, S. 745-751.
- Andersen, P., Borasio, G., & Dengler, R. (2007). Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*(8), S. 195-213.
- Asklepios Klinik Gauting GmbH. (2009). *Asklepios Fachkliniken München Gauting*. Abgerufen am 4. 10 2013 von <http://www.asklepios.com/klinik/default.aspx?cid=685&pc=03>
- Bach, J. (1993). Mechanical Insufflation-Exufflation; Comparison of Peak expiratory Flows With Manually Assisted And Unassisted Coughing Techniques. *Chest*, 104, S. 1553-1561.
- Bach, J. (2002). Amyotrophic Lateral Sclerosis. Prolongation of life by Noninvasive Respiratory Aids. *Chest*, 122, S. 92-98.
- Bach, J., Bianchi, C., & Aufiero, E. (2004). Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*, 12, 1502-1507.
- Blumenthal, U., Fleischer, J., Esrey, S., & Peasey, A. (2001). Epidemiology: a tool for the assessment of risk. In W. H. (WHO), & L. F. Bartram (Hrsg.), *Water Quality: Guidelines, Standards and Health* (S. 135-160). London UK: IWA Publishing.
- Bond, A., Shine, P., & Bruce, M. (1995). Validation of visual analogue scales in anxiety. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*(5), 1-9.
- Borasio, G., & Miller, R. (2001). Clinical Characteristics and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Seminars in Neurology*(21), S. 155-166.
- Borasio, G., Kaub-Wittemer, D., Neudert, C., Querner, V., & Wasner, M. (2002). Die Amyotrophe Lateralsklerose: ein Paradigma für nachtonkologische Palliativforschung. *Zeitschrift für Palliativmedizin*, 3, S. 105-112.
- Bowling, A. (2005). Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *Journal of Public Health*, 27, S. 281-291.
- Brooks, B. (1996). Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin*, 14, S. 399-420.
- Cedarbaum, J., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., & Nakanishi, A. (1999). The ALSFRS-R a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *Journal of the Neurological Science*, 169, 13-21.
- Chaisson, K., Walsh, S., Simonss, Z., & Vender, R. (2006). A clinical pilot study: High frequency chest wall oscillation airway clearance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis*, 7, S. 107-111.
- Charcot, J. (1874). De la sclérose latérale amyotrophique. *Prog Med*(2), S. 325-327; 341-342; 453-455.

- Chió, A., Finocchiaro, E., Meineri, P., Bottacchi, E., & Schiffer, D. (1999). Safety and factors related to survive after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. *Neurology*, *53*, S. 1123-1125.
- Chió, A., Gauthier, A., Calvo, A., Ghiglione, P., & Mutani, R. (2005). Caregiver burden and patients' perception of being a burden in ALS. *Neurology*, *64*, S. 1780-1782.
- Chiò, A., Gauthier, A., Montuschi, A., Calvo, A., Vito, N. D., Ghiglione, P., & Mutani, R. (2004). A cross sectional study on determinants of quality of life in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, *75*, S. 1597-1601.
- Chio, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E., & Traynor, B. (2009). Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *10*, S. 310-323.
- Chiò, A., Mora, G., Calvo, A., Mazzini, L., Bottacchi, E., & Mutani, R. (2009). Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology*, *72*, S. 725-731.
- Coco, D. L., Marchese, S., Pesco, M., Bella, V. L., Piccoli, F., & Coco, A. L. (2006). Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS; Predictors of tolerance and survival. *Nerurology*, *67*, S. 761-765.
- Criée, C. (2003). Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskelfunktion. *Pneumologie*, *57*, S. 98-100.
- Czaplinski, A., Yen, A. A., & Appelt, S. H. (2006). Forced Vital Capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *Journal of Neurology, Neurosurgery ans Psychiatrie(77)*, S. 390-392.
- Czudaj, K., Suchi, S., & Schönhofer, B. (2009). Physiologische Atmungsparameter und der Effekt der nicht invasiven Beatmung (NIV) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS). *Pneumologie(63)*, S. 687-692.
- Donald, W. M., Richard, I., & DeLong, M. (2003). Prevalence, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, *54*, S. 363-375.
- Dougan, C., Connell, C., Thornton, E., & Young, C. (2000). Development f a patient-specific dyspnoea questionnaire in motor neuron disease (MND): the MND dyspnoea rating scale (MDRS). *Journal of the Neurological Science* (180), 86-93.
- EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. (2012). EFNS Guidelines of the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis- revised report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*, *19*, S. 360-375.
- Elman, L., Dubin, R., Kelley, M., & McCluskey, L. (2005). Management of Oropharyngeal and Tracheobronchial Secretions in Patients with Neurologic Disease. *Journal of Palliative Medicine*, *8*, S. 1150-1159.
- Ferlinz, R. (Hrsg.). (1994). *Pneumologie in Praxis und Klinik*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Forsheew, D., & Bromberg, M. (2003). A survey of clinicans practice in the symptomatic treatment of ALS . *ALS and Other Motor Neuron Disorders(4)*, 258-263.

- Francis, K., Bach, J., & Lisa, J. D. (1999). Evaluation and rehabilitation of patients with adult motor neuron disease. *Arch Phys Med Rehabil*, *50*, S. 951-963.
- Gauthier, A., Vignola, A., Calvo, A., Cavallo, E., Moglia, C., Sellitti, L., Mutani, R., Chió, A. (2007). A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. *Neurology*, *68*, S. 923-926.
- Geiseler, J., & Karg, O. (2008). Management of secretion in patients with neuromuscular diseases. *Pneumologie*, *62*, 43-48.
- Geiseler, J., & Karg, O. (2008). Sekretmanagement bei Neuromuskulären Erkrankungen. *Pneumologie*, *62*, S. 43-48.
- Giess, R., Werner, E., Beck, M., Reiner, C., Toyka, K., & Naumann, M. (2002). Impaired salivary gland function reveals autonomic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, *249*, S. 1246-1249.
- Gil, J., Funalot, B., Verschueren, A., Danel-Brunaud, V., Camu, W., Vandenberghe, N., Desnuelle, C., Guy, N., Camdessanche, J.P., Cintas, P., Carluer, L., Pittion, S., Nicolas, G., Corcia, P., Fleury, M.-C., Maugras, C., Besson, G., Le Masson, G., Couratier, P. (2008). Causes of Death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *European Journal of Neurology*, *15*, S. 1245-1251.
- Glaser, B., & Strauss, A. (1998). *Grounded Theory. Strategien qualitativer Forschung*. Bern: Huber.
- Gordon, P. H. (2013). Amyotrophic Lateral Sclerosis: an update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging and Disease*, *4*, S. 295-310.
- Gordon, P., Miller, R., & Moore, D. (2004). ALSFRS-r. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron disorders*, *5*, S. 90-3.
- Haas, C., Loik, P., & Gay, S. (2007). Airway Clearance Application in the Elderly and in Patients with Neurologic or Neuromuscular Compromis. *Respiratory Care*, *52*, S. 1362-1381.
- Hadjikoutis, S., Eccles, R., & Wiles, C. (2000). Coughing and choking in motor neuron disease. *Journal Neurology Neurosurg Psychiatry*, *68*, S. 601-604.
- Hardimann, O., Hickey, A., & O'Donerty, L. (2004). Physical decline and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases*, *5*, S. 230-234.
- Herold, G. (2010). *Innere Medizin*. (G. Herold, Hrsg.) Köln: Gerd Herold.
- Hill, N. (2006). Neuromuscular disease in respiratory und critical care medicine. *Respiratory care*, *51*, S. 1065-1071.
- Hillemacher, T., Gräbel, E., Tigges, S., Bleich, S., Neundörfer, B., Kornhuber, J., & Hecht, M. (2004). Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disorder*, *5*, S. 245-249.

