

Fatigue bei Multipler Sklerose – gemeinsames Endstreckensyndrom einer Dysfunktion im Bereich des Nucleus tuberomamillaris?

Neurol Rehabil 2012; 18 (2): 117–125

© Hippocampus Verlag 2012

H. Hildebrandt

Zusammenfassung

Fatigue ist eine häufige Folge von Multipler Sklerose. Die Ursachen, die zu Fatigue führen, sind bis heute nicht geklärt. In diesem Beitrag wird die These entwickelt, dass Fatigue zumindest teilweise ein Effekt mangelnder histaminerger Modulation des Gehirns sein könnte. Diese kann aus zwei Gründen zustande kommen: entweder durch Läsionen im Bereich des Hypothalamus und für ihn wesentlicher Verbindungsbahnen oder durch eine erhöhte Entzündungsaktivität, die funktionell ebenfalls zu einer verminderten Histaminausschüttung entsprechender Neurone in den Nucleus tuberomamillaris führt. Zum Beleg dieser These werden die Daten zu Fatigue gesichtet (Fatigue und Depression, Fatigue und Kognition, Fatigue und Schlafstörung, Fatigue und Hitzeempfindlichkeit, neuropathologische Korrelate der Fatigue im MRT und im Liquor, Behandlungsoptionen der Fatigue) und in Richtung der entwickelten Hypothese eingeordnet. Zudem werden empirische Lücken dieser Hypothese identifiziert und einige Untersuchungslinien skizziert, die die These einer solchen »gemeinsamen Endstrecke« von Läsion und Inflammation bei der Entstehung von Fatigue stützen helfen könnten. Der folgende Beitrag formuliert eine Forschungshypothese, er ist insofern in der Auswahl der Literatur bis zu einem gewissen Maße einseitig. Trotz dieser Einseitigkeit erhebt er den Anspruch, jedenfalls nicht im Widerspruch zur aktuellen Datenlage zu Fatigue bei MS zu stehen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Fatigue, Depression, Hypothalamus, Histamin, Zytokine

*Klinikum Bremen-Ost, Department of
Neurology, Bremen;
University of Oldenburg, Institute of
Psychology, Oldenburg*

Einleitung

Multiple Sklerose (MS) gilt als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des frühen und mittleren Erwachsenenalters [48] – die Prävalenz liegt in Deutschland bei 70 pro 100.000 Einwohner [39] – und Fatigue ist eine häufige, fast ubiquitäre Folge von MS [36]. In einer aktuellen Umfrage des NARCOM-Zusammenschlusses unter gut 9.000 MS-Patienten geben 74 % erhöhte Fatigue als ein Symptom ihrer Erkrankung an [25]. Die genaue Pathophysiologie der Fatigue ist zur Zeit ungeklärt. Angenommen werden zum einen periphere, zum anderen zentrale Ursachen [48]. Die unterstellten Mechanismen sind u. a. Hirnatrophie und Neurodegeneration, eine Dysregulation des Immunsystems, Schlafstörungen oder eine psychologische Reaktion wie Depression und Hilflosigkeit.

Fatigue ist kein spezifisches Phänomen der Multiplen Sklerose, sondern ein relativ häufiges Symptom verschiedener Erkrankungen des ZNS (z. B. nach SHT, bei Morbus Parkinson usw.), nach Behandlung von onkologischen Patienten oder auch als eigenständige Erkrankung im »chronic fatigue syndrome«. Insofern lässt es sich am ehesten als eine gemeinsame Endstrecke verschiedener

