

Fatigue bei Multipler Sklerose:

Validierung des Würzburger Erschöpfungs-Inventars bei Multipler Sklerose (WEIMuS)

P. Flachenecker^{1,2}, H. König³, H. Meissner¹, G. Müller³, P. Rieckmann^{2*}

¹Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, ²Neurologische Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, ³Zentrum für Klinische Neuropsychologie Würzburg, *derzeitige Adresse: MS Research Clinic, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Zusammenfassung

Die Fatigue stellt eine große Belastung für Patienten mit Multipler Sklerose (MS) dar, kann aber mit den gängigen Methoden bisher nur schwer erfasst werden. Kürzlich haben wir das »Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose« (WEIMuS) entwickelt. Diese Skala weist gute psychometrische Eigenschaften auf, aber Validierung und Definition von Grenzwerten fehlten, um einen breiten klinischen Einsatz zu ermöglichen. Daher untersuchten wir die WEIMuS-Skala in einer großen Kohorte von gesunden Kontrollpersonen und MS-Patienten mit und ohne Fatigue-Symptomatik und verglichen sie mit anderen Fatigue-Skalen, Depressivität und klinischen Parametern.

Patienten und Methodik: Eingeschlossen wurden 580 konsekutive MS-Patienten, die zwischen April 2005 und August 2006 zu einer stationären neurologischen Rehabilitationsbehandlung im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof aufgenommen wurden und ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie erklärten. Von diesen litten 169 an einer schubförmigen, 259 an einer sekundär chronisch-progredienten und 65 an einer primär chronisch-progredienten MS, 405 Patienten waren weiblich und 105 männlich, das mittlere Alter betrug $47,2 \pm 11,0$ Jahre, die mittlere Krankheitsdauer $15,9 \pm 9,5$ Jahre, und die mediane EDSS lag bei 5,5. Die WEIMuS-Skala besteht aus 17 Items mit jeweils 5 Antwortkategorien (0–4), damit ergibt sich ein Gesamtwert von 68. Die Subskalen für kognitive und körperliche Fatigue reichen von 0–36 bzw. 0–32. Neben der WEIMuS-Skala und anderen Fatigue-Skalen (FSS, MFIS, MFSS) wurden Depressivität (ADS-L) und Behinderungsgrad (EDSS) erfasst. Zusätzlich wurden die Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens mit drei klinisch relevanten Items der »MS-Fatigue-Gruppe (MS-F)« und der »Nicht-Fatigue-Gruppe (MS-NF)« zugeordnet. Die Test-Retest-Reliabilität wurde in einer Gruppe von 25 weiteren MS-Patienten (16 Frauen, 9 Männer, Alter $44,1 \pm 11,6$ Jahre, mittlere Krankheitsdauer $11,0 \pm 8,1$ Jahre, mediane EDSS 4,5) nach einer medianen Zeit von 2 Tagen zwischen den Messungen untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus 161 gesunden Probanden (113 Frauen, 48 Männer, Alter $36,2 \pm 10,2$ Jahre).

Ergebnisse: Die WEIMuS-Skala konnte gut zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen als auch zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue unterscheiden. Signifikante Unterschiede fanden sich dabei sowohl für die Gesamtskala als auch für die Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue. Mit einem Grenzwert von 32 Punkten wurden nur 13 % der Gesunden und 4 % der MS-NF-Gruppe fälschlicherweise der Fatigue-Gruppe zugeordnet, während 84 % der MS-F-Patienten richtig identifiziert wurden. Konvergente Validität (Korrelation zu den anderen Fatigue-Skalen), divergente Validität (Korrelation zu EDSS und Depression) und Reliabilität (Korrelation in der Test-Retest-Studie) bestätigten die guten psychometrischen Eigenschaften der WEIMuS-Skala sowohl für die Gesamtskala als auch für die einzelnen Subskalen.

Schlussfolgerung: Die WEIMuS-Skala stellt eine mehrdimensionale, einfach anwendbare und geeignete Skala dar, um die MS-bedingte Fatigue zu erfassen. Mit den hier vorgestellten Grenzwerten kann die Fatigue diagnostiziert und quantifiziert und somit im klinischen Alltag und in der Forschung eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Fatigue, Lebensqualität, Fragebogen, Behinderungsgrad, Depression

Fatigue in multiple sclerosis: Validation of the WEIMuS scale (“Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose”)

P. Flachenecker, H. König, H. Meissner, G. Müller, P. Rieckmann

Abstract

Objectives: Fatigue is one of the most common yet poorly defined disabling symptoms in patients with multiple sclerosis (MS). To properly assess MS-related fatigue, we have developed the “Würzburg Fatigue Inventory in Multiple Sclerosis” (WEIMuS) scale that showed excellent psychometric properties, but validation in large patient samples was lacking. Therefore, we investigated this instrument in a large cohort of MS patients with and without fatigue and compared the results to those obtained in healthy volunteers.

Patients and methods: Between April 2005 and August 2006, 580 consecutive MS patients admitted to inpatient neurological rehabilitation (169 relapsing-remitting, 259 secondary progressive, and 65 primary progressive patients, 405 female, 105 male, mean age 47.2 ± 11.0 years, mean disease duration 15.9 ± 9.5 years, median EDSS 5.5) filled in the WEIMuS questionnaire. The scale consists of 17 items with 5 categories each (0–4) resulting in a total sum score of 68, with subscores for cognitive (0–36) and physical (0–32) fatigue. Patients were assigned to the “MS-related fatigue group” (MS-F) and the “MS-related non-fatigue group” (MS-NF) according to three clinically relevant items. Test-retest reliability was investigated in a further group of 25 MS patients (16 women, 9 men, age 44.1 ± 11.6 years, mean disease duration 11.0 ± 8.1 years, median EDSS 4.5), with a median of 2 days between both measurements. The control group consisted of 161 healthy volunteers (113 female, 48 male, age 36.2 ± 10.2 years), without any diseases nor any medication.