- Homnick, D. (2007). Mechanical Insufflation-Exsufflation for Airway Mucus Clearance. *Respiratory Care*, 52, S. 1296-1307.
- Hugel, H., Pih, N., Dougan, C., Rigby, S., & Young, C. (2010). Identifying poor adaptation to a new diagnosis of motor neuron disease: a pilot study into the value of an early patient-led interview. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11, S. 104-109.
- Ikedo, K., Hirayama, T., Takazawa, T., Kawabe, K., & Iwasaki, Y. (2012). Relationship between Disease progression and serum levels of lipid, urate, creatinine and ferritin in Japanese Patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Internal Medicine*, 51, S. 1501-1508.
- Kang, S., & Bach, J. (2000). Maximum Insufflation Capacity. *Chest*, 118, S. 61-65.
- Kardos, P., Cegla, U., Gillissen, A., Kirsten, D., Mitfessel, H., Morr, H., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Vogelmeier, C., Voshaar, T., Worth, H., Eckardt, V., Klimek, L. (2004). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie*, 58, S. 570-602.
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2013). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (21. Ausg.). (D. m. Karow, Hrsg.) Pulheim: Dr.med. Thomas Karow.
- Kelle, U. (2010). "Kontingente Strukturen"- Theoretische Grundlagen der Integration qualitativer und quantitativer Methoden. *Zeitschrift für Betriebswirtschaft, special issue 4*, S. 17-41.
- Kiechle, M. (2011). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (2. Ausg.). (M. Kiechle, Hrsg.) München: Elsevier GmbH.
- Klinikum der Universität München. (2011). *Klinikum der Universität München*. Abgerufen am 10. 2013 von <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/de/0100-das-klinikum/index.html>
- Klinikum rechts der Isar. (2010). *Klinikum rechts der Isar der TU München*. Abgerufen am 3. 10. 2013 von <http://www.mri.tum.de/inhalt/unsere-aufgaben-im-ueberblick>
- Kraft, P., Beck, M., Grimm, A., Wessig, C., Reiners, K., & Toyka, K. (2010). Amyotrophe Lateralsklerose. Symptomatische Therapie bulbärer Symptome. *Nervenarzt*, 81, S. 1218-1225.
- Lacomblez, L., Bensimon, G., Meiniger, V., Leigh, P., & Guillet, P. (1996). Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 347, S. 1425-1431.
- Lagier-Tourenne, C., Baughn, M., Rigo, F., Sun, S., Liu, P., Li, H., Jiang, J., Watt, A.T., Chun, S., Katz, M., Qiu, J., Sun, Y., Ling, S.-C., Zhu, Q., Polymenidou, M., Drenner, K., Artates, J.W., McAlonis-Downes, M., Markmiller, S., Hutt, K.R., Pizzo, D.P., Cady, J., Harms, M.B., Baloh, R.H., Vandenberg, S.H., Yeo, G.W., Fu, X.-D., Bennett, C.F., Cleveland, D.W., Ravits, J. (Nov 2013). Targeted degradation of sense and antisense C9orf72 RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, S. E4530-E4539.

- Lee, J., Rigby, S., Burchardt, F., Thornton, E., Dougan, C., & Young, C. (2001). Quality of life issues in motor neuron disease: the development and validation of a coping strategies questionnaire, the MND Coping Scale. *Journal of the Neurological Science*, *191*, 79-85.
- Leiner, G., Abramowitz, S., Lewis, W., & Small, M. (1965). Dyspnoea and pulmonary function tests. *Am Rev Respir Dis*, *92*, S. 822-823.
- Leonardis, L., Groseli, L., & Vidmar, G. (2012). Factors relate to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. *European Journal of Neurology*, *19*, S. 1518-1524.
- Logroscino, G., Traynor, B., Hardiman, O., Chió, A., Mitchell, D., Swingler, R., Millul, A., Benn, E., Beghi, E. (2010). Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatr*, *81*, S. 385-390.
- Logroscino, G., Traynor, B., Hardyman, O., Chió, A., Couratier, P., Mitchell, J., Swingler, R.J., Beghi, E. (2008). Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*, S. 6-11.
- Marschner-Preuth, N., Hamacher, C., Oelenberg, S., Ringelstein, E., Young, P., Dziewas, R., & Warnecke, T. (2011). Dysphagie und Dysarthrie bei der Amyotrophen Lateralsklerose. *Klinische Neurophysiologie (Thieme E-Journals)*, *42*, S. 256.
- Mayring, P. (2010, 11. Auflage (1. Auflage 1982)). *Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Techniken*. Weinheim und Basel: Beltz.
- Morrow, B., Zampoli, M., Aswegen, H., & Argent, A. (Dezember 2013). *Cochrane Summaries*. Abgerufen am April 2014 von <http://summaries.cochrane.org/CD010044/mechanical-insufflation...>
- Munro, A. (2006). *Himmel und Hölle*. Frankfurt am Main: Fischer.
- Murray, K., Duvall, E., Salter, D., & Monaghan, H. (2002). Efficacy and pattern of use of sputum cytology as a diagnostic test. *Cytopathology*, *13*, S. 350-354.
- Nadel, J. (2013). Mucus Hypersecretion and relationship to cough. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, *26*, S. 510-513.
- Neudert, C., Wasner, M., & Borasio, G. (2004). Individual Quality of Life is not correlated with Health-Related Quality of life or Physical function in Patients with Amyotrophic lateral Sclerosis. *Journal of Palliative Medicine*, *7*, S. 551-557.
- Newall, A., Orser, R., & Hunt, M. (1996). The control of oral secretion in bulbar ALS/MND. *Journal of the Neurological Sciences*, *139*, S. 43-44.
- Nübling, G., Mie, E., Bauer, R., Hensle, M., Lorenzl, S., Hapfelmeier, A., Irwin, D.E., Borasio, G.D., Winkler, A. S. (Januar 2014). Increased prevalence of bladder and intestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & frontotemporal degeneration*, *15*, S. 3-4.

