

Psychologische Aspekte der Fatigue

I.-K. Penner

Abteilung für Kognitive Psychologie und Methodologie, Universität Basel

Zusammenfassung

Fatigue zählt im Rahmen der Multiplen Sklerose (MS) zu den häufigsten und belastendsten Symptomen. Sie kann sich bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung manifestieren und stellt oftmals einen der Hauptgründe für soziale und berufliche Probleme dar. Die Pathophysiologie der Fatigue ist bis dato nicht geklärt. In Betracht kommen v.a. periphere, zentrale, neuroendokrinologische sowie immunologische Veränderungen, die im Sinne eines multikausalen Gefüges der Fatigue zugrunde zu liegen scheinen. Ein Modell der Ursacheninteraktion konnte allerdings bislang nicht aufgestellt werden. Die einzige Möglichkeit einer Symptomerfassung stützt sich derzeit auf Selbstbeurteilungsverfahren. Mit ihrer Hilfe sollen die wesentlichen Aspekte der Fatigue und ihr Einfluss auf Alltag und Lebensqualität quantifiziert werden. Ein zuverlässiges Instrument zur Erfassung befindet sich momentan in der Validierungsphase und soll zukünftig helfen, Fatigue in der klinischen Routine zu charakterisieren.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Fatigue, Kognition, Persönlichkeitsmerkmale

Psychological aspects of fatigue

I.-K. Penner

Abstract

In multiple sclerosis (MS) fatigue belongs to one of the most common and most disabling symptoms. It can be present already at the very early stages of the disease and often represents one of the principal reasons for social and occupational problems. So far, the pathophysiology of fatigue is unknown. Peripheral, central, neuroendocrinological as well as immunological alterations were considered to underlie fatigue in terms of a multicausal system. However, a model explaining the causal interactions between these factors has not yet been proposed. At present, the assessment of the symptom is solely based on self-report measures. By means of fatigue questionnaires the essential aspects of fatigue and their influence on everyday life and quality of life are to be quantified. One recently developed instrument to assess fatigue reliably is currently under validation and might help in the future to diagnose and clearly characterise the symptom during clinical routine.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, cognition, personality traits

© Hippocampus Verlag 2006

Einleitung

Schätzungen zufolge sind 75–95% aller MS-Patienten von Fatigue betroffen. Von diesen geben 50–60% an, es sei das Symptom, das sie am meisten belastet und am stärksten mit beruflichen und sozialen Aspekten interferiert [19, 20]. Fatigue kann sich zu allen Zeitpunkten der Erkrankung manifestieren und ist oftmals bereits zu Beginn der Erkrankung als eines der Erstsymptome präsent [9, 57]. Eine Definition der Fatigue ist vor dem Hintergrund schwierig, dass sie 1. von normaler Tagesmüdigkeit abzugrenzen ist und 2. ausschließlich von den Patienten selbst erlebt wird und damit der direkten Beobachtung und objektiven Messung unzugänglich ist.

Die Betroffenen berichten über einen Mangel an physischer und/oder mentaler Energie, der mit ihren gewöhnlichen Aktivitäten interferiert. Die Intensität der Symptome kann über den Tag stark variieren und zeigt einen deutlichen Anstieg in den Nachmittagsstunden [32]. Die deut-

lich nachweisbaren Schwankungen über den Tag machen deutlich, wie groß der Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen sein muss. Fatigue tritt ohne erkennbare äußere Ursache plötzlich und unvorhersehbar auf. Sie ist einer der Hauptgründe für Halbzeitbeschäftigung oder gar Arbeitsunfähigkeit [12, 30, 43]. Trotz der großen Bedeutsamkeit der Fatigue und ungeachtet der hohen Prävalenzrate ist das Wissen um die Ursachen äußerst gering. Dies macht eine gezielte Behandlung schwierig und stellt sowohl für das betreuende Fachpersonal als auch für die Betroffenen selbst eine große Herausforderung dar. Auf Symptomebene herrscht derzeit zumindest Einigkeit darüber, dass Fatigue zwei wesentliche Komponenten beinhaltet. Die eine betrifft v.a. das motorische, die andere das kognitive System. Oftmals treten Beeinträchtigungen in beiden Systemen auf, woraus man schließen könnte, dass kognitive und motorische Fatigue dasselbe Ursachengefüge aufweisen. Dagegen spricht allerdings die Tatsache, dass es nicht wenige Patienten gibt, die

ausschließlich von einer fokussiert-kognitiven respektive fokussiert-motorischen Fatigue berichten. Eine zuverlässige Erfassung der beiden Komponenten ist daher von entscheidender Bedeutung, wenn es darum geht, dem Einzelnen ein persönliches Fatigueprofil zu erstellen und eine adäquate Behandlung anzubieten. Die derzeit verfügbaren Instrumente sind wenig ausreichend, um eine differenzierte Erfassung der Symptomatik vorzunehmen, und lassen eine valide Grundlage vermissen. Weiterhin ist Fatigue mit verschiedensten psychologischen Aspekten konfundiert, die bei einer reliablen Erfassung unbedingt beachtet werden müssen. Auf diese Aspekte soll im folgenden näher eingegangen werden.