Results: The WEIMuS scale discriminated well between MS patients and healthy controls on the one hand and between MS patients with and without fatigue on the other hand, with significant differences for the total scale as well as for the cognitive and physical subscales. With the cutoff set at WEIMuS 32, only 13 % of healthy controls and 4 % of MS-NF patients were wrongly assigned to the fatigue group, whereas 84 % of MS-F patients were correctly identified. Convergent validity (correlation between fatigue scales), divergent validity (correlation to EDSS and depression), and reliability (correlation in the retest study) showed excellent psychometric properties for the WEIMuS total sum scale and both subscales. The frequency of fatigue was 60 %, with higher percentages for physical (71 %) than for cognitive fatigue (46 %).

Conclusions: The WEIMuS scale is comprehensive, easy to administer and suitable to assess MS-related fatigue as a whole and in both dimensions. With the cutoff values provided herein, diagnosis and quantification could easily be performed which may facilitate clinical management and research for this disabling symptom of MS.

Key words: Multiple Sclerosis, Fatigue, Quality of Life, Questionnaires, Disability, Depression

© Hippocampus Verlag 2008

Einleitung

Die erhöhte Erschöpfbarkeit (»Fatigue«) gehört zu den häufigsten und am meisten beeinträchtigenden Symptomen bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und tritt (in Abhängigkeit von den verwendeten Definitionen) bei 53–92 % der Patienten auf [1]. Obwohl die Erfassung der MS-bedingten Fatigue von großer Bedeutung ist, stellen Diagnose und Quantifizierung nach wie vor eine große Herausforderung in Klinik und Praxis dar. Quantitative Fatigue-Skalen sollen besser geeignet sein, Ausmaß und Schweregrad der Fatigue abzubilden als unstrukturierte Patientenantworten, und werden als weniger anfällig für impulsive Antworten betrachtet [11]. In den letzten Jahren wurde eine steigende Anzahl derartiger Skalen entwickelt [1, 16]; dabei wurden aber entweder keine strengen psychometrischen Maßstäbe angelegt [2, 9], oder die Validierung basierte nur auf einer kleinen Patientenzahl [11]. Darüber hinaus fand die Validierung nur zwischen MS-Patienten

und gesunden Kontrollpersonen und nicht zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue statt. Letzteres ist aber von besonderem Interesse nicht nur für die individuelle Behandlung der Patienten, sondern auch für epidemiologische oder klinische Studien, die Wirkmechanismen bzw. neue Therapieoptionen untersuchen wollen.

Kürzlich haben wir einen Fragebogen (»Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose«, WEIMuS-Skala) entwickelt, der gut die subjektive Dimension der MS-bedingten Fatigue erfassen kann. [5]. Diese Skala besteht aus 17 Items, die beide Aspekte der Fatigue, nämlich die kognitive und die körperliche Komponente abbildet, einfach anwendbar ist und gute psychometrische Eigenschaften aufweist. In dieser Arbeit beschreiben wir die Ergebnisse der Validierung an einer großen Anzahl von MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen und präsentieren Grenzwerte sowohl für die Gesamtskala als auch für beide Subskalen.

Patienten und Methodik

Patienten

Zwischen April 2005 und August 2006 wurde allen Patienten mit MS nach den McDonald-Kriterien [13], die zu einer stationären neurologischen Rehabilitationsmaßnahme im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof in Bad Wildbad aufgenommen wurden, während der ersten Tage des Aufenthalts die Teilnahme an der Untersuchung angeboten. Die Studie wurde von der Deutschen Rentenversicherung Bund und der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt und nach den Richtlinien der »Declaration of Helsinki« durchgeführt. Von insgesamt 670 MS-Patienten, die während des Erhebungszeitraums aufgenommen wurden, gaben 580 Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme (405 Frauen, 70%, und 175 Männer, 30%). Das mittlere Alter (\pm Standardabweichung) betrug $47,2 \pm 11,0$ Jahre (16–79, Median 46), die »Expanded Disability Status Scale (EDSS)« [12] reichte von 0 bis 9 (Median 5,5), und die mittlere Krankheitsdauer lag bei $15,0 \pm 9,5$ Jahre (0–46, Median 14). Ein schubförmiger Verlauf (RR-MS) war bei 169 Patienten (29%) vorhanden, 259 Patienten litten an einer sekundär chronisch-progredienten MS (SP-MS, 45%), und 65 Patienten (11%) wiesen eine primär progrediente Verlaufsform (PP-MS) auf; bei 15% der Patienten konnte die Verlaufsform nicht sicher bestimmt werden. Da die WEIMuS-Gesamtskala und die Subskalen nur bestimmt werden können, wenn alle 17 Items ausgefüllt sind, mussten die Daten von 31 Patienten (5,3%), bei denen eine oder mehr Items fehlten, ausgeschlossen werden. Somit standen 549 komplette Fragebögen für die weitere Auswertung zur Verfügung, die demographischen Daten der Patienten mit vollständig und unvollständig ausgefüllten Fragebögen waren nicht unterschiedlich.

Die Test-Retest-Reliabilität wurde bei 25 weiteren MS-Patienten (16 Frauen, 64%, und 9 Männer, 36%) im Rahmen der stationären Rehabilitationsmaßnahme untersucht. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug $44,1 \pm 11,6$ Jahre (24–76, Median 46), die EDSS lag zwischen 1 und 8 (Median 4,5), und die mittlere Krankheitsdauer lag bei $11,0 \pm 8,1$ Jahren (0–33, Median 9). Der zweite Fragebogen wurde im Median nach 2 Tagen ausgefüllt (0–14 Tage).