- Nygren, I., & Askmark, H. (2006). Self-Reported Quality of Life in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Palliative Medicine*, 9, S. 304-308.
- Pagnini, F., Banfi, P., Lunetta, C., Rossi, G., Castelnuovo, G., Marconi, A., Fossati, F., Corbo, M., Molinari, E. (2012). Respiratory function of people with amyotrophic lateral sclerosis and caregiver distress level: a correlational study. *BioPsychSocial Medicine*, 6, S. 14.
- Pagnini, F., Rossi, G., Lunetta, C., Banfi, P., Castelnuovo, G., Corbo, M., & Molinari, E. (2010). Burden, depression and anxiety in caregivers of people with amyotrophic lateral sclerosis. *Psychological Health Med*, 15, S. 685-693.
- Park, J. H., Kang, S.-W., Lee, S. C., Choi, W., & Kim, D. (2010). How respiratory Muscle Strength Correlates with Cough Capacity in Patients with Respiratory Muscle Weakness. *Yonsei med J*, 51, S. 392-397.
- Patten, S., Beck, C., Williams, J., Barbui, C., & Metz, L. (2003). Major Depression in Multiple Sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*, 61, S. 1524-1527.
- Peysson, S., Vandenberghe, N., Philit, F., & Vial, C. (2008). Factors Predicting Survival following Noninvasive Ventilation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Neurology*, 59, S. 164-171.
- Philips Respironics. (2013). Cough assist E 70; klinische Hintergründe (Powerpoint-Präsentation).
- Phukan, J., Pender, N., & Hardiman, O. (2007). Cognitive Impairment in ALS. *Lancet Neurol*, 6, S. 994-1003.
- Remmele, W. (2011). *Pathologie. Zytopathologie*. (G. Klöppel, H. Kreipe, & W. Remmele, Hrsg.) Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Rigby, S., Thornton, E., Tedman, S., Burchardt, F., Young, C., & Dougan, C. (1999). Quality of life assessment in MND: development of a Social Withdrawal Scale. *Journal of the Neurological Science*, 169, 26-34.
- RobSeb. (Jul 2014). www.wikipedia.org/wiki/Boxplot#mediaviewer/File:Elements_of_a_boxplot.svg. Abgerufen am 13.10.2014
- Rosen, D., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan J.P., Deng, H.-X., Rahmani, Z., Krizus, A., McKenna-Yasik, D., Cayabyab, A., Gaston, S.M., Berger, R., Tanzi, R.E., Halperin, J.J., Herzfeldt, B., Van den Bergh, R., Hung, W.-Y., Bird, T., Deng, G., Mulder, D.W., Smyth, C., Laing, N.G., Soriano, E., Pericak-Vance, M.A., Haines, J., Rouleau, G.A., Gusella, J.S., Horvitz, H.R., Brown Jr, R. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362, S. 59-62.
- Rubin, B. (2002). Physiology of airway mucus clearance. *Respiratory Care*, 131, S. 36-38.
- Sancho, J., Servera, E., Diaz, J., & Marin, J. (2007). Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal for Respiratory Crit Care Med*, 175, S. 1266-1271.

- Servera, E., & Sancho, J. (2005). Appropriate Management of Respiratory Problems is of utmost Importance in the Treatment of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest*, *127*, S. 1879-1881.
- Shimizu, T., Hayashi, H., Kato, S., Hayashi, M., Tanabe, H., & Oda, M. (1994). Circulatory Collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, *124*, S. 45-55.
- Similowski, T., Attali, V., & Bensimon, G. (2000). Dyaphragmatic dysfunction and dyspnoea in Amyotrophic lateral sclerosis. *European respiratory Journal*, *15*, S. 332-337.
- Stambler, N., Charatan, M., & Cedarbaum, J. (1998). Prognostic indicators of survival in ALS. *Neurology*, *50*, S. 66-72.
- Stone, C., & O'Leary, N. (2009). Systematic review of the Effectiveness of Botulinum Toxin or Radiotherapy for Sialorrhea in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Pain and Symptom Management*, *2*, S. 246-258.
- Stribl, C., Samara, A., Trümbach, D., Preis, R., & Neumann, M. (Apr 2014). Mitochondrial Dysfunction and decrease in body weight of a transgenic knock-in mouse model for TDP-43. *The journal of biological chemistry*, *289*, S. 10769-84.
- Suarez, A., Pessolano, F., Monteiro, S., Ferreyra, G., Capria, M., Mesa, L., Dubrovsky, A., DeVito, E. (2002). Peak Flow and Peak Cough Flow in the Evaluation of Respiratory Muscle Weakness and Bulbar Impairment in Patients with Neuromuscular Disease. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, *81*, S. 506-511.
- Talmi, Y., Finkelstein, Y., & Zohar, Y. (1989). Reduction of salivary flow in amyotrophic lateral sclerosis with Scopoderm TTS. *Head Neck*, *11*, 565.
- The ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group. (1996). The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale. *Arch Neurol*, *53*, S. 141-147.
- Toepfer, M., Folwaczny, C., & Lochmüller, H. (1999). C-octanoic acid breath test shows delayed gastric emptying in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Digestion*, *60*, S. 567-571.
- Tollefsen, E., Midgren, B., Bakke, P., & Fondenes, O. (2010). Amyotrophic Lateral Sclerosis: gender differences in the use of mechanical ventilation. *European Journal of Neurology*, *17*, S. 1352-1357.
- Tzeng, A., & Bach, J. (2000). Prevention of Pulmonary Morbidity for Patients with Neuromuscular Disease. *Chest*, *118*, S. 1390-1396.
- Uenal, H., Rosenbohm, A., Kufeldt, J., Weydt, P., Goder, K., Ludolph, A., Rothenbacher, D., Nagel, G. (April 2014). Incidence and geographical variation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Southern Germany- completeness of the ALS registry Swabia. *PLoS One*, *9*, S. e93932.
- Vandenberghe, N., Vallett, A., 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. (2013). Absence of Airway Secretion

- Accumulation Predicts Tolerance of Noninvasive Ventilation in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respiratory Care*, 58, S. 1424-1432.
- Vignola, A., Guzzo, A., Calvo, A., Moglia, C., Pessia, A., Cavallo, E., Cammarosano, S., Giaccone, S., Ghiglione, P., Chió, A. (2008). Anxiety undermines Quality of Life in ALS Patients and caregivers. *European Journal of Neurology*, 15, S. 1231-1236.
- Warth, A., Bubendorf, L., Gütz, S., Morresi-Hauf, A., Hummel, M., Junker, K., Lehmann, U., Petersen, I., Schnabel, P. (2013). Molekularpathologische Diagnostik in der Zytopathologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Der Pathologe*, 34, S. 310-317.
- Weerkamp, N. J., Thissing, G., Poehls, P. J., Zuidema, S., Munneke, M., Koopmans, R., & Bloem, B. (2013). Nonmotor Symptoms in Nursing Home Residents with Parkinson's Disease: Prevalence and effects on Quality of Life. *Journal of the American Geriatrics Society*, 10, S. 1714-1721.
- Whitlaw, W., & Derenne, J. (1993). Airway occlusion pressure. *Journal Appl Physiology*, 74, S. 1475-83.
- WHOQOL-Group. (1998). Development of the World Health Organisation WHOQOL-Bref quality of life assessment. *Psychol Med*, 28, 551-558.
- Wicks, P., Abrahams, S., Masi, D., Hejda-Forde, S., Leigh, P., & Goldstein, L. (2007). Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. *European Journal of Neurology*, 14, S. 993-1001.
- Wiebel, M. (2008). Nichtinvasive Beatmung: Möglichkeiten und Grenzen bei eingeschränkter Hustenfunktion. *Pneumologie*, 62, S. S2-S6.
- Winck, J., Goncalves, M., Lorenzo, C., Viana, P., Almeida, J., & Bach, J. (2004). Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest*, 126, S. 774-780.
- Winkler, A. (2013). Motoneuronenerkrankungen (Powerpointpräsentation). München.
- Witzel, A. (1982). *Verfahren der qualitativen Sozialforschung; Überblick und Alternativen*. Frankfurt/Main; New York: Campus Verlag.
- World federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases. (1994). El Escorial: "Clinical Limits of ALS" Workshop Contributions. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci*, 124, S. 96-107.
- Wrona, T., & Fandel, G. (2010). Möglichkeiten und Grenzen einer Methodenintegration. *Zeitschrift für Betriebswirtschaft, special issue 4*, S. 1-15.
- Zigmont, A., & Snaith, R. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.
- Zoccollella, S., Beghi, E., Palagano, G., Fraddosio, A., Guerra, V., Samarelli, V., Lepore, V., Simone, I.L., Lamberti, P., Serlenga, L., Logroscino, G. (2007). Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *European Journal of Neurology*, 14, S. 262-268.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifizierung Motoneuronerkrankungen (Winkler, 2013)	2
Abbildung 2: Diagnosestellung nach den El Escorial Kriterien (Word federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, 1994).....	5
Abbildung 3: Physiologie des Hustenstoßes (mit freundlicher Genehmigung von Philips Respironics (Philips Respironics, 2013))	9
Abbildung 4: Manuell assistierter Husten (Geiseler & Karg, 2008).....	12
Abbildung 5: Nutzung des Cough Assist Abbildung 6: Cough assist E70.....	13
Abbildung 7: Peak Flow Meter zur Messung des maximalen Hustenstoßes	21
Abbildung 8: Gerät zur Messung der maximalen Insufflationskapazität;	22
Abbildung 9: VAS ("visual analogue scale").....	26
Abbildung 10: Bestandteile eines Boxplots (RobSeb, 2014)	29
Abbildung 11: Alter Patienten(1) und Kontrollen (2)	33
Abbildung 12: Vergleich Erkrankungsdauer Patienten(1) und Kontrollen (2).....	34
Abbildung 13: Vergleich ALS-FRS-R (in Prozent vom maximal erreichbaren Wert) bei Patienten (1) und Kontrollen (2).....	36
Abbildung 14: Vergleich Atemfrequenz Patienten (1) und Kontrollen (2)	41
Abbildung 15: Vergleich der Kreatininwerte von Patienten (1) und Kontrollen (2).....	44
Abbildung 16: Vergleich der Vitalkapazität von Patienten (1) und Kontrollen (2).....	47
Abbildung 17: Vergleich FEV1 Patienten (1) und Kontrollen (2)	47
Abbildung 18: Vergleich PEF Patienten (1) und Kontrollen (2)	48
Abbildung 19: Vergleich pCO ₂ Patienten (1) und Kontrollen (2)	48
Abbildung 20: Vergleich BE Patienten (1) und Kontrollen (2)	49
Abbildung 21: Vergleich Bikarbonatwerte Patienten (1) und Kontrollen (2).....	49
Abbildung 22: Vergleich "peak cough flow" Patienten (1) und Kontrollen (2)	50
Abbildung 23: Vergleich maximale Insufflationskapazität Patienten (1) und Kontrollen (2).....	50
Abbildung 24: Sputum mit wenig Schleim; 1=Plattenepithelien, 2=Alveolarmakrophagen, 3=Lymphozyten, 4=neutrophile Granulozyten.....	52
Abbildung 25: Sputum mit reichlich schleimigem Sekret; 1= Plattenepithelien, 2= Alveolarmakrophagen, 3= Lymphozyten, 4= neutrophile Granulozyten, 5= schleimiges Sekret	52