Depression und Fatigue

Die Prävalenz, im Rahmen einer MS eine Major Depression zu entwickeln, wird auf 37–54% geschätzt [14, 15, 41, 42]. Bei einer Prävalenzrate von mehr als 75% für Fatigue ist die Wahrscheinlichkeit einer Koinzidenz sehr hoch. Entsprechend häufig sind jene MS-Patienten, die hohe Fatiguewerte aufweisen auch jene, die bei den Depressionsskalen auffällig sind. Da es keine nachgewiesene genetische Disposition für eine Depression bei MS gibt [28], ist die Annahme naheliegend, dass Fatigue und Depression auf gemeinsamen neurobiologischen Ursachen beruhen. In diesem Zusammenhang wird eine Dysregulation in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) diskutiert [13, 22, 26], die beiden Symptomen zugrundeliegen soll. Allerdings existieren hierzu auch gegenteilige Befunde [25, 55]. Ein nachvollziehbarer und vernünftiger Erklärungsansatz geht davon aus, dass Depression und Fatigue das Resultat einer gestörten serotonergen Neurotransmission darstellen, die durch eine Dysregulation in der HPA-Achse vermittelt wird [23, 48]. Weiter kann angenommen werden, dass gemeinsame psychologische Faktoren oder auch spezifische Läsionen dafür verantwortlich sind, dass die Koinzidenz zwischen Fatigue und Depression hoch ist [1]. Die Frage nach der Interaktion bedarf zukünftig weiterer Klärung. Hierbei ist davon auszugehen, dass vor allem der kognitive Aspekt der Fatigue in kausalem Zusammenhang mit Depression steht, nicht aber der motorische Anteil [31].

Kognitive Defizite und Fatigue

Kognitive Einbußen finden sich bei mehr als 50% aller MS-Betroffenen [47, 50]. Ähnlich heterogen wie die klinischen Verläufe stellen sich auch die kognitiven Veränderungen dar. Es können einzelne Teilbereiche wie Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- oder Exekutiv-Funktionen separat betroffen sein oder aber globale Defizite vorherrschen. Interessanterweise scheint das Ausmaß der Beeinträchtigungen nicht direkt mit anderen Krankheitsvariablen wie EDSS, Krankheitsdauer oder Krankheitsverlauf in Verbindung zu stehen, obschon es eine Tendenz zu geben scheint, dass Patienten mit einem progredienten Verlauf stärkere kognitive Beeinträchtigungen zeigen als Patienten mit einem schubförmigen Verlauf [17, 24]. Eine sich aufdrängende Frage ist, in welchem kausa-