pathologischer Mechanismen interpretieren. Dies spricht einerseits gegen einen spezifischen Zusammenhang zwischen MS und Fatigue, ist andererseits aber nicht notwendigerweise ein Argument dafür, dass die Suche nach einer physiologischen Ursache ein hoffnungsloses Unterfangen ist. Denkbar wäre ein neurophysiologischer Mechanismus, der durch verschiedene Ursachen in Gang gesetzt werden könnte und dabei als Folge ein überwältigendes Fatigue-Erleben hat. Im Folgenden soll die These vertreten werden, dass eine solche Annahme nicht unwahrscheinlich ist, sondern dass sich Fatigue als Folge einer strukturellen oder funktionellen hypothalamischen Dysfunktion erklären lässt, die noch spezifischer einen Mangel an zerebraler histaminerger Innervation involviert. Histamin wird im Gehirn ausschließlich über den Nucleus tuberomamillaris generiert, der im posterioren Hypothalamus lokalisiert ist, von dort in weite Teile des Gehirns projiziert, speziell aber enge Faserverbindungen innerhalb des Hypothalamus aufweist. Die Argumentation für diese These basiert auf folgenden Schritten: Erstens wird die Literatur daraufhin gesichtet, ob es Analogien zwischen Fatigue und Fatigue-assoziierten Faktoren (Depression, Schlaf, Hitzeempfindlichkeit) und den Folgen einer experimentellen Modulation des Histaminsystems gibt, und

Fatigue in multiple sclerosis – final common path of dysfunction of the nucleus tuberomamillaris?

H. Hildebrandt

Abstract

Fatigue is a frequent symptom of patients with multiple sclerosis. The physiological and psychological causes leading to fatigue are still unknown. In this article it will be argued that fatigue may be at least partially a consequence of an insufficient histaminergic modulation of the brain. Such an insufficient modulation may be due either to lesions in the hypothalamus and fibre tracts connecting the hypothalamus with the brain or to inflammation, which causes a reduced cell activity of histaminergic neurons in the area of the nucleus tuberomamillaris. To endorse this hypothesis empirical data related to fatigue will be analysed (relation of fatigue with depression, cognition, sleep disorder, heat sensitivity, MRI lesions, treatment of fatigue) to see whether they are compatible with the hypothesis. Moreover, some empirical problems of the relation between histamine and fatigue and necessary investigations to prove the concept of a final common path will be identified. The article is focussed exclusively on the idea that fatigue may be related to a functional or structural dysfunction in histaminergic innervation of the brain. In this respect it is clearly one-sided. On the other hand, it tries to show that such a view is not in contradiction with the existing knowledge on fatigue.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, depression, hypothalamus, histamine, cytokine

Neurol Rehabil 2012; 18 (2): 117–125

© Hippocampus Verlag 2012

ob es Hinweise auf eine häufige Beteiligung des Hypothalamus bei MS gibt. Zweitens wird analysiert, wie häufig Läsionen im Hypothalamus bei Multipler Sklerose sind, die damit eine strukturelle Verminderung der Histaminausschüttung verursachen würden. Drittens wird das Verhältnis zwischen Zytokinen und Histaminausschüttung gesichtet, um darzulegen, dass hierdurch eine funktionelle Verminderung zustande kommen könnte, die Fatigue verursacht.

Der folgende Beitrag formuliert eine Forschungshypothese, er ist insofern in der Auswahl der Literatur zu einem gewissen Maße einseitig. Trotzdem erhebt er den Anspruch, jedenfalls nicht im Widerspruch zur aktuellen Datenlage zu Fatigue bei MS zu stehen.

Fatigue, Depression und intern motiviertes Verhalten

Fatigue wird häufig als eng gekoppelt mit Depression gesehen bzw. als Bestandteil einer psychisch reaktiven Symptomatik auf die Erkrankung. Mehrere neuere Arbeiten stellen diese enge Korrelation zwischen Depression und Fatigue in Frage. In zwei faktorenanalytischen Analysen der Struktur des depressiven Erlebens und der Fatigue von MS-Patienten konnte zwar eine hohe Korrelation zwischen dem Mangel an positiven Gefühlen und dem Fatigue-Erleben demonstriert werden, nicht aber ein Zusammenhang zwischen dem Erleben negativer Gefühle und Fatigue gezeigt werden [50]. Zusätzlich korrelierte Fatigue mit vegetativen Begleitsymptomen der Depression wie Verlust von sexuellem Interesse, Schlafstörung und Appetitverlust. Auch in der qualitativen und quantitativen Studie von Penner et al. [47] korrelierte MS-bezogene Fatigue spezifisch mit motivationalen Faktoren,

nicht aber spezifisch mit Depression. In unserer faktorenanalytischen Studie von über 100 Patienten (bis dato unpublizierte Daten) wurde zudem deutlich, dass Fatigue nicht mit negativen Gefühlen und mit Hirnatrophie korreliert war, wohl aber mit neurokognitiven Aspekten der Depression und mit der Leistungsfähigkeit in einem anspruchsvollen Aufmerksamkeitstest (dem Paced Auditory Serial Addition Test) [28].