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ALS-bedingte Symptome (Borasio, Kaub-Wittemer, Neudert, Querner, & Wasner, 2002) ...	3
Tabelle 2: Therapieoptionen einiger bulbärer Symptome (Kraft, et al., 2010).....	7
Tabelle 3: Übersicht "Matching"	31
Tabelle 4: Diagnose Patienten.....	32
Tabelle 5: Alter und Erkrankungsdauer	34
Tabelle 6: Diagnose Kontrollen.....	34
Tabelle 7: ALS-FRS-R	36
Tabelle 8: ALS-FRS-R, Sprache: 0= Verlust der verständlichen Sprache; 1: Sprache kombiniert mit nonverbaler Kommunikation; 2= Nur verständlich bei Wiederholungen; 3= Wahrnehmbare Sprachstörungen; 4= Normaler Sprachfluss).....	36
Tabelle 9: ALS-FRS-R, Speichelfluss (0= Deutliches Sabbern; Taschentuch ständig erforderlich; 1= Deutlich erhöht; sabbert etwas; 2= Mäßig vermehrt; eventuell geringes Sabbern; 3= Gering, aber eindeutig übermäßig; eventuell nächtliches Sabbern; 4= Normal)	37
Tabelle 10: ALS-FRS-R, Schlucken (0= Keine orale Nahrungsaufnahme (ausschließlich Sondenernährung); 1= Ergänzende Sondenernährung erforderlich; 2= Änderung der Nahrungskonsistenz notwendig; 3= Beginnende Essprobleme, gelegentliches Verschlucken; 4= Normale Essgewohnheiten	37
Tabelle 11: ALS-FRS-R, Dyspnoe (0= Ständige Beatmung; 1= Intermittierende Unterstützung (z.B. nachts) bei der Atmung nötig; 2= Kurzatmigkeit in Ruhe; 3= Kurzatmigkeit bei minimaler Anstrengung (z.B. beim Gehen oder Sprechen); 4= Normal)	37
Tabelle 12: ALS-FRS-R, Gehen (0= Keine zielgerichtete Beinbewegung möglich; 1= Nicht gehfähig, aber anderweitiges Fortbewegen möglich; 2= Geht mit Unterstützung/Hilfsmittel; 3= Beginnende Schwierigkeiten beim Gehen; 4= normal	37
Tabelle 13: ALS-FRS-R Handschrift (0= Kann Stift nicht halten; 1= Kann Stift halten, aber nicht schreiben; 2= Nicht alle Wörter sind lesbar; 3= Langsam oder schlampig, alle Wörter sind lesbar; 4= normal	37
Tabelle 14: Medikamente zur Behandlung der Nebenerkrankungen.....	38
Tabelle 15: Medikamente zur Behandlung der aus ALS resultierenden Symptome.....	38
Tabelle 16: Beispiele für bisher eingesetzte Medikamente und Hilfsmittel bei 23 Patienten mit Verschleimung der ALS-Ambulanzen Großhadern und Rechts der Isar.....	39
Tabelle 17: Ergebnisse der körperlichen Untersuchung	40
Tabelle 18: Ergebnisse der Laborwerte.....	42
Tabelle 19: Ergebnisse der Lungen- und Hustenuntersuchung	45
Tabelle 20: Sputumbestandteile (zytologische Untersuchung, Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ergebnis)	51
Tabelle 21: Mikrobiologische Untersuchung des Sputums (Anzahl der Patienten mit gefundenem Keim).....	53
Tabelle 22: Ergebnisse aus den Fragebögen	53
Tabelle 23: HADS Angst, Vergleich Patienten Kontrollen (0-7: normal; 8-10: grenzwertig; 11-21: Hinweis auf Angst).....	54
Tabelle 24: HADS Depressivität, Vergleich Patienten-Kontrollen (0-7: normal; 8-10: grenzwertig; 11-21: Hinweis auf Depressivität).....	54
Tabelle 25: VAS Anxiety.....	55
Tabelle 26: VAS zur subjektiven Auswirkung der Verschleimung	56
Tabelle 27: Beispiel für eine Zusammenfassung. Thema: Schlafmangel (A=Angehöriger).....	57

Tabelle 28: Genaue Diagnose im Vergleich (Zusammenfassung von Tab. 4 und 6).....	65
Tabelle 29: Ergebnisse Demographie, Diagnose, Krankheitsverlauf.....	95
Tabelle 30: Ergebnisse Anamnese.....	96
Tabelle 31: Ergebnisse körperliche Untersuchung.....	97
Tabelle 32: Ergebnisse Laborwerte 1	98
Tabelle 33: Ergebnisse Laborwerte 2	99
Tabelle 34: Ergebnisse Laborwerte 3	100
Tabelle 35: Ergebnisse Lungenfunktion	101
Tabelle 36: Ergebnisse Hustenfunktion und Blutgasanalyse.....	102
Tabelle 37: Ergebnisse Fragebögen.....	103
Tabelle 38: Ergebnisse visuelle Analogskalen	104

9 Anhang

9.1 Zytoblockverfahren nach Gautinger Art mit Formalin, Eiweißglycerin und Alkohol

1. Material in ein Zentrifugationsröhrchen abfüllen und 10 min bei 4000 U/min anzentrifugieren
2. Den Überstand in ein extra Röhrchen abkippen und aufbewahren
3. Von dem Bodensatz Ausstriche anfertigen
4. Nach dem anfertigen der Ausstriche auf den Bodensatz 1-2 ml Formalin zugeben, gut mischen, zumindest 15 Min. stehen lassen*
5. Kurz anzentrifugieren bei 4000U, Überstand abkippen
6. Auf den Bodensatz 2-3 Tropfen Eiweißglycerin ** + 1,5 bis 2 ml 96% Alkohol langsam dazu geben, gut mischen
7. Dieses entstandene Gemisch 5 Min bei 4000 U/min, zentrifugieren ***
8. Mit einem Spatel das geronnene Material lösen. In die nummerierte Kassette geben.
9. Wie eine Gewebeprobe weiter bearbeiten.