Die Kontrollgruppe bestand aus 202 gesunden Kontrollpersonen (Klinikmitarbeiter, Verwandte und Freunde). Ausgeschlossen wurden Personen mit Schilddrüsenerkrankungen ($n=22$), Depressionen ($n=10$), Bluthochdruck ($n=14$), rheumatischen Erkrankungen ($n=3$), Neoplasmen ($n=2$), Schädel-Hirn-Traumata ($n=2$), Schlaf-Apnoe-Syndrom ($n=1$), Sehnerventzündung ($n=1$) und Guillain-Barré-Syndrom ($n=1$). Von den verbliebenen 161 Kontrollen waren 113 Frauen (70%) und 48 Männer (30%), das mittlere Alter betrug $36,2 \pm 10,2$ Jahre (18–62, Median 36). Keiner der Probanden nahm Medikamente ein. Alle Fragebögen waren vollständig ausgefüllt.

Methoden

Die WEIMuS-Skala besteht aus 17 Items mit 5 Antwortkategorien von 0 (»fast nie«) bis 4 (»fast immer«), die die Patienten für die letzte Woche bewerten sollen. Daraus resultiert ein Summenwert von 68, wobei höhere Werte ein höheres Maß an Fatigue abbilden [5]. Die Skalenwerte für die Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue reichen von 0–32 bzw. von 0–36. Für die konvergente Validität wurde die WEIMuS-Skala mit drei allgemein gebräuchlichen Fatigue-Skalen verglichen: die »Fatigue Severity Scale (FSS)« fokussiert stark auf körperliche Aspekte, besteht aus 9 Items auf einer 7-stufigen Skala und berechnet sich aus dem Durchschnittswert aller 9 Antworten (Bereich 1–7) [11]. Die MS-spezifische FSS (MFSS) beschreibt eher die MS-bedingte Fatigue und deren Einflussfaktoren, besteht aus 6 Items und wird analog der FSS berechnet (Bereich 1–7) [10]. Die »Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)« erfasst sowohl körperliche als auch kognitive Aspekte und enthält 21 Items, die von 0 (»niemals«) bis 4 (»nahezu immer«) reichen, damit ergibt sich ein Skalenbereich von 0 bis 84 [15].

In Ermangelung eines Goldstandards, mit dem sicher bestimmt werden könnte, ob bei MS-Patienten eine Fatigue-Symptomatik vorliegt oder nicht, ordneten wir bei der Bestimmung der Grenzwerte die Patienten dann der »MS-bedingten Fatigue-Gruppe« (MS-F) zu, wenn sie in einem standardisierten Fragebogen [21] angaben, dass die Fatigue (1) zu den drei am meisten beeinträchtigenden Symptomen gehört, (2) täglich oder zumindest an den meisten Tagen vorhanden ist, und (3) Alltagsaktivitäten oder die berufliche Leistungsfähigkeit einschränkt. Bei Patienten, die alle diese Fragen mit »Nein« beantworteten, gingen wir davon aus, dass sie nicht an einer Fatigue-Symptomatik litten (MS-NF). Diejenigen mit einem oder zwei positiven Kriterien wurden keiner der beiden Gruppen zugeordnet und von der Analyse der Grenzwerte ausgeschlossen. Depressionen wurden mit der »Allgemeinen Depressions-Skala« in der Langversion (ADS-L) [6, 17] erfasst.

Statistik

Zum Vergleich der Medianwerte wurde der Mann-Whitney-Rangsummentest verwendet. Für die Korrelationsanalysen fand der Spearman-Korrelationskoeffizient Verwendung (SIGMAStat for Windows, Version 1.0, Jandel Cooperation 1994). Um den multiplen Vergleichen Rechnung zu tragen, wurden Ergebnisse nur bei $p < 0,01$ als statistisch signifikant betrachtet. Zur Definition der Grenzwerte für die einzelnen Skalen wurden zu den Mittelwerten der WEIMuS-Summenwerte der Kontrollgruppe die 1,0-, 1,5- und 2,0-fache Standardabweichung dazugezählt.

Ergebnisse

WEIMuS bei gesunden Kontrollen

Die Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Skalenwerte ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Medianwerte betragen 9 für den Gesamt-Summenwert, 5 für die körperliche Subska-

	Kontrollen (n = 161)	MS-F (n = 280)	MS-NF (n = 70)	MS (n = 549)
WEIMuS	13,0 ± 12,3 (9)	42,2 ± 11,9 (42)*	15,4 ± 10,6 (16)	34,1 ± 15,7 (36)*
WEIMuS_{kognitiv}	6,4 ± 6,7 (4)	19,2 ± 8,6 (21)*	6,7 ± 5,7 (6)	15,3 ± 9,4 (16)*
WEIMuS_{körperlich}	6,6 ± 6,2 (5)	23,0 ± 5,4 (24)*	8,8 ± 5,6 (4)	18,8 ± 7,9 (20)*

Tab. 1: WEIMuS-Summenwerte bei gesunden Kontrollpersonen und MS-Patienten. Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung, die Zahlen in Klammern stellen die Medianwerte dar. *p < 0,0001, MS vs. gesunde Kontrollpersonen, und MS-F vs. MS-NF (Mann-Whitney Rangsummentest), **WEIMuS:** Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose, **MS-F:** MS-Patienten mit Fatigue, **MS-NF:** MS-Patienten ohne Fatigue (vgl. Text für Definitionen)