»Sickness behaviour« ist eine ubiquitäre Folge von körperlichen Entzündungsprozessen und in seiner psychopathologischen Struktur sehr ähnlich zu dem, was in den oben erwähnten faktorenanalytischen Studien gefunden wurde. Janicki-Deverts et al. [33] untersuchten die emotionale Reaktion von Versuchspersonen, die künstlich einem Entzündungsgeschehen (per Exposition mit Rhinoviren oder Influenza-Viren) ausgesetzt wurden. Untersucht wurde die nasale Konzentration von IL-1, IL-6 und des Tumornekrosefaktors α (TNF α) und die Veränderung der Gefühlslage. Dabei zeigte sich, dass infizierte Probanden psychisch unter einem Wegfall positiver Emotionen litten (Interesse, Antrieb, Entscheidungsfreudigkeit), nicht aber unter den Kernsymptomen einer Depression mit Gefühlslere, Selbstvorwürfen und Versagensängsten (negative Emotionen). Die Veränderung der positiven Gefühle korrelierte unterschiedlich zeitversetzt mit der Konzentration der Infektionsparameter. Diese Studie zeigt damit eine differentielle Korrelation zwischen verschiedenen Aspekten von Depression und »sickness behaviour« mit Entzündungsparametern.

Interferon-Beta-1b (INF β -1b) ist ein effektives Medikament, das für die immunmodulatorische Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen ist. Die einmalige Gabe von INF β -1b führt bei gesunden Personen zu einer sofortigen Granulozytose und einem Anstieg der Interleukine (IL-6, IL-10) sowie des TNF α -Wertes [22]. Gleichzeitig kommt es zu einer starken Stimulation der »hypothalamic-pituitary-adrenal«-(HPA)-Achse, also im Prinzip einer entzündungsähnlichen Reaktion. Die gesunden Personen, die INF β -1b appliziert bekamen, empfanden vier Stunden danach einen signifikant erhöhten Fatiguewert im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe, während sich das Erleben depressiver und negativer Gefühle nicht veränderte [16]. Auch war ihre kognitive Leistungsfähigkeit in den durchgeführten neuropsychologischen Tests nicht verändert. Allerdings enthielt die durchgeführte Testbatterie keine Vigilanz- oder Alertnesstests (siehe zu diesem Themenkomplex den nächsten Abschnitt).

INF α ist ein zugelassenes Medikament zur Behandlung von Hepatitis C, aber auch zur Krebsbehandlung, und hat dieselbe Wirkung auf das Immunsystem wie INF β -1b. Bekannte Nebenwirkungen der Behandlung sind »sickness behaviour« und Depression [8], wobei »sickness behaviour« mit Fatigue bei nahezu 80% der Patienten auftritt, eine depressive Stimmungslage dagegen bei 60%, definitiv negative Gefühle nur bei unter 30% der Behandelten. Nur die depressiven Symptome im engeren Sinne reagieren auf eine Behandlung mit Paroxetin, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-

hemmer, das »sickness behaviour« bzw. das neurovegetative Syndrom, wie Capuron und Miller [8] die Symptomatik nennen, dagegen nicht. Nach Capuron und Miller [8] zeigen diese Tatsachen, dass die depressiven Folgen der INF α -Behandlung auf einen Serotoninmangel, die neurovegetativen Anteile auf einen Dopaminmangel zurückgehen, in jedem Fall aber zwei unabhängige psychische Konsequenzen sind.