* ideal: 2 St. -damit das Material möglichst in Formalin durchfixiert ist, bevor dass es in Kontakt mit dem Alkohol kommt (da Materialien, die in Alkohol –auch nur zum Teil- fixieren, bieten dann Probleme in der Immuno, insbesondere mit Kernfärbungen wie TTF1 oder p63)-

** z. B. Firma Morphisto

*** Den Kontakt mit dem Alkohol so kurz wie möglich halten (s. o).

9.2 Leitfaden für die problemzentrierten Interviews

9.2.1 Interview mit Patienten

Einführung

Sie haben sich freundlicherweise bereit erklärt, an einer Studie zur Erforschung der Verschleimung bei ALS-Patienten teilzunehmen. Über die einzelnen Ziele der Studie und den genauen Ablauf wurden Sie ja bereits ausführlich informiert. An dieser Stelle möchte ich Sie nun bitten, mir von Ihren ganz persönlichen Erfahrungen mit Verschleimung zu berichten. Wie Sie wissen, wird dieses Interview aufgezeichnet und danach anonymisiert abgetippt und ausgewertet.

Leitfrage:

Bitte erzählen Sie mir, wie sich Ihre Verschleimung auf Ihr tägliches Leben und auf Ihre Lebensqualität auswirkt.

Checkliste

Körperliche Symptome

- Fremdkörpergefühl
- Ständiges Räuspern
- Verschlucken
- Husten
- Kurzatmigkeit/Atemnot
- Gehäuft Infektionen
- Verstärkung durch andere Symptome z.B. Schluckstörung

Veränderungen Selbstbild/Selbstwert

- Verminderte Lebensqualität
- Depression
- Angst
- Scham
- Sozialer Rückzug, Isolation

Psychosoziale Probleme

- mit dem Partner
- mit der Familie
- mit Freunden
- mit Fremden
- Rückzug der anderen

9.2.2 Interview mit Angehörigen

Einführung

Sie haben sich freundlicherweise bereit erklärt, an einer Studie zur Erforschung der Verschleimung bei ALS-Patienten teilzunehmen. Über die einzelnen Ziele der Studie und den genauen Ablauf wurden Sie ja bereits ausführlich informiert.

An dieser Stelle möchte ich Sie nun bitten, mir von Ihren ganz persönlichen Erfahrungen mit der Verschleimung bei Ihrem Angehörigen zu berichten. Wie Sie wissen, wird dieses Interview aufgezeichnet und danach anonymisiert abgetippt und ausgewertet.

Leitfrage

Bitte erzählen Sie mir, wie sich die Verschleimung Ihres Angehörigen auf Ihre eigene Lebensqualität und auf Ihren gemeinsamen Alltag auswirkt, und versuchen Sie einzuschätzen, wie die Verschleimung die Lebensqualität Ihres Angehörigen beeinflusst.

ChecklisteGemeinsamer Alltag

- Probleme in der Partnerschaft
- Sozialer Rückzug, Isolation
- Probleme mit anderen Familienmitgliedern
- Probleme mit Freunden
- Probleme mit Fremden
- Rückzug der anderen

Eigene Gefühle

- Veränderte Beziehung/Gefühle zum Partner
- Scham
- Ängste
- Sorgen

Vermeintliche Probleme des Angehörigen

- Verminderte Lebensqualität
- Depression
- Angst
- Scham
- Sozialer Rückzug

9.3 Übersetzte Fragebögen

9.3.1 Dyspnoea rating scale (Dougan et al. 2000)

A) Bitte überlegen Sie sich, welche Tätigkeiten Sie in den letzten zwei Wochen ausgeführt haben, die Sie vielleicht haben außer Atem kommen lassen. Es sollten Tätigkeiten sein, denen Sie regelmäßig nachgehen und die wichtig für ihr alltägliches Leben sind.

Bitte listen Sie so viele Tätigkeiten wie möglich auf, die Sie in den letzten zwei Wochen ausgeführt haben und die Sie vielleicht haben außer Atem kommen lassen.

1..... 2..... 3..... 4..... 5.....

B) Im Folgenden sehen Sie eine Liste der Tätigkeiten, bei denen manche Menschen außer Atem kommen. Bitte lesen Sie sich die Liste durch und markieren Sie die Tätigkeiten, die Sie vielleicht in den letzten zwei Wochen haben außer Atem kommen lassen.

Die Tätigkeiten sind:

1. Sprechen
2. Essen
3. Ankleiden
4. Essen vorbereiten
5. Tragen, wie z. B. Lebensmittel tragen
6. Mit Kindern/ Enkeln spielen
7. Spazieren gehen
8. Im Haus umher bewegen (mit oder ohne Hilfe)
9. Ein Bad nehmen oder Duschen (mit oder ohne Hilfe)
10. Sich bücken
11. Verärgert oder aufgebracht sein
12. Flach liegen
13. Versuchen zu Schlafen

C) Suchen Sie sich bitte aus Ihren Antworten zu den Fragen A) und B) die fünf heraus, die Ihnen für Ihren Alltag am wichtigsten erscheinen und listen Sie diese auf

1.....2.....3.....4.....5.....

Der nächste Abschnitt nutzt die fünf Tätigkeiten, die Sie als wichtigste ausgewählt haben, um den Umfang der von Ihnen wahrgenommenen Atemlosigkeit, wenn vorhanden, abzuschätzen.

Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie die Atemnot in den letzten zwei Wochen wahrgenommen haben, während Sie die fünf Tätigkeiten ausgeführt haben, die Sie gewählt haben.

Bitte markieren Sie eine Nummer von 0 bis 4, die am besten die Atemlosigkeit während der fünf Tätigkeiten beschreibt:

1) 1. Tätigkeit

Extrem stark außer Atem	4
Sehr stark außer Atem	3
Mäßig stark außer Atem	2
Leicht außer Atem	1
Nicht außer Atem	0

2) 2. Tätigkeit (s.1.Tätigkeit)

3), 4), 5)(s.o.)

6) Im Allgemeinen, wie oft waren Sie in den letzten zwei Wochen frustriert oder ungeduldig?

Die gesamte Zeit 4

Die meiste Zeit	3
Einen Teil der Zeit	2
Fast gar nicht	1
Gar nicht	0

7) Wie oft hatten Sie in den letzten zwei Wochen ein Gefühl von Angst oder Panik, wenn Sie Schwierigkeiten hatten, Atem zu holen?

Die gesamte Zeit...(s.6.)

8) Wie oft waren Sie in den letzten zwei Wochen zuversichtlich und sicher, mit Ihrer Krankheit klarzukommen?

9) Im Allgemeinen, wie oft haben Sie sich in den letzten zwei Wochen aufgewühlt, beunruhigt oder bedrückt gefühlt?