	Grenzwert	Kontrollen (n = 161)	MS-F (n = 280)	MS-NF (n = 70)	MS (n = 549)
≥ WEIMuS MW + 1,0 SD	≥ 26	17,4 % (28)	92,1 % (257)	18,6 % (13)	71,8 % (394)
≥ WEIMuS MW + 1,5 SD	≥ 32	13,0 % (21)	83,5 % (233)	4,3 % (3)	59,6 % (327)
≥ WEIMuS MW + 2,0 SD	≥ 38	5,6 % (9)	68,5 % (191)	1,4 % (1)	44,8 % (246)
≥ WEIMuS_{kognitiv} MW + 1,0 SD	≥ 13	17,4 % (28)	79,9 % (223)	18,6 % (13)	61,2 % (336)
≥ WEIMuS_{kognitiv} MW + 1,5 SD	≥ 17	12,4 % (20)	65,2 % (182)	4,3 % (3)	46,4 % (255)
≥ WEIMuS_{kognitiv} MW + 2,0 SD	≥ 20	6,2 % (10)	53,8 % (150)	1,4 % (1)	36,1 % (198)
≥ WEIMuS_{körperlich} MW + 1,0 SD	≥ 13	18,6 % (30)	95,0 % (266)	31,4 % (22)	80,0 % (440)
≥ WEIMuS_{körperlich} MW + 1,5 SD	≥ 16	11,8 % (19)	91,1 % (255)	11,4 % (8)	70,5 % (388)
≥ WEIMuS_{körperlich} MW + 2,0 SD	≥ 19	5,6 % (9)	82,5 % (231)	4,3 % (3)	57,3 % (315)

Tab. 2: Häufigkeit der WEIMuS-Summenwerte bei gesunden Kontrollpersonen und MS-Patienten. Angegeben sind Prozentwerte, die Werte in Klammern stellen die Zahl der Patienten dar. **WEIMuS:** Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose, **MS-F:** MS-Patienten mit Fatigue, **MS-NF:** MS-Patienten ohne Fatigue, **MW:** Mittelwert, **SD:** Standardabweichung

	WEIMuS	WEIMuS _{kognitive}	WEIMuS _{körperlich}
FSS	0,64*	0,47*	0,75*
MFSS	0,35*	0,32*	0,31*
MFIS_{total}	0,85*	0,80*	0,71*
MFIS_{körperlich}	0,67*	0,51*	0,77*
MFIS_{kognitiv}	0,82*	0,88*	0,54*
MFIS_{emotional}	0,51*	0,41*	0,55*

Tab. 3: Korrelationen der WEIMuS-Werte zu anderen Fatigue-Skalen. *p < 0,0001, Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen WEIMuS- und anderen Fatigue-Skalen, **WEIMuS:** Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (Gesamtskala), **WEIMuS_{kognitive}:** kognitive Subskala, **WEIMuS_{körperlich}:** körperliche Subskala, **FSS:** Fatigue Severity Scale, **MFSS:** MS-spezifische FSS, **MFIS_{total}:** Modified Fatigue Impact Scale (Gesamtskala), **MFIS_{körperlich}:** Modified Fatigue Impact Scale, körperliche Subskala, **MFIS_{kognitiv}:** Modified Fatigue Impact Scale, kognitive Subskala, **MFIS_{emotional}:** Modified Fatigue Impact Scale, emotionale Subskala

	WEIMuS	WEIMuS _{kognitiv}	WEIMuS _{körperlich}
Alter	-0,14**	-0,15***	-0,10*
Krankheitsdauer	-0,03	-0,02	-0,03
EDSS	-0,12**	-0,16***	-0,03
ADS-L	0,29***	0,28***	0,25***

Tab. 4: Korrelationen der WEIMuS-Werte zu klinischen Parametern. Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen WEIMuS-Summenwerten und klinischen Parametern, ***p < 0,0001, **p < 0,005, *p < 0,02, **WEIMuS:** Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (Gesamtskala), **WEIMuS_{kognitiv}:** kognitive Subskala, **WEIMuS_{körperlich}:** körperliche Subskala, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale, **ADS-L:** Allgemeine Depressions-Skala, Langversion

la und 4 für die kognitive Subskala (Tabelle 1). Von den gesunden Kontrollpersonen wiesen 94% einen Summenwert weniger als 38 auf der Gesamtskala, weniger als 20 auf der kognitiven und weniger als 19 auf der körperlichen Subskala auf (Tabelle 2). Die Summenwerte aller Skalen waren weder vom Alter noch vom Geschlecht abhängig.

WEIMuS bei MS-Patienten

Die Abbildung 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Summenwerte für alle MS-Patienten. Die Medianwerte aller Skalen waren bei MS-Patienten signifikant höher als bei den Kontrollpersonen (Tabelle 1). Nach den obigen Kriterien litten 280 Patienten (56%) an einer Fatigue-Symptomatik, 70 Patienten (14%) hatten keine Fatigue, und 149 Patienten (30%) fielen zwischen diese Definitionen; 81 Patienten hatten den standardisierten Fragebogen nicht ausgefüllt. Die Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Summenwerte für MS-Patienten mit Fatigue (MS-F) ist in der Abbildung 3 dargestellt. Alle Summenwerte zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (Tab. 1).

Definition von Grenzwerten

Basierend auf den WEIMuS-Summenwerten der Kontrollgruppe wurden Grenzwerte innerhalb der 1,0-, 1,5- und 2,0-fachen Standardabweichung berechnet (Tabellen 1 und 2). Nimmt man die 1,5-fache Standardabweichung des Mittelwerts der Kontrollgruppe als Grenzwert an (WEIMuS-Summenwert 32), werden nur 13% der Gesunden und 4% der MS-NF-Patienten fälschlicherweise der Fatigue-Gruppe zugeordnet, während 84% der MS-F-Patienten richtig klassi-