Sowohl die Behandlung mit IFN α bzw. IFN β -1b als auch die künstliche Infektion mit Rhinoviren zeigen eine parallele Veränderung der Gefühlslage infolge erhöhter Interleukin-Produktion, und dass Fatigue und Depression unterschiedliche Reaktionen sind, von denen nur die erstere im engen Zusammenhang mit der Interleukin-Konzentration steht, während die zweite später beginnt und von einer Reihe von Bedingungen abhängt, die neben dem Entzündungsgeschehen gegeben sein müssen (individuelle Prädispositionen, siehe die beiden Reviews zu diesem Gebiet von Dantzer und Kelley [11, 12, 35]). Der Wegfall von positiven Gefühlen (Interesse, Entscheidungsfreudigkeit usw.) bedeutet eine Reduktion von intern motiviertem Verhalten, das auf die Erkundung und Untersuchung der Umgebung gerichtet ist, hin zu einer Motivationslage, welche als »sickness behaviour« beobachtet werden kann, die auf eine optimale Reaktion auf das Entzündungsgeschehen gesehen werden muss [10]. In einer entsprechenden Untersuchung von Gaykema et al. [18] wurden Ratten mit Lipopolysacchariden infiziert und das resultierende Verhalten analysiert. Nach Infektion zeigten die Tiere eine deutliche Reduktion intern motivierten Verhaltens (wie Exploration, Spielen, soziale Interaktion und Genuss von süßer Milch). Kognitiv zeigte sich eine Reduktion der Aufmerksamkeits-, nicht aber der Arbeitsgedächtnisleistung. In dieser Untersuchung, auf die weiter unten noch einmal zurückgekommen wird, war intern motiviertes Verhalten zudem mit erhöhter Aktivität in Neuronen des Nucleus tuberomamillaris im Hypothalamus assoziiert, »sickness behaviour« dagegen nicht.

Die Bedeutung von Histaminausschüttung in den Nucleus tuberomamillaris für intern motiviertes Verhalten konnte auch von Valdes et al. [57] gezeigt werden. In ihrem Experiment untersuchten sie mit C-Fos-Immunreaktivität die Auswirkung von Nahrungsmittelpräsentation auf hungrige Ratten, wenn diese Nahrungsmittel kurzfristig nicht erreichbar waren. Dabei zeigte sich auf Verhaltensstufe eine deutliche Zunahme intern motivierten Verhaltens und in der biochemischen Untersuchung, dass die histaminergen Neurone zeitlich vor den catecholaminergen Neuronen aktiviert werden (schon in den ersten 30 Minuten nach der Nahrungsmittelpräsentation), letztere aber erst nach einer bestimmten Zeit des Verhaltens ebenfalls eine erhöhte Aktivierung zeigen (nach ein bis zwei Stunden). Umgekehrt kam es in diesem Experiment zu einer frühen Ausschüttung in den catecholaminergen Neuronen des Hirnstamms infolge einer »passiven« Stimulation mit aufmerksamkeitserre-

genden Reizen (akustische Reize), d.h. in einer Situation, die kein intern motiviertes Verhalten provoziert. Bei passiver Stimulation war die Aktivität der histaminergen Neurone dagegen nicht erhöht.

Parmentier et al. [46] zeigten mit Histidin-Knockout-Mäusen – d.h. Mäusen, die nicht im relevanten Maße den Neurotransmitter Histamin generieren können –, dass diese ohne externe Anregung ein deutlich verändertes Verhaltensmuster zeigen und ohne externe Anregung dazu neigen, in den Schlaf zu fallen, d.h. kein intern motiviertes Verhalten zeigen. Burgess [7] fasst in diesem Kontext den Unterschied zwischen Orexin und Histamin hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das Verhalten zusammen. Tierexperimentell konnte danach gezeigt werden, dass Orexin zu vermehrter körperlicher Bewegung in Wachphasen führt, Histamin dagegen zu einer vermehrten kognitiven Zielsetzung wie z. B. Explorationsverhalten.