len Zusammenhang kognitive Dysfunktion und Fatigue im allgemeinen, und des weiteren kognitive Dysfunktion und kognitive Fatigue im speziellen stehen. Es ist bislang nicht bekannt, ob Fatigue das auslösende Moment ist, welches kognitive Defizite verursacht oder ob kognitive Störungen eine Art Erschöpfung des ZNS bewirken und in der Folge Fatigue auslösen. Eine Studie von *Parmenter et al.* [44] zeigte keinen signifikanten Einfluss des Fatigue-Ausmaßes auf die kognitive Testleistung. Von Bedeutung ist allerdings, dass die Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich ihrer kognitiven Leistung deutlich mit dem erlebten Grad der Fatigue korrelierte. In Einklang mit den Resultaten von *Parmenter et al.* [44] befindet sich eine Studie von *Geisler et al.* [21] zur Wirksamkeit zweier Anti-Fatigue-Medikamente, Pemoline und Amantadine, auf kognitive Leistungen. Hierbei konnte, anders als auf die Fatigue-Symptomatik, keine Wirkung auf die kognitive Testleistung nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte eine Studie von *Krupp et al.* [33], dass Donepezil, ein Acetylcholinesteraseinhibitor, zwar eine positive Wirkung auf Gedächtnisleistungen hervorbrachte, dass aber Fatigue davon unbeeinflusst blieb. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse erscheint eine kausale Beziehung zwischen Fatigue und kognitiver Leistung fragwürdig. Zum gleichen Ergebnis kamen Studien, die darauf abzielten, Fatigue in einem experimentellen Durchgang durch das Bearbeiten einer neuropsychologischen Testbatterie zu induzieren [27, 29, 45]. Obschon sich die subjektive Einschätzung zur Fatigue verstärkte, blieb die kognitive Leistung gleich. Im Gegensatz dazu berichten Studien, die anstelle einer neuropsychologischen Testbatterie eine kontinuierliche kognitive Aufgabe zur Induktion der Fatigue einsetzten, über einen klaren Einbruch in der kognitiven Leistungsfähigkeit [35, 38, 54, 56]. Allerdings fanden sich hierzu keine Korrelationen mit den verwendeten Fatigue-Skalen. Dies kann zum einen bedeuten, dass die gängigen Fatigue-Skalen generell gesehen nicht über eine ausreichende Sensitivität verfügen, um den Zustand der Fatigue zuverlässig zu erfassen, zum anderen, dass gerade der kognitive Aspekt der Fatigue mit diesen Skalen nur ungenügend abgebildet wird, oder aber, dass kognitive Leistungsfähigkeit gänzlich unabhängig von globaler und kognitiver Fatigue ist. Grundsätzlich stellt sich das Dilemma, ein kognitives Testprofil, das eine momentane Leistung abbildet, mit einem zeitlich überdauernden Merkmal, wie es die Fatigue darstellt, zu vergleichen. Unterstützung für diese Problematik findet sich in den Ergebnissen von *Vögt et al.* [56]. In dieser Studie zeigten die Werte der Fatigue Severity Scale (FSS [36]) keinerlei Beziehung zur kognitiven Leistung der Patienten nach Applizieren einer kognitiv anspruchsvollen Aufgabe. Interessanterweise aber fand sich eine Relation zwischen der Selbsteinschätzung der Patienten anhand einer visuellen Analogskala zur *aktuell* erlebten Fatigue und ihrer getesteten kognitiven Leistungsfähigkeit. Es kann daher angenommen werden, dass Fatigue als überdauerndes Merkmal (= trait), wie es mittels existierender Fragebögen erfasst wird, nur deswegen keine respektive schwache Korrelationen zu kognitiven Testparametern zeigt, weil mit letzteren ein punktuell Leistungprofil (= state) erfasst wird.

Persönlichkeit, psychosoziale Aspekte und Fatigue

Veränderungen in Persönlichkeit und Affekt von MS-Betroffenen wurden bereits von *Charcot* beschrieben [7]. In jüngster Zeit haben sich drei affektive Störungen als die wesentlichen herauskristallisiert: Depression, pathologisches Lachen/Weinen und Euphorie [16, 18, 41]. Es wird angenommen, dass diese Störungen das Resultat einer Stressreaktion sind oder aber die Symptome einer zerebralen Pathologie darstellen. *Benedict et al.* [3] versuchten, die Persönlichkeitseigenschaften von MS-Patienten genauer mittels des NEO-Persönlichkeits-Inventars [10] zu charakterisieren. Dabei stellte sich heraus, dass MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung höhere Neurotizismuswerte aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen und sich weniger empathisch, verträglich und gewissenhaft zeigten. Leider wurden in dieser Studie keine Fatigue-Werte erhoben, so dass unklar ist, ob fatiguierte Patienten auch auf dem Faktor Neurotizismus hoch lagen. Dieser Frage wurde in einer Untersuchung von *Merkelbach et al.* [40] nachgegangen. Es zeigte sich, dass Fatigue sehr deutlich mit Neurotizismus assoziiert ist, womit eine Tendenz gemeint ist, vor allem negative und belastende Emotionen sowie physische Symptome zu erleben. Entsprechend präsentierten sich Patienten mit hohen Fatigue-Werten als wenig extrovertiert, hypersensibel und emotional instabil. Dieses Persönlichkeitsprofil macht die Ergebnisse von *Schwartz et al.* [52] verständlich, bei denen »das Meistern von Umweltgegebenheiten (environmental mastery)«, worunter die Fähigkeit verstanden wird, Umweltfaktoren zu manipulieren, kontrollieren oder aktiv zu verändern, neben dem Faktor Depression als einziger eine signifikante Korrelation zum Grad der Fatigue zeigte.