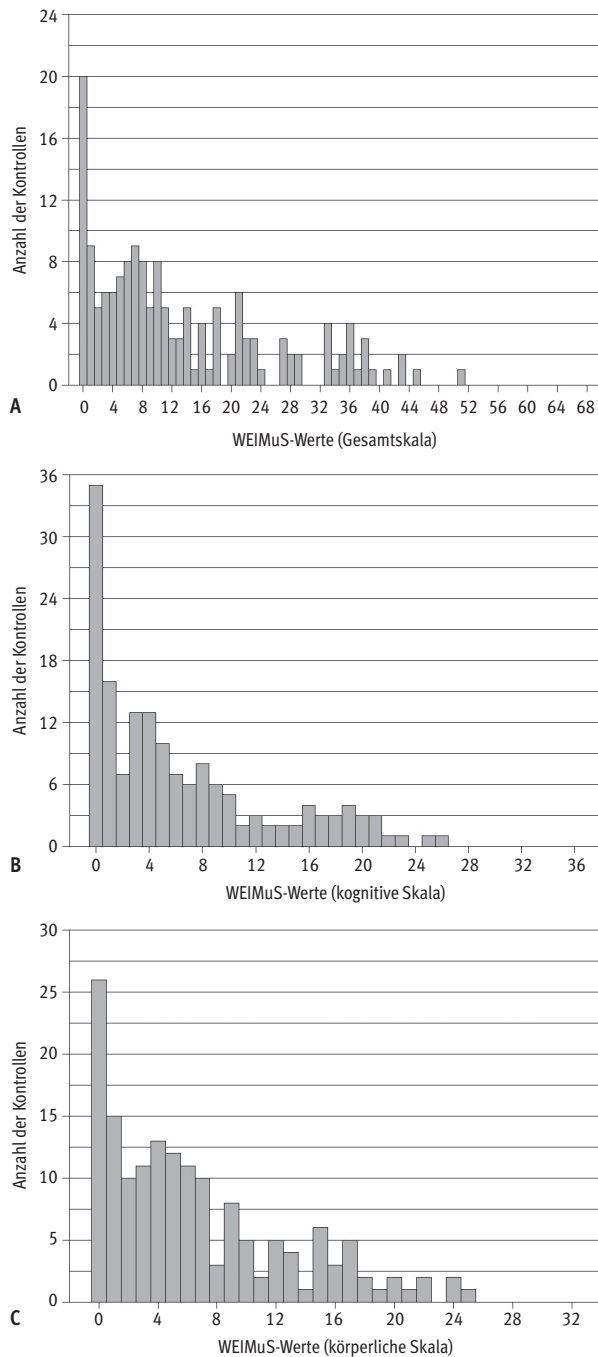


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Summenwerte bei gesunden Kontrollpersonen. (A) WEIMuS-Summenwerte der Gesamtskala, (B) WEIMuS-Summenwerte, kognitive Subskala, (C) WEIMuS-Summenwerte, körperliche Subskala (n = 161)

fiziert werden konnten. Die körperliche Subskala, allerdings nicht die kognitive Subskala, differenzierte sogar noch besser zwischen Kontrollen und MS-Patienten (Tab. 2). Mit diesem Grenzwert errechnet sich die Häufigkeit der Fatigue bei allen MS-Patienten mit 60%, ein Wert, der ziemlich genau dem entspricht, wie er sich aus den zuvor definierten Kriterien ableiten lässt. Für die körperliche und kognitive Subskala betragen die entsprechenden Werte 71% und 46% (Tab. 2).

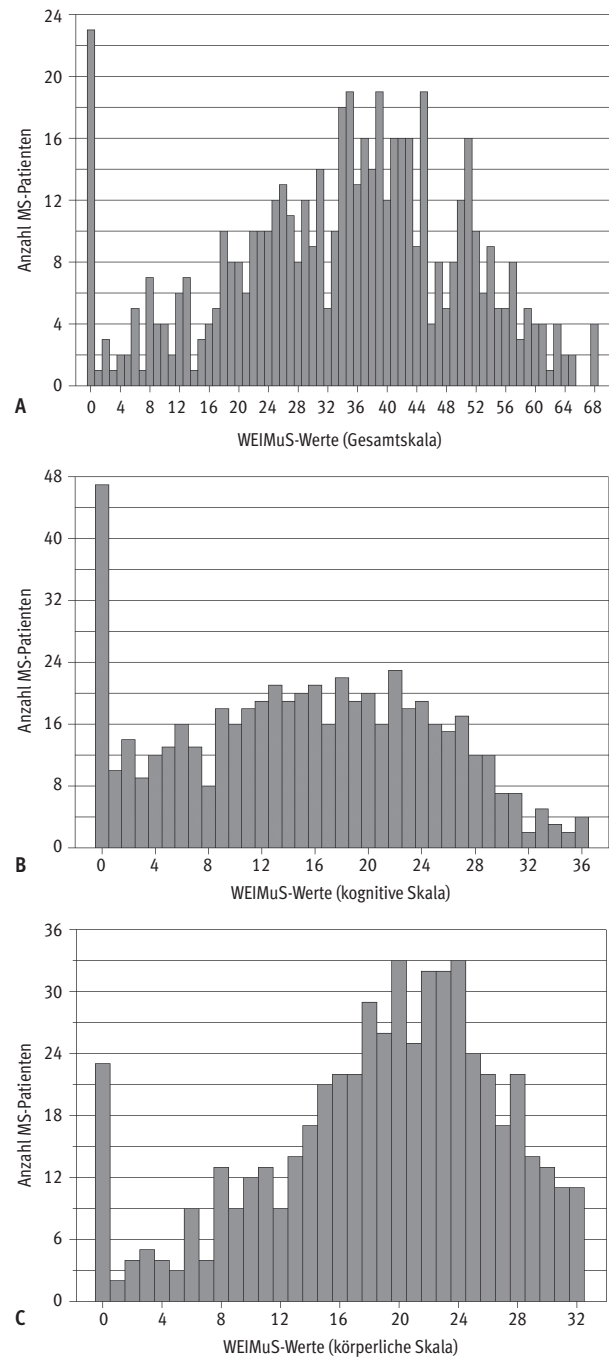


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Summenwerte bei MS-Patienten. (A) WEIMuS-Summenwerte der Gesamtskala, (B) WEIMuS-Summenwerte, kognitive Subskala, (C) WEIMuS-Summenwerte, körperliche Subskala (n = 549)

Konvergente Validität

Die Korrelation zwischen den verschiedenen Fatigue-Skalen war am größten für WEIMuS und MFIS und deren korrespondierenden Subskalen (Tab. 3). Die FSS war gut mit der WEIMuS-Subskala für die körperliche Dimension korreliert, während die Korrelation zur kognitiven Subskala nur mäßig war. Die Korrelationskoeffizienten zu der emotionalen Subskala der MFIS waren am niedrigsten (Tab. 3).