Bremner et al. [4] konnten zeigen, dass die einmalige Gabe von Diphenhydramin (einem Antihistaminergikum) bei effektiv behandelten depressiven Patienten keine Auswirkung auf die erlebte Symptomatik hatte, obwohl es sedierend wirkte, während in der gleichen Gruppe α -Methylparatyrosin zu einem deutlichen Wiederanstieg der depressiven Symptome führte. Dies spricht wie die oben aufgelistete Literatur für eine relative Trennung zwischen histaminerg vermittelter Sedierung (Fatigue) und noradrenerg bzw. serotonerg vermittelter Depression.

In diesem Abschnitt wurde argumentiert, dass Fatigue sich im Kontext von sickness behaviour interpretieren lässt. Zudem wurde auf tierexperimentelle Literatur hingewiesen, die bestimmte Aspekte von sickness behaviour in den Kontext mangelnder histaminerg Innervation einordnen lässt. Inwiefern antihistaminerg herbeigeführte Sedierung phänomenologisch tatsächlich erlebter MS-Fatigue ähnelt, wurde allerdings bis heute offensichtlich noch nicht wirklich untersucht. Immerhin wird in der Diskussion der Nebenwirkung antihistaminerg Medikation bei Gesunden Fatigue als Symptom ausdrücklich genannt.

Differentielle kognitive Aspekte von Fatigue

Die Auswirkung von erlebter Fatigue auf die kognitive Leistungsfähigkeit von MS-Patienten ist umstritten. In einer aktuellen Studie von Bol et al. [3] wurden 80 MS-Patienten mit einer Reihe von neuropsychologischen Tests untersucht. Die Dauer der Untersuchung betrug immerhin zwei Stunden, sodass eine umfangreiche Testbatterie abgearbeitet werden konnte. Sich anschließende statistische Analysen erbrachten keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Fatigue und kognitiver Leistungsfähigkeit, wenn andere Faktoren wie Alter, klinischer Status und Depression kontrolliert wurden. DeLuca [15] fasst in seinem Review ähnliche Studien zusammen, die Fatigue mit wechselnden geistigen Belastungen untersucht haben, und findet, dass diese keine

konsistenten Resultate zeigen (ähnlich auch die Ergebnisse von [43]). Der gleiche Review unterscheidet dazu aber auch Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen Fatigue als Minderung der Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Daueraufmerksamkeit in einer monotonen Aufgabensituation (Vigilanzminderung) analysiert haben, und findet für solche Untersuchungen einen konsistenten Zusammenhang zwischen gemessener Leistungsfähigkeit und erlebter Fatigue. Ein Beispiel für eine solche Aufgabe ist der Paced Auditory Serial Addition Test, der auf der kontinuierlichen Addition der letzten beiden Zahlen in einer Folge von 60 akustischen Zahlpräsentationen beruht. Für diesen Test ist immer wieder ein Zusammenhang mit der Fatigue gefunden worden (z. B. [28]), wobei dieser vermutlich auf einem relativen Einbruch der Leistung in der zweiten Untersuchungshälfte basiert [53]. Auch für PC-gestützte Aufmerksamkeitsuntersuchungen wie den Vigilanztest ([24], vgl. auch [6]) und für den Alertnesstest ist verschiedentlich und konsistent ein solcher Zusammenhang gefunden worden [56, 59]. Sowohl Vigilanztestung als auch der Alertnesstest basieren u. a. auf einem intrinsischen Aufrechterhalten einer Aufmerksamkeitsausrichtung, während der eigentliche kognitive Anteil der Aufgabenlösung minimal ist, weil hier nur auf das Erscheinen einfacher visueller Reize reagiert werden muss. Als Fazit aus den neuropsychologischen Untersuchungen ist damit festzuhalten, dass Fatigue nicht zu einer nennenswerten Einbuße intellektueller Leistungsfähigkeit führt, was Einsichtsfähigkeit, Sprachverstehen oder Gedächtnis angeht, wohl aber zu einer Minderung der intrinsischen Leistungsbereitschaft, die speziell in monotonen Aufgabensituationen deutlich wird. Dieses Ergebnis steht in enger Analogie zu den psychopathologischen Forschungsergebnissen, die ein vermindertes Erleben positiver Gefühle und intrinsisch dominierten Verhaltens dokumentieren. Gleichzeitig stimmt es mit den Effekten einer experimentellen Gabe von $\text{INF}\beta\text{-1b}$ in der Studie von Goebel et al. [22] überein, die ebenfalls keine Effekte auf die Kognition fand, wohl aber erhöhtes Fatigue-Erleben, und die eben auch keine Tests zur Erfassung der Daueraufmerksamkeit unter monotonen Verhältnissen enthielt.