Soziodemographische Variablen und Fatigue

Bei den soziodemographischen Variablen wurden das Alter und das Geschlecht als mögliche Einflussgrößen der Fatigue diskutiert. Hierbei wurde vor allem das Alter als möglicher Risikofaktor in Betracht gezogen [8]. Andere Studien konnten allerdings keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter und Fatigue feststellen [19, 34, 52]. Auch das Geschlecht scheint vor dem Hintergrund einer krankheitsspezifischen Geschlechterverteilung von 3 : 1 [f : m] keinen nennenswerten Einfluss auf die Fatigue-Symptomatik auszuüben [8, 39]. Interessanterweise scheint es eine Relation zwischen Bildungsgrad und Fatigue zu geben. *Lerdal et al.* [39] fanden bei schubförmigen und sekundär-progredienten MS-Patienten einen signifikanten Zusammenhang: Patienten mit höherem Bildungsstand zeigten eindeutig weniger Fatigue-Symptomatik. Dies führen die Autoren darauf zurück, dass Personen mit höherem Bildungsstand eher in der Lage sind, adäquate Coping-Strategien anzuwenden, sie in einem flexibleren Umweltgefüge leben und sich dadurch den besonderen Gegebenheiten, die Fatigue mit sich bringt, besser anpassen können.

Diskussion und Konklusion

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Fatigue aufgrund der hohen Prävalenzrate und des nachgewiesenen negativen Einflusses auf die Lebensqualität MS-Betroffener eine ernstzunehmende Symptomatik darstellt. Sie scheint mit verschiedenen psychologischen Aspekten konfundiert zu sein, wobei Depression, Persönlichkeitsmerkmale und Bildungsstand zu den Faktoren zählen, die den größten Einfluss auf das erlebte Ausmaß der Fatigue zu haben scheinen. Eine zuverlässige, alle drei Komponenten umfassende Erhebung mittels Selbstbeurteilungsverfahren wäre daher dringend erforderlich. Die derzeit existenten und gebräuchlichsten Fragebögen (z. B. FSS [36], FAI [53], MFIS [43]) weisen methodologische Grenzen auf, die es nicht erlauben, hinreichend zwischen kognitiver und motorischer Fatigue zu differenzieren und aufgrund fehlender Validierungsstudien nicht sicherstellen können, inwieweit Aspekte wie Depression, Persönlichkeitsmerkmale und Bildungsstand mit diesen Skalen konfundiert sind. Ein kürzlich entwickelter Fatigue-Fragebogen, die Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC [46]), mit der motorische und kognitive Fatigue differenziert werden sollen, befindet sich derzeit in einer umfangreichen multizentrischen Validierungsphase. Die FSMC besteht aus 20 Items, von denen 10 Items kognitive und 10 Items motorische Fatigue abbilden. Innerhalb des Validierungsprozesses wird das Instrument gegen verschiedenste Außenkriterien getestet: neurologische Einschätzung, zwei bereits verwendete Fatigue-Skalen (FSS, MFIS), neuropsychologische Testbatterie (BRB-N [49], FST [51], MSNQ [4]), Depression (BDI [2]), physische Funktionalität (MSFC [11]), Persönlichkeit (NEO-FFI [10]), Motivation (HAKEMP-90 [37]) und Lebensqualität (SF-36 [5], FAMS [6]). Das Einbeziehen all dieser externen Kriterien soll gewährleisten, dass die FSMC genau angeben kann, welche Dimensionen sie abbildet und mit welchen anderen Faktoren Fatigue zusammenhängt. Nach Abschluss der Validierung wird dieses Instrument für die klinische Routine zur Verfügung stehen und sowohl dem betroffenen Patienten als auch dem behandelnden Arzt zuverlässig sowohl den Fokus der Fatigue (kognitiv/motorisch) als auch eine Quantifizierung der Ausprägung liefern können.

Literatur

1. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V: Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler*; 6: 181-185
2. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571
3. Benedict RH, Priore RL, Miller C, Munschauer F, Jacobs L: Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 70-76
4. Benedict RHB, Munschauer F, Linn R, et al: Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003; 9: 95-101
5. Bullinger M, Kirchberger I: Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe, Göttingen 1998. Original: Ware JE: A 36-item short form SF-36 health survey manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center, Boston 1994