10) Wie oft hatten Sie in den letzten zwei Wochen das Gefühl, Ihre Atemprobleme wie z.B. Atemnot und Müdigkeit unter Kontrolle zu haben?

11) Wie oft haben Sie sich in den letzten zwei Wochen entspannt und frei von Anspannung gefühlt?

12) Wie oft haben Sie sich in den letzten zwei Wochen ohne Antrieb gefühlt?

13) Im Allgemeinen, wie oft haben Sie sich in den letzten zwei Wochen mutlos und niedergeschlagen gefühlt?

14) Wie glücklich, zufrieden oder erfreut sind Sie in den letzten zwei Wochen mit Ihrem Leben gewesen?

15) Wie oft waren Sie in den letzten zwei Wochen aufgewühlt oder verängstigt, wenn Sie Schwierigkeiten hatten, Atem zu holen?

16) Im Allgemeinen, wie oft haben Sie sich in den letzten zwei Wochen ruhelos, angespannt oder verspannt gefühlt?

9.3.2 MND copying scale (Lee et al. 2001)

1. Ich versuche, so selbständig wie möglich zu sein.

1.1. Nie

1.2. Selten

1.3. Überwiegend Nein

1.4. Überwiegend Ja

1.5. Oft

1.6. Immer

2. Ich bin auf unterstützende und stabile Beziehungen zu Freunden und Verwandten angewiesen.

2.1. Nie (...)

3. Ich versuche, mein Leben so „normal“ wie möglich zu führen.

4. Ich bitte die Ärzte um mehr Information über das Fortschreiten meines Zustandes.

5. Ich bevorzuge es, mich auf die positiven Ergebnisse meine Krankheit betreffend zu konzentrieren.

6. Ich bin gewillt, jedwede angebotene Hilfe anzunehmen, sei es die Unterstützung zu Hause, die Symptombehandlung, die Hospizpflege oder Beratungsangebote.

7. Ich bin entschlossen die Krankheit zu bekämpfen!

8. Ich plane für die Zukunft (z.B. Urlaub).

9. Ich nutze jedwede Hilfsmittel, die für mich passend und erhältlich sind.

10. Ich versuche, nicht an meine Krankheit (und ihre möglichen Folgen) zu denken

11. Ich versuche, so viel Zeit wie möglich mit meinen Freunden und meiner Familie zu verbringen.

12. Ich vermeide Informationen zu meiner Verfassung.

13. Ich entscheide, wohin ich gehen möchte und wann ich dorthin gehen möchte.
14. Ich nehme jeden Tag wie er kommt.
15. Ich bin philosophisch, was meine Krankheit betrifft: was auch sein wird, wird sein.
16. Ich versuche, mehr über MND herauszufinden. Mögliche Ursachen, Behandlungen und Forschungsarbeiten.
17. Ich merke, dass ich hin und wieder Dampf ablassen muss.
18. Ich verheimliche meine Gefühle vor Freunden und Verwandten.
19. Ich nutze alternative/ komplementäre Heilungsmethoden (wie Naturheilmittel oder Reflexzonenmassage)
20. Ich finde Trost in meinem Glauben/ in meiner Spiritualität.
21. Ich versuche immer noch Dinge zu finden, über die ich lachen kann.
22. Ich höre nicht auf zu hoffen, dass eine Heilmethode gefunden wird oder dass es andere gute Neuigkeiten für mich gibt.

9.3.3 Social Withdrawal Scale (Rigby et al. 1999)

Welche der Antworten stimmen am ehesten mit Ihren Gefühlen in den letzten vier Wochen überein?

Sozialer Rückzug	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft nicht zu	Trifft zu	Trifft unbedingt zu
1. Mein Soziales Leben ist von meiner Erkrankung vollkommen unbeeinflusst	3	2	1	0
2. Meine Teilnahme und Mitwirkung an Freizeitveranstaltungen, Vereinen usw. hat seit meiner Diagnose stark nachgelassen	0	1	2	3
3. Ich benutze weiterhin öffentliche Einrichtungen (wie z.B. Bibliotheken, Freizeitzentren usw.) im selben Ausmaß wie vor der Erkrankung	3	2	1	0
4. Ich nehme noch an allem Teil- im selben Ausmaß wie vor der Erkrankung	3	2	1	0
5. Ich benutze mein Telefon nicht so oft, wie ich es vor meiner Erkrankung gewohnt war	0	1	2	3
6. Ich verbringe viel mehr Zeit zu Hause als vor der Erkrankung	0	1	2	3
7. Mein Zustand hat mich meiner Familie näher gebracht	3	2	1	0
8. Ich fühle mich in der Lage, mit meiner Familie bzw. mit meinen engen Freunden über meine Gefühle zu sprechen	3	2	1	0
9. Ich genieße den Umgang mit meinen engen Freunden	3	2	1	0

10. Das Verhältnis zu den wichtigen Menschen in meinem Leben ist angespannter geworden	0	1	2	3
11. Ich verbringe mehr Zeit alleine als sonst	0	1	2	3
12. Ich wäre gerne nur von Menschen umgeben, die mich kennen und die meinen Zustand verstehen	0	1	2	3
13. Ich fühle mich unter Druck, wenn ich von anderen Menschen umgeben bin	0	1	2	3
14. Ich möchte raus gehen und Dinge tun, wie ich es vor der Erkrankung getan habe	3	2	1	0
15. Ich mache mir Sorgen, wie andere Menschen auf mich reagieren könnten	0	1	2	3
16. Ich bin besorgt, dass mich jemand für betrunken oder kindlich halten könnte	0	1	2	3
17. Ich geniere mich in der Öffentlichkeit	0	1	2	3
18. Ich fühle mich selbstsicher unter anderen Menschen	3	2	1	0
19. Meine Körperliche Verfassung hindert mich an allem, was ich gern tun würde	0	1	2	3
20. Ich finde es schwierig, öffentliche Toiletten zu benutzen	0	1	2	3
21. Ich finde es schwierig und zeitraubend, mich zu waschen, mich anzuziehen und mich zum Rausgehen fertig zu machen	0	1	2	3
22. Ich finde es schwierig raus zu gehen, weil es ein echtes Problem für mich geworden ist, ins Auto oder in öffentliche Verkehrsmittel zu steigen	0	1	2	3
23. Ich bin vollständig auf andere Menschen angewiesen, wenn ich raus gehen will oder etwas tun will	0	1	2	3
24. Ich kann nur an Orte gehen, die einen Rollstuhlgang haben	0	1	2	3

9.4 Die Ergebnisse im Überblick

Tabelle 29: Ergebnisse Demographie, Diagnose, Krankheitsverlauf

Patient	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Verschleimt (ja/nein)	Verschleimt seit ca. (Monate)	onset	Datum Erst-diagnose	Datum erste Symptome	Erkrankungsdauer (in Monaten)
P001	w	76	ja	9	b	Okt 10	Jul 09	18
P002	m	68	ja	5	l	2002	unbekannt	120
P003	w	70	ja	3	l	Jun 09	Nov 08	27
P004	m	74	ja	30	l	1995	unbekannt	192
P005	w	56	ja	6	b	Nov. 09	Jun 09	20
P006	w	56	ja	2	l	Aug 08	Feb 08	37
P007	w	59	ja	4	l	Dez 10	Jun 10	12
P009	m	70	ja	8	l	Apr 10	Aug 09	28
P010	m	73	ja	7	l	Dez 10	Jan 10	23
P011	w	70	ja	5	b	Nov 11	Mai 11	11
K001	m	70	nein		l	Mrz. 10	Okt 09	19
K002	w	48	nein		b	Feb 09	Feb 08	40
K003	m	82	nein		l	Feb 09	Nov 09	19
K004	m	71	nein		l	Sep 06	Dez 05	68
K005	w	71	nein		l	Jun 09	1998?	151
K007	w	65	nein		b	Nov 09	Nov 09	21
K008	w	61	nein		l	Feb 10	Aug 09	28
K009	m	70	nein		l	Mai 10	Jan 09	23
K010	w	62	nein		l	Okt 09	Jan 12	30
K011	w	65	nein		b	Mai 12	Mai 11	14