Auch in einer tierexperimentellen Studie konnten Holden et al. [29] zeigen, dass das Entzündungsgeschehen einen Effekt auf die Vigilanz- und auf die Aufmerksamkeitsleistung hat, nicht aber auf eine einfache Arbeitsgedächtnisaufgabe. In ihrer Untersuchung infizierten sie Tauben mit Lipopolysacchariden und konfrontierten sie mit entsprechenden kognitiven Aufgaben. Als Kontrollbedingung wurde gesunden Tauben Scopolamin gegeben, das ebenfalls einen sedierenden Effekt hat. Die infizierten Tauben zeigten eine deutliche Einbuße im Bereich der Aufmerksamkeitsleistung, aber keine verminderte Arbeitsgedächtnisleistung. Umgekehrt bewirkte Scopolamin eine Minderung gerade im Bereich der Arbeitsgedächtnisleistung. Entzündungsgeschehen kovariert nach dieser Untersuchung direkt mit der Vigilanz und Aufmerksamkeitsleistung, zeigt aber wenig andere kognitive Effekte.

Einen ganz ähnlichen Effekt von Antihistaminergika im Vergleich zu Scopolamin und Lorazepam fanden Curran et al. [9] in einer Studie mit Menschen. Alle drei Substanzklassen hatten einen subjektiv vergleichbaren sedierenden Effekt (jedenfalls bei entsprechender Dosierung), was sowohl mit subjektivem Rating als auch mit Veränderungen in den frühen Komponenten der ereigniskorrelierten Potentiale im Rahmen eines Oddball-Paradigmas gezeigt werden konnte. Scopolamin und Lorazepam bewirkten aber zudem eine erhebliche Reduktion der episodischen Gedächtnisleistung – dies war für Diphenhydramin nicht der Fall. Die Studie von Curran et al. [9] zeigt also, dass die Sedierung mit einem Antihistaminergikum keine Auswirkung auf die Gedächtnisleistung hat, wohl aber auf die Aufmerksamkeitsleistung, während Scopolamin und Lorazepam sowohl auf Gedächtnis als auch Aufmerksamkeit wirken.

Fatigue, Schlafstörung und Arousal

Eine ganze Reihe von Studien hat gezeigt, dass MS-Patienten mit Fatigue häufig unter Schlafstörungen leiden [1, 2, 41, 58]. Allerdings gilt umgekehrt nicht, dass alle Patienten mit Schlafstörungen auch unter Fatigue leiden. Außerdem gibt es Patienten, die selbst nach polygraphischer Ableitung im Schlaflabor unter Fatigue leiden, ohne eine relevante Schlafstörung zu zeigen. Der Zusammenhang zwischen Fatigue und Schlafstörung ist damit nicht eindeutig im Sinne einer wechselseitigen Kausalität zu beantworten (Fatigue führt zu Schlafproblemen oder umgekehrt Schlafprobleme führen zu Fatigue), sondern eher im Sinne einer wechselseitigen Assoziation.