6. Cella DF, Dineen K, Arnason B, et al: Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47: 129-139
7. Charcot JM: Lectures on the diseases of the nervous system. New Sydenham Society, London 1877
8. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, et al: Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-355
9. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B: Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 174-179
10. Costa PT, McCrae RR: Professional Manual for the Revised NEO Personality Inventory and NEO Five-Factor Inventory Odessa, FL. Psychological Assessment Resources, Odessa 1992
11. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al: Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-882
12. Edgley K, Sullivan MJ, Dehoux E: A survey of multiple sclerosis: II Determinants of employment status. *Can J Rehab* 1991; 4: 127-132
13. Fassbender K, Schmidt R, Mobner R, et al: Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in MS. *Arch Neurol* 1998; 55: 66-78
14. Feinstein A: The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. *CNS Spectr* 2005; 10: 362
15. Feinstein A: The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 157-163
16. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P: Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1116-1121
17. Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, et al: Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994; 34: 324-328
18. Finger S: A happy state of mind: a history of mild elation, denial of disability, optimism, and laughing in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 55: 241-250
19. 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
20. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK: Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehab* 1984; 65: 135-138
21. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB: The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 185-188
22. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, et al: Fatigue and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 277-280
23. Hanley NR, Van de Kar LD: Serotonin and the neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease. *Vitam Horm* 2003; 66: 189-255
24. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM: Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 103-110
25. Heesen C, Gold S, Raji A, Wiedemann K, Schulz T: Cognitive impairment correlates with hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in MS. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 507-517
26. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM: Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 34-39
27. Jennekens-Schinkel A, Sanders EACM, Lanser JBK, Van der Velde EA: Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part I. Influence of prolonged cognitive effort. *J Neurol Sci* 1988; 85: 173-186
28. Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z: Personal and family history of affective disorder in patients with multiple sclerosis. *J Affect Disord* 1987; 12: 63-65
29. Johnson SK, Lange G, DeLuca J: The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol* 1997; 3: 145-153
30. Jongbloed L: Disability income: the experiences of women with multiple sclerosis. *Can J Occup Ther Physiother* 1998; 65: 193-201
31. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR: Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6: 131-136
32. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC: Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437
33. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE: Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63: 1579-1585
34. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al: Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double blind, randomised parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956-1961
35. Krupp LB, Elkins LE: Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 934-939
36. 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: 1121-1123
37. Kuhl J: Der Fragebogen zur Handlungskontrolle nach Erfolg, Misserfolg und prospektiv (HAKEMP-90). Fachbereich Psychologie der Universität Osnabrück. Osnabrück 1990
38. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J: Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 77-82
39. Lerdal A, Celius EG, Moum T: Fatigue and its association with socio-demographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2003; 9: 509-514
40. Merkelbach S, König J, Sittinger H: Personality traits in multiple sclerosis (MS) patients with and without fatigue experience. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 195-201
41. Minden SL, Schiffer RB: Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47: 98-104
42. Minden SL, Schiffer RB: Depression and mood disorders in multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1991; 4: 62-77
43. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Paralyzed Veterans of America, Washington, DC 1998
44. Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG: The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler* 2003; 9: 111-118
45. Paul RH, Beatty WW, Schneider R: Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: Relations between self-report and objective performance. *Appl Neuropsychol* 1998; 5: 143-148
46. Penner IK, Vogt A, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L: The FSMC (Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions) – A new patient-reported outcome measure for cognitive and motor fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 66
47. Peyser JM, Edwards KR, Poser CM, Filskov SB: Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980; 37: 577-579
48. Pollak Y, Orion E, Goshen I, Ovadia H, Yirmiya R: Experimental autoimmune encephalomyelitis-associated behavioral syndrome as a model of 'depression due to multiple sclerosis'. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 533-543
49. Rao SM, Cognitive Function Study Group N: A manual battery for the brief, repeatable battery of neuropsychological tests in MS. National Multiple Sclerosis Society, New York 1990
50. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691
51. Scherer P, Rohr A, Wilke-Burger H, et al: The Faces Symbol Test: a newly developed sensitive neuropsychological screening instrument for cognitive decline related to multiple sclerosis – first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler* 2003; 9: 24
52. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q: Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 165-170
53. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB: The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993; 37: 753-762
54. Schwid SR, Tyler CM, Scheid EA, Weinstein A, Goodman AD, McDermott MP: Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. *Mult Scler* 2003; 9: 503-508
55. Then Bergh F, Kümpfel T, Trenkwalder C, Rupprecht R, Holsboer F: Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. *Neurology* 1999; 53: 772-777
56. Vogt A, Opwis K, Penner IK: Induced cognitive fatigue during the performance of an attention task in patients with multiple sclerosis. In: Opwis KP, Penner IK (eds): Proceedings of KogWis 05. The German Cognitive Science Conference. Schwabe, Basel 2005, 201-206
57. Whitaker J, Mitchell G: Clinical features of multiple sclerosis. In: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW (eds): Multiple Sclerosis Clinical and Pathogenetic Basis. Chapman & Hall Medical, London 1997, 3-19

Korrespondenzadresse:

Iris-Katharina Penner, PhD
 Universität Basel, Abteilung für Kognitive Psychologie und Methodologie
 Missionsstr. 60/62
 CH-4055 Basel
 e-mail: ik.penner@unibas.ch