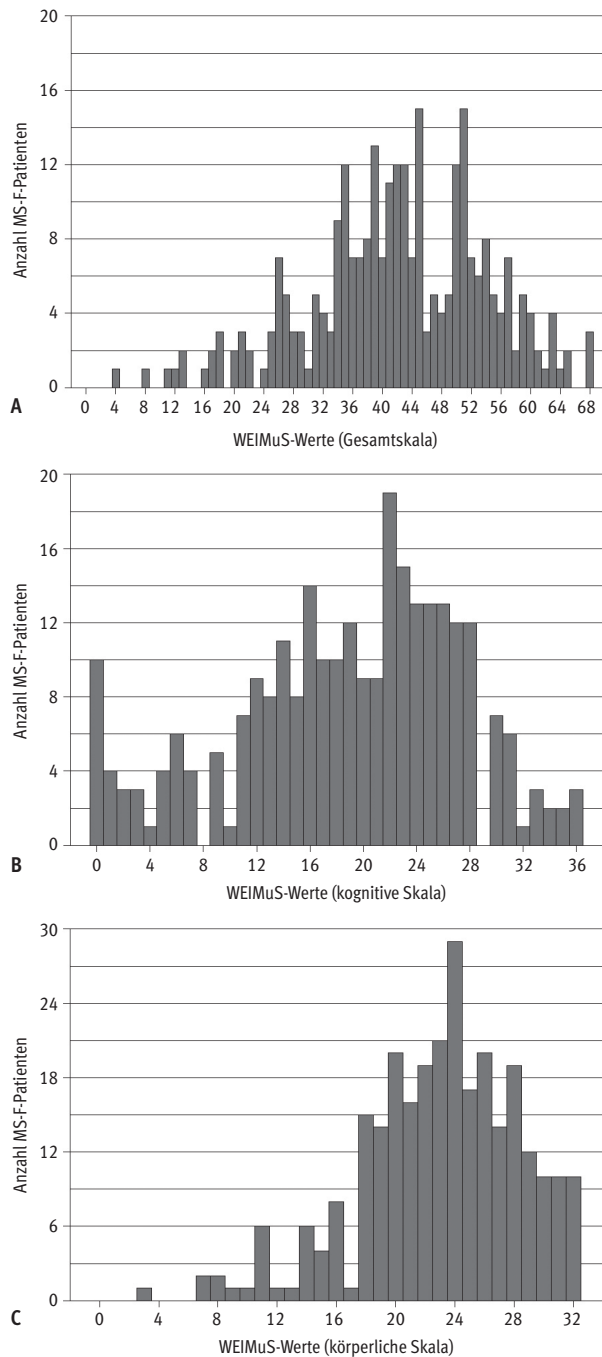


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Summenwerte bei MS-Patienten mit Fatigue (MS-F). (A) WEIMuS-Summenwerte der Gesamtskala, (B) WEIMuS-Summenwerte, kognitive Subskala, (C) WEIMuS-Summenwerte, körperliche Subskala (n=280)

Diskriminante Validität

Die WEIMuS-Summenwerte waren schwach mit den Depressionswerten assoziiert (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,25 und 0,29, Tab. 4). Die EDSS war negativ mit der WEIMuS-Gesamtskala und der Subskala für kognitive Fatigue korreliert, d. h. höhere Behinderungsgrade bedeuteten eher niedrigere Fatigue-Werten. Allerdings betrugen die Korrelationskoeffizienten nur 0,12–0,16, was bedeutet,

dass nur 1,4–2,6% der Varianz mit körperlicher Behinderung erklärt werden konnte. Für die körperliche Subskala zeigte sich gar keine Korrelation (Tab. 4). Das Alter war ebenfalls signifikant, aber invers mit Fatigue korreliert, d. h. ältere Patienten gaben weniger Fatigue an, aber auch hier waren die Korrelationskoeffizienten kleiner als 0,15 (Tab. 4). Die Krankheitsdauer hatte keinen Einfluss auf den Schweregrad der Fatigue-Symptomatik.

Test-Retest-Reliabilität

Die WEIMuS-Summenwerte der 25 Patienten lagen im Mittel (\pm Standardabweichung) bei $32,9 \pm 17,8$ (Bereich 0–64, Median 35). Die Korrelationskoeffizienten für die beiden Messungen betrugen 0,85 für die WEIMuS-Gesamtskala, 0,86 für die kognitive Subskala und 0,68 für die körperliche Subskala ($p < 0,0001$). Der Medianwert der Differenzen in Absolutwerten war 3 für die Gesamtskala (Interquartile 1–7,5), 1 für die kognitive Subskala (0–4,5) und 2 für die körperliche Subskala (1–3,5).