Schlafbeginn und -ende (d. h. der Schlaf-Wach-Rhythmus) werden im Wesentlichen durch eine wechselseitige Hemmung vorderer und hinterer Hypothalamuskern gesteuert. Im Bereich des vorderen Hypothalamus sind es der Nucleus preopticus ventrolateralis und der Nucleus preopticus medialis, die den Schlaf einleiten und aufrechterhalten. Dafür hemmen sie die histaminergen und orexinergen Nuclei des hinteren Hypothalamus, d. h. den Nucleus tuberomammillaris und die Nuclei perifornicales, die wiederum stark vom aufsteigenden aktivierenden retikulären System aktiviert werden. Im Wachheitszustand dominiert die Hemmung der vorderen Hypothalamuskern durch die im hinteren Hypothalamus angesiedelten Kerne. Parmentier et al. [46] konnten im Tierversuch die Bedeutung von Histamin für die Regelung des Schlaf-Wach-Rhythmus nachweisen. Sie verglichen Wild-Type-Mäuse mit Knockout-Mäusen, denen das Histidin-Decarboxylase (HDC)-Gen fehlt, und maßen EEG-Veränderung, Einschlaf tendenz und Verhaltensauffälligkeiten. Sie fanden, dass die Knockout-Mäuse einen veränderten Theta-Rhythmus aufwiesen und bei Dunkelheit, d. h. ihrer eigentlichen Aktivitätsphase, in den Schlaf fielen, selbst wenn gleichzeitig neue und anregende Stimuli in der Umgebung vorhanden waren. Ein ähnliches Verhalten konnten sie bei den Wild-Type-Mäusen erzeugen, wenn sie einen entsprechenden HDC-Antagonisten einsetzten.

Narkolepsie als extreme Form der Tagesmüdigkeit geht jedenfalls zum Teil auf eine Degeneration der Nuclei perifornicales zurück. Für sieben Fälle mit MS-induzierter Hypersomnolenz und Narkolepsie konnten Kanbayashi et al. [34] zeigen, dass sie allesamt bilaterale Läsionen im Hypothalamus aufwiesen und unter einem Orexinmangel litten. Orexin und Histamin haben teilweise komplementäre Effekte bei der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus, und ihre Zentren sind innerhalb des Hypothalamus eng vernetzt.

Fatigue und Hitzeempfindlichkeit

Das Fatigue-Erleben von MS-Patienten steht bei vielen Patienten in engem Zusammenhang mit der Außentemperatur – erhöhte Außentemperatur wird als Fatigue-Verstärkung empfunden. In einer Befragung von 256 nicht stationären Patienten konnten Flensner et al. [17] zeigen, dass über die Hälfte über erhöhte Wärmeempfindlichkeit klagte. Dabei bestand nicht nur eine Assoziation zu Fatigue, sondern auch zu erhöhtem Schmerzempfinden, Konzentrationsproblemen und imperativem Harndrang. Die erhöhte Wärmeempfindlichkeit von MS-Patienten begründet eine der wesentlichen physiologischen Fatigue-Theorien, die sich auf das Uthoff-Phänomen (1890) gründet, welches besagt, dass demyelinisierte Nervenfasern in ihrem Wirkungsspektrum besonders sensitiv auf Wärmeschwankungen reagieren. Die erhöhte Wärmeempfindlichkeit ist auch ein Grund dafür, dass MS-Patienten anstrengende körperliche Aktivität reduzieren [38], und umgekehrt konnte gezeigt werden, dass Kühlung vor anstrengender Aktivität die Leistungsfähigkeit erhöht bzw. auch generell im Alltag das Fatigue-Erleben reduziert [52].

Hitzewahrnehmung und Kontrolle der Körperwärme durch entsprechende physiologische Reaktion sind wesentliche Aufgaben der hypothalamischen Steuerung der Homöostase. Wärmeempfindliche Neurone sind im vorderen Hypothalamus lokalisiert, die physiologische Wärmereaktion steuernden Neurone im hinteren Hypothalamus. Die neueren Untersuchungen zeigen, dass Histamin in der Wahrnehmung und Steuerung der Wärmereaktion eine wesentliche Rolle spielt. So ist Histamin an der zirkadianen Anpassung der Körpertemperatur beteiligt, die während des Schlafes herab-, in Wachheitsphasen heraufgesetzt wird. Ein Anstieg der Histaminausschüttung bzw. eine künstlich erhöhte Histaminkonzentration im Bereich des Nucleus preopticus führt im Tierversuch zu einem Abfall der Körpertemperatur [37]. Die aktuelle Sichtweise der Bedeutung von Histamin für die Regulation der Körpertemperatur ist, dass Histaminausschüttung (z. B. nach dem Aufwachen aus dem Schlaf) den Sollwert der Körpertemperatur verändert und damit eine höhere Körpertemperatur zugelassen wird. Dies gilt insbesondere für den H₁-Rezeptor im vorderen Hypothalamus, während der H₂-Rezeptor im hinteren Hypothalamus einen vermehrten Hitzeabbau steuert [5]. Bei einem Fehlen histaminerger Regulation