Tabelle 30: Ergebnisse Anamnese

Patient	längerer Krankenhausaufent halt in den letzten zwei Jahren	PEG (ja/nein)	BMI (kg/cm ²)	Raucher (ja/nein)
P001	ja	ja	26,5	nein
P002	ja	nein	27	ja
P003	nein	nein	22,8	nein
P004	ja	nein	26	nein
P005	ja	ja	17,8	nein
P006	nein	ja	22	nein
P007	ja	nein	56	nein
P009	nein	nein	24	nein
P010	nein	nein	22,7	ja
P011	nein	ja	17,1	nein
K001	nein	nein	26,5	nein
K002	ja	nein	21,3	ja
K003	nein	nein	33,5	nein
K004	nein	nein	27,22	nein
K005	ja	nein	24	nein
K007	nein	nein	20,8	nein
K008	nein	nein	23,1	nein
K009	nein	nein	23,03	nein
K010	nein	nein	30,12	nein
K011	ja	nein	26,2	nein

Tabelle 31: Ergebnisse körperliche Untersuchung

Patient	Puls (/Min)	MAD (mmHg)	Stehende Hautfalten (nein/ja)	Temperatur (°C)	Atemfrequenz (/Min)	Zeichen von Ateminsuffizienz
P001	80	91,67	nein	36,9	18	nein
P002	80	110	nein	37	20	nein
P003	64	106,67	nein	36,7	18	nein
P004	76	103,33	nein	36,4	15	nein
P005	68	102,67	nein	36,6	16	nein
P006	80	100	nein	36,5	20	ja
P007	73	110	nein	37,2	14	nein
P009	64	93,33	ja	37,1	18	ja
P010	80	90	nein	37	16	ja
P011	80	103,33	nein	36	20	nein
K001	80	86,33	nein	36,8	16	nein
K002	83	113,33	nein	36,9	17	nein
K003	84	87,67	nein	37	16	nein
K004	70	106,67	nein	36,6	15	nein
K005	76	88,33	nein	36,5	17	nein
K007	76	86,67	nein	36,5	15	nein
K008	72	101,67	nein	36,6	14	nein
K009	76	101,67	nein	36,8	16	nein
K010	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
K011	72	83,33	2	36,6	16	2

Tabelle 32: Ergebnisse Laborwerte 1

Patient	Hämatokrit (L/L)	Hämoglobin (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (G/l)	Leukozyten (G/l)	Monozyten (%)	Lymphozyten (%)
P001	0,414	14,4	88,3	30,7	34,8	277	8,1	6	16
P002	0,441	14,3	85,8	27,8	32,4	174	7,1	8	20
P003	0,381	12,8	94,8	31,8	33,6	238	4,7	11	27
P004	0,418	14	85,3	28,6	33,5	234	7,1	5	17
P005	0,36	11,6	94	30	32,5	249	5,3	8	23
P006	0,44	15	89	31	34,4	302	7,2	8	23
P007	0,36	11,6	84	27	32,4	277	11	8	21
P009	0,42	14,3	86	29	34,2	211	7,8	13	21
P010	0,46	15	96	32	32,9	271	7,5	11	19
P011	0,42	14,3	86	29	34	223	6,2	6	17
K001	0,46	16,3	90	32	35,3	284	9,5	7	24
K002	0,41	13,8	87	29	33,9	312	6,1	6	35
K003	0,35	11,4	81	27	32,9	276	11,3	6	12
K004	0,47	16,5	87	31	35,2	190	9,7	8	42
K005	0,4	13,4	0,4	28	33,1	339	5,5	4	31
K007	0,35	12,2	84	29	34,6	174	5	9	20
K008	0,46	15,6	87	30	34,1	381	7,8	5	39
K009	0,41	13,9	89	31	34,2	187	4	6	23
K010	0,42	14	88	30	34	291	7	7	18
K011	0,38	12,9	89	30	34,1	339	7,3	8	20

Tabelle 33: Ergebnisse Laborwerte 2

Patient	Granulozyten (%)	eosinophile Granulozyten (%)	basophile Granulozyten (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	CRP (mg/dl)
P001	79	1	0	46	39	46	0,1
P002	72	2	0	25	15	28	1,3
P003	62	3	0	36	28	12	0,09
P004	78	2	1	31	51	32	0,3
P005	64	4	1	34	79	225	7
P006	68	1	0	12	21	44	1
P007	69	3	0	18	13	22	67,8
P009	61	5	1	15	19	46	1,8
P010	70	0	0	17	16	15	1,3
P011	75	1	0	47	60	91	2,3
K001	68	0	0	27	59	239	7,1
K002	56	2	1	13	13	16	1,4
K003	73	6	0	28	33	52	57,9
K004	48	1	0	43	48	67	1,9
K005	63	2	1	21	25	24	2,8
K007	71	0	0	19	17	25	1,4
K008	55	0	0	27	18	17	
K009	67	3	1	41	34	23	1,8
K010	73	1	0	19	38	27	0,5
K011	69	2	1	51	73	93	2,3

Tabelle 34: Ergebnisse Laborwerte 3

Patient	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)	Kreatinin (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	BZ/Glucose (mg/dl)	Gesamteiweiß (g/dl)	CK gesamt (U/l)
P001	135	4,1	1,1	77	104	7,4	104
P002	140	4,4	2,1	52	103	1,3	163
P003	138	4,3	0,7	21	82	6,9	535
P004	136	4,8	0,8	43	366	7,9	618
P005	143	4,4	0,4	37	97	7,8	37
P006	137	3,9	0,2	19	98	7	82
P007	143	3,9	0,7	27	102	6	187
P009	141	4	0,5	31	107	7,4	143
P010	143	4,6	0,5	33	90	6,7	97
P011	138	4,1	0,7	47	156	7,8	140
K001	133	4,2	1	37	101	7,2	302
K002	139	4,1	0,8	24	66	7	86
K003	140	4,5	1,1	24	92	7,6	111
K004	141	4,8	0,8	36	75	7,4	140
K005	142	3,7	0,8	42	93	6,3	330
K007	147	4,2	0,8	23	92	7,4	83
K008	146	4,6	0,9	25	105	7,9	324
K009	140	4	0,8	42	87	7,2	142
K010	135	4,6	0,7	28	161	7,1	135
K011	138	4,5	0,8	32	90	7,3	132