Diskussion

Die quantitative Erfassung der MS-bedingten Fatigue stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar, wodurch beides, nämlich die individuelle Betreuung der Patienten wie auch wissenschaftliche Untersuchungen zur Klärung der Pathophysiologie und Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt sind. Zu den am meisten verwendeten Skalen gehören die »Fatigue Severity Scale (FSS)« und die »Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)« [3]. Obwohl die FSS akzeptable psychometrische Eigenschaften wie interne Konsistenz, zeitliche Stabilität und Änderungssensitivität haben soll [11], weist diese Skala doch einige Unzulänglichkeiten auf: erstens basiert die Validierung nur auf 25 MS-Patienten, 29 Patienten mit Lupus erythematoses und 20 gesunden Kontrollen, zweitens sind Grenzwerte nur schlecht definiert und werden mehr oder weniger willkürlich gesetzt, wobei verschiedene Studien unterschiedliche Grenzwerte angenommen haben, die auf der 7-Punkte-Skala zwischen 3,0 und 5,0 betragen [1, 7, 20], und drittens kann diese Skala nahezu ausschließlich im englischen Sprachraum eingesetzt werden, da eine Validierung in anderen Sprachen bisher nicht erfolgt ist, abgesehen von einer kleineren deutschen Studie mit 20 MS-Patienten und 20 Kontrollen [18]. Der größte Kritikpunkt der FSS ist aber darin begründet, dass damit nur die körperliche Dimension der Fatigue erfasst werden kann und die kognitive Komponente nicht berücksichtigt wird. Aus diesen Gründen wurde aus der ursprünglich 40 Items umfassenden »Fatigue Impact Scale« die multidimensionale MFIS entwickelt, die beide Dimensionen, nämlich die körperliche und die kognitive, mit 28 Items erheben kann [15]. Allerdings sind die psychometrischen Eigenschaften auch dieser Skala nicht gut bekannt, und obwohl eine multinationale Validierung in vier europäischen Sprachen erfolgt ist, ist eine solche für den deutschen Sprachraum nicht verfügbar [8, 18]. In einer früheren Arbeit haben wir

vier weitverbreitete Fatigue-Skalen verglichen und dabei gefunden, dass sowohl die FSS als auch die MFIS gut geeignet sind, zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue zu unterscheiden. Die Korrelation zwischen beiden Skalen war aber im besten Fall nur mittelmäßig, was bedeutet, dass der Gebrauch einer dieser Skalen alleine nicht ausreichend sein dürfte, um das komplexe Phänomen »Fatigue« adäquat zu erfassen [3]. Daher besteht trotz vielfältiger Bemühungen zur präzisen Messung der MS-bedingten Fatigue immer noch die Notwendigkeit, eine umfassende Skala mit Hilfe psychometrischer Methoden zu entwickeln, die einfach anwendbar ist, beides, nämlich die körperliche und die kognitive Dimension abbilden kann, in einer großen Kohorte von Patienten und Kontrollen validiert ist und für die Grenzwerte verfügbar sind, die es erlauben, zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue zu differenzieren.

Zu diesem Zweck haben wir die WEIMuS-Skala entwickelt, die aus der erneuten Analyse unserer Vergleichsstudie entstanden ist [3]. In Übereinstimmung mit deren Ergebnissen wiesen nur die MFIS und die FSS, nicht aber die MFSS, eine hohe interne Konsistenz und »split-half« Reliabilität auf, und die Faktorenanalyse fand reliable und valide Items ebenfalls nur in der FSS und MFIS, so dass auch nur daraus die endgültige, 17 Items umfassende WEIMuS-Skala entwickelt wurde [5]. Die konvergente und divergente Validität wurden bei 67 MS-Patienten der ursprünglichen Kohorte nach im Mittel $3,5 \pm 0,2$ Jahren, und in einer Kontrollgruppe von 68 Patienten mit zervikalen oder lumbalen Bandscheibenvorfällen untersucht. Die MS-Patienten wiesen signifikant höhere Summenwerte auf allen Skalen auf, während die Depressionswerte bei beiden Patientengruppen vergleichbar waren. Die Varimax-Faktorenanalyse extrahierte zwei Hauptfaktoren ausschließlich in der MS-Gruppe, die eindeutig kognitiver und körperlicher Fatigue zugeordnet werden konnte, während in der Kontrollgruppe nur ein »Generalfaktor« identifiziert wurde, der »allgemeiner Müdigkeit« entsprechen dürfte. Interessanterweise zeigte die Test-Retest-Reliabilität vergleichsweise hohe Korrelationskoeffizienten von 0,70 bis 0,72 im Vergleich der ursprünglichen Kohorte mit der Verlaufsuntersuchung nach mehr als drei Jahren [5]. Dies bedeutet nicht nur, dass die WEIMuS-Skala eine hohe Test-Retest-Reliabilität aufweist, sondern auch, dass die Fatigue im zeitlichen Verlauf weitgehend konstant bleibt, was mit einer kürzlich publizierten Untersuchung gut übereinstimmt [20].

In der jetzigen Studie wurde die WEIMuS-Skala bei einer großen Zahl von MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen validiert. Mit 580 MS-Patienten und 161 gesunden Kontrollen ist diese Untersuchung die größte zum Thema »Fatigue bei MS«. Die mittleren Summenwerte der WEIMuS-Skalen entsprachen ziemlich genau denen aus der Entwicklungsstudie (Gesamtskala $34,1 \pm 15,7$ vs. $34,6 \pm 14,3$). Die vergleichbare Häufigkeitsverteilung in unabhängigen Patientengruppen belegt neben der Test-Retest-Reliabilität, dass die WEIMuS-Skala in hohem Maße reproduzierbare Ergebnisse liefert. In unserer ersten Studie waren die Summenwerte für die Kontrollgruppe mit

Patienten anderer Erkrankungen mit $23,0 \pm 18,5$ höher als bei gesunden Kontrollen ($13,0 \pm 12,3$), was wiederum darauf hindeutet, dass dieses Instrument ein reliables und valides Maß für die MS-bedingte Fatigue darstellt. Alle Skalen unterschieden nicht nur zwischen MS-Patienten und Kontrollen, sondern auch innerhalb der MS-Gruppe, was die Differenzierung zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue erlaubt. Die mittleren Summenwerte für die MS-F-Gruppe waren sogar höher als in der gesamten MS-Population, und diejenigen der MS-NF-Gruppe waren den Summenwerten der gesunden Kontrollpersonen vergleichbar. Damit scheinen die zugrunde gelegten Definitionen der MS-bedingten Fatigue hinreichend sensitiv für die Belange dieser Studie gewesen zu sein [3]. Konvergente Validität (Korrelation zwischen den Fatigue-Skalen), divergente Validität (Korrelationen zu EDSS und Depression) und Reliabilität (Korrelation in der Test-Retest-Studie) aller Skalen waren den Ergebnissen der Entwicklungsstudie vergleichbar, und die Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Werte entspricht nahezu einer Normalverteilung, insbesondere in der MS-F-Gruppe. Die WEIMuS-Skala ist somit mit adäquaten psychometrischen Methoden entwickelt und weist alle Kriterien auf, die für ein Selbsterhebungsinstrument gefordert werden [19]. Nimmt man, wie allgemein üblich, eine Abweichung um das 1,5-fache der Standardabweichung vom Mittelwert der Kontrollgruppe als Grenzwert an, so ergeben sich Werte von 32 für die Gesamtskala, 16 für die körperliche Subskala und 17 für die kognitive Subskala, oberhalb derer man von einer Fatigue-Symptomatik ausgehen kann. Mit diesen Grenzwerten werden 84 % der Patienten richtig, aber nur 4 % der MS-NF-Gruppe und 13 % der gesunden Kontrollpersonen fälschlicherweise der MS-F-Gruppe zugeordnet. Anhand der WEIMuS-Skala ergibt sich eine Prävalenz der Fatigue von 60 %, die ziemlich gut den Zahlen entspricht, die sowohl anhand des standardisierten Fragebogens in dieser Studie als auch in anderen Untersuchungen gefunden wurden [1, 3]. Betrachtet man die Subskalen, war die Häufigkeit der körperlichen Fatigue mit 71 % sogar noch höher, während die kognitive Fatigue nur von 46 % der Patienten angegeben wurde. Bei allen Skalen waren falsch-positive Werte für gesunde Kontrollen und die MS-NF-Gruppe gleichermaßen vorhanden, was darauf schließen lässt, dass die divergierenden Häufigkeiten für die verschiedenen Dimensionen der Fatigue nicht durch die Skala selbst bedingt sind, sondern tatsächlich einen Unterschied im Auftreten der Fatigue-Symptomatik widerspiegeln. Damit können die hier vorgestellten Grenzwerte zuverlässig sowohl bei der individuellen Versorgung von MS-Patienten als auch im Rahmen klinischer Studien verwendet werden.

Zusammenfassend stellt die hier vorgestellte WEIMuS-Skala ein umfassendes, multidimensionales Instrument mit guten psychometrischen Eigenschaften dar, mit dessen Hilfe einerseits zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollen, andererseits aber auch zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue unterschieden werden kann. Die Skala weist hohe interne Konsistenz und Reliabilität,

eine gute Reproduzierbarkeit und konvergente und divergente Validität auf. Sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe sind zahlenmäßig die größten, die jemals in Studien zur MS-bedingten Fatigue untersucht wurden. Der Vergleich zwischen MS-Patienten und Kontrollen, und insbesondere der Vergleich innerhalb der MS-Gruppe erlaubt die Definition von Grenzwerten, mit denen MS-Patienten mit Fatigue-Symptomatik leicht identifiziert und Forschungsbemühungen zur Klärung von Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten unterstützt werden können. Tatsächlich wird die WEIMuS-Skala derzeit bei einer Reihe multizentrischer Studien deutschlandweit eingesetzt, und wir konnten bei einzelnen Patienten Therapieeffekte mit dieser Skala nachweisen [4]. Das Ziel künftiger Forschungsaktivitäten wird darin liegen, die subjektive Einschätzung der Patienten, wie sie mit der WEIMuS-Skala erfasst werden kann, mit objektiven Methoden nachzuweisen. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass dabei der Aufmerksamkeitsintensität besondere Beachtung geschenkt werden sollte [4, 14].

Danksagung

Die Autoren danken Anke Immesberger and Sina Rothfuß für die wertvolle Unterstützung bei der Datenerhebung und Datenerfassung.

Interessenvermerk:

Die vorliegende Arbeit wurde teilweise unterstützt von der Fa. Sanofi Aventis Deutschland GmbH. Der Sponsor hatte weder Einfluss auf Design und Durchführung der Studie noch auf Auswertung der Daten oder Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Autoren geben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dieser Untersuchung an.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Flachenecker
Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof
Kuranlagenallee 2
75323 Bad Wildbad
E-Mail: peter.flachenecker@quellenhof.de

Literatur

1. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C: Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-61
2. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ: The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14
3. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B et al.: Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8: 523-526
4. Flachenecker P, Meissner H: Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler* 2008; 14: 274-277
5. Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka KV, Rieckmann P: »Fatigue« bei multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des »Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose« (WEIMuS). *Nervenarzt* 2006; 77: 165-172
6. Hautzinger M: Die CES-D Skala. Ein Depressionsinstrument für Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica* 1988; 34: 167-173
7. Keselbrener L, Akselrod S, Ahiron A, Eldar M, Barak Y, Rotstein Z: Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin Auton Res* 2000; 10: 169-175
8. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J: Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005; 11: 76-80
9. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC: Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-7
10. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C et al.: Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956-1961
11. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-3
12. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
13. McDonald WI, Compston A, Edan G et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127
14. Meissner H, Volkert J, König H, Alpers G, Flachenecker P: Fatigue in multiple sclerosis: subjective complaints and intensity of attention. *Mult Scler* 2007; 13 (suppl 2): S228
15. Multiple Sclerosis Council for clinical practice guidelines (1998) Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Paralyzed Veterans of America, Washington, D.C.
16. Penner IK, Calabrese P: Kognitive Störungen und Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose. Über den Einsatz subjektiver und objektiver Screeningverfahren. *psychoneuro* 2007; 33: 508-515
17. Radloff LS: The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 3: 385-401
18. Reske D, Pukrop R, Scheinig K, Haupt WF, Petereit HF: [Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis with standardized methods in German speaking areas]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 497-502
19. Riazi A: Patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Int MS J* 2006; 13:92-99
20. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X: Fatigue in multiple sclerosis persists over time: A longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253: 1466-1470
21. Zimmermann C, Hohlfeld R: »Fatigue« bei multipler Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 566-574