Tabelle 35: Ergebnisse Lungenfunktion

Patient	Vitalkapazität (%Soll)	FVC (%Soll)	FEV1sec (%Soll)	FEV1/FVC (%Soll)	Resistance (%Soll)	P0.1 (%Soll)	Pi,max (%Soll)	PEF (%Soll)
P001	99,3	116,8	113	106,3	107,7	190,3	39,8	80,6
P002	40,7	31,4	32,9	104,63	42,8	198	39,1	21,6
P003	99,8	99,6	98,2	101,2	40,3	86,4	21,9	89,8
P004	77,7	79,4	85,3	81,26	84,6	64,6	42,2	70,5
P005	70,2	67,2	76,7	114,1	75,3	78,6	48,8	41,2
P006	37,7	34,9	36,3	87,91	118,9	284,5	15,2	37,3
P007	76,8	66	57	86	70,6	72,3	33,4	60
P009	39,5	n.u.	40	n.u.	139,4	193,3	18,3	n.u.
P010	32,7	33,5	43,4	98,42	28,5	53	16,6	40,8
P011	40,54	41,7	42,44	84,67	86,67	207,7	16,92	25,96
K001	92,3	92,2	97,6	80,94	63	80,5	49,5	79,6
K002	135,4	135,3	140,2	103,6	70,8	63,9	24,6	8,7
K003	82,9	78,5	88,3	82,84	73,7	139,6	42	81,9
K004	87,1	82,8	91,5	104,7	109,9	138,1	51,4	112,3
K005	52,3	55	60,6	121,7	86,5	145,7	40,1	70,1
K007	74,6	82,5	72,7	73,75	213,9	191,9	16,7	46,9
K008	123,2	n.u.	111,7	n.u.	118,9	n.u.	n.u.	96,6
K009	96,9	88,4	109,1	94,92	36,5	141,1	66,5	89,5
K010	107	108	117	114	67	100	39	118
K011	99	n.u.	102,9	n.u.	76,4	63	12	n.u.

Tabelle 36: Ergebnisse Hustenfunktion und Blutgasanalyse

Patient	peak cough flow (l/min)	max. Insufflationskapazität (ml)	pO2 (mmHg)	pCO2 (mmHg)	SO2 (%)	Bikarbonat (mmol/l)	BE (mmol/l)
P001	140	1200	68,3	37,5	94,6	27,31	4,31
P002	170	2100	74,6	34,8	95,4	24,21	1,44
P003	150	2700	69,2	37,3	94,2	24,56	1,02
P004	190	3300	82,8	33,2	96	22,44	-0,29
P005	140	0	69,7	43,3	94,3	30,79	6,8
P006	70	1300	76	39,4	94,8	27,15	3,55
P007	200	2700	76,6	37,9	96,9	26,37	3,05
P009	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
P010	150	3500	62,9	56,1	92,4	33,23	6,6
P011	80	n.u.	71,7	48,2	94,3	35,36	3,45
K001	330	3800	63	33,8	92,8	24,26	1,85
K002	420	5710	73,1	37,9	94,9	25,4	1,9
K003	270	3100	68,5	35,9	95,7	26,72	4,01
K004	650	3350	64,5	38,1	92,3	24,37	0,56
K005	220	2850	7,45	40,1	96,6	n.u.	n.u.
K007	200	2500	88,9	34,7	96,9	25,33	2,71
K008	n.u.	n.u.	80,5	37,9	97,1	25,24	0,1
K009	240	3200	81,7	36,8	96,6	25,67	2,54
K010	n.u.	n.u.	59,1	32,9	93,1	23,3	-1,1
K011	250	n.u.	74,2	34,3	95,4	n.u.	-0,3

Tabelle 37: Ergebnisse Fragebögen

Patient	ALS-FRS-R	Dyspnoea	HADS	HADS Angst	HADS Depression	WHOQOL- BREF	coping	withdrawal
P001	33	21	15	8	7	97	103	28
P002	20	39	20	13	11	65	93	40
P003	26	28	23	8	12	79	83	42
P004	37	13	7	5	2	103	102	32
P005	9	21	11	3	8	94	95	43
P006	20	35	17	8	10	75	102	34
P007	29	20	4	2	2	99	107	38
P009	18	31	17	9	8	90	98	43
P010	28	30	23	9	14	71	n.u.	n.u.
P011	25	37	16	9	7	78	74	39
K001	32		12	4	8	79	105	41
K002	37	35	14	8	6	101	106	30
K003	41		4	3	1	112	108	30
K004	38		4	1	3	103	81	40
K005	24		19	10	9	77	109	39
K007	39		18	10	8	97	109	31
K008	44		8	5	3	108	109	16
K009	40		17	10	7	81	92	39
K010	36		23	13	7	80	94	43
K011	40		16	8	8	89	94	30

Tabelle 38: Ergebnisse visuelle Analogskalen

Patient	Einschränkung Lebensqualität durch Verschleimung (in %)	Ausprägung Verschleimung (in %)	Wie sehr stört Verschleimung (in %)	Anxiety (in %)
P001	50	90	80	35
P002	75	100	100	75
P003	80	50	50	70
P004	40	20	20	15
P005	80	40	75	10
P006	70	20	20	50
P007	30	40	50	0
P009	70	70	100	50
P010	30	30	50	10
P011	40	40	40	30
K001				15
K002				50
K003				25
K004				20
K005				30
K007				20
K008				25
K009				50
K010				40
K011				50

10 Lebenslauf

Name	Eva Margret Mie
Geboren:	am 09.01.1978 in Königstein i.T.
Familienstand:	ledig, liiert, ein Kind (geb. 2007)
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
1982-90	Kindheit in Italien
1997	Abitur an der Wilhelm-Rabe-Schule in Lüneburg, Niedersachsen
1997/98	Volontariat in einem Kindergarten in Palermo, Italien
1998 bis 2000	Studium der Theater- und Musikwissenschaften in Leipzig und München
2000 bis 2004	Abgeschlossenes Schauspielstudium an der Hochschule für Musik und Darstellende Kunst in Frankfurt am Main (Diplom 2004)
2004 bis 2007	wohnhaft in München, verschiedene Jobs, u.a. als Sprecherin und Reporterin beim Kinderfunk des Bayerischen Rundfunks, als freie Schauspielerin und Regisseurin, in der Gastronomie etc.
13.04.2007	Geburt meiner Tochter Hannah
2007 bis 2009	Studium der Humanmedizin an der LMU München, Vorklinik Pflegepraktika: chirurgische und pädiatrische Stationen
2009 bis 2013	Studium der Humanmedizin an der TU München, Klinik Famulaturen: Gynäkologie, Allgemeinmedizin, Neurologie
Herbst 2013	2. Staatsexamen
Dezember 2013	1. Publikation: Nübling; Mie et al. Increased prevalence of bladder and intestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Journal: MALS: Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration.
Seit April 2014	Weiterbildung zum Facharzt Allgemeinmedizin, derzeit Rotkreuzklinikum München, Gastroenterologie (Chefarzt Professor Born).

11 Danksagung

Ich danke allen, die in irgendeiner Form an der Entstehung dieser Doktorarbeit beteiligt waren.

Ich danke meinen „Doktormüttern“ Andrea Winkler und Maria Wasner, die mich an das Thema herangeführt haben und mich während der ganzen Zeit bei Fragen und Problemen betreut haben.

Ich danke Herrn Dr. Geiseler, Jörg Esche und Frau Dr. Morresi-Hauf für ihre Unterstützung in den Bereichen Pulmologie, Atemtherapie und Pathologie. Ich danke Alexander Hapfelmeier für seine geduldigen Erklärungen die Statistik betreffend.

Ich danke der „Qualitativen Werkstatt“ der LMU München für die Hilfe in Sachen qualitative Forschung.

Ich danke Anne Rasch für ihre graphische Hilfe.

Ich danke allen Freunden, Bekannten und Verwandten, die mich durch Bespaßung meiner Tochter unterstützt haben.

Ich danke meinem Mann und meiner Tochter für ihre Unterstützung und Liebe.

Und ich danke vor allem den Patienten, die sich dazu bereit erklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen, mir sehr wohlwollend und liebenswürdig begegnet sind und mir gezeigt haben, dass man trotz größter Einschränkungen immer noch die schönen Dinge des Lebens genießen kann.