des Sollwertes würde es damit zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Hitze kommen (analog zur Schlafsituation, wo der intrinsische Körperwert gesenkt ist) bzw. zu einer verminderten Fähigkeit, Körpertemperatur aktiv abzubauen. Bis dato gibt es nur wenige vergleichende Untersuchungen zur autonomen Wärmereaktion von MS-Patienten und gesunden Kontrollen, die meisten aber zeigen eine verminderte Schweißreaktion bzw. einen reduzierten Wärmeabbau bei MS [13, 14]. In jedem Fall folgt aus diesen Zusammenhängen, dass das Uthoff-Phänomen nicht die einzige physiologische Erklärung ist, mit dem sich Fatigue-Erleben erklären lässt.

Behandlung der Fatigue und Hypothalamus

Als effektive pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten der Fatigue werden Amantadin, Modafinil, 4-Aminopyridin, Fluoxetin und Pemolin diskutiert, für alle diese Optionen gibt es mehr oder weniger klare Studienergebnisse. Für Amantadin und auch für das nahe verwandte Memantine wurde nachgewiesen, dass es seine Wirkung u. a. im Hypothalamus entfaltet. Für Memantine konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass insbesondere auch die Verfügbarkeit von Histamin im Gehirn erhöht wird [44]. Modafinil entwickelt seine vigilanzsteigernde Wirkung durch Aktivierung des histaminergen Systems, vermutlich vermittelt über die Stimulation von Orexin-ausschüttenden Neuronen im Hypothalamus [31]. Fluoxetin bewirkt im Tierversuch eine Aktivierung Orexin-ausschüttender Neurone im Hypothalamus und parallel dazu eine Verminderung von Verhaltensänderungen, die »depressiven« Symptomen entsprechen [45]. 4-Aminopyridin bewirkt eine vermehrte effektive Aktivität histaminerger Innervation im Hypothalamus [32]. Für Pemolin wurde eine Wiederaufnahmehemmung für Dopamin und Noradrenalin im Hypothalamus nachgewiesen [42]. Zweifelsohne wirken alle diese zentralnervösen Mechanismen auch in anderen Hirnregionen als dem Hypothalamus. Dass sie aber auch dort effektiv sind und gleichzeitig eine Fatigue-mindernde Wirkung haben, unterstützt die Möglichkeit einer hypothalamisch vermittelten Verursachung der Fatigue.

Als Behandlungsmittel der Wahl bei Allergien, speziell bei allergischer Rhinitis, führen Antihistaminergika, wenn sie zentralnervös wirksam werden, zu erhöhter Fatigue. Dasselbe gilt für Antihistaminergika zur Behandlung der Reisekrankheit. Die sedierende Wirkung der atypischen Neuroleptika lässt sich direkt entlang ihrer Blockade der H₁-Rezeptoren anordnen [40].

Gillson et al. [20, 21] berichten über die Wirksamkeit von Histaminergika (Histaminpflastern) bei Patienten mit Multipler Sklerose. In dieser offenen, nicht kontrollierten Studie kam es zu einer Reduktion von Fatigue, Problemen der Harnkontrolle und einer Verbesserung im Bereich der Konzentration bei immerhin über zwei Drittel der Patienten. In einer doppelt verblindeten Studie mit Prokarin, einem kombinierten Histamin- und Koffein-Präparat, konnten Gillson et al. [19] zeigen, dass es durch

die Substanz zu einer Reduktion der Fatigue kam. Diese Reduktion kam vermutlich nicht durch die Koffeinwirkung zustande, zumindest korreliert die Verfügbarkeit von Koffein im Serum nicht mit der positiven Wirkung auf die Fatigue. Die motorische und kognitive Leistungsfähigkeit als solche wurde durch Prokarin nicht gesteigert. Allerdings wurden auch keine entsprechenden neuropsychologischen Tests, wie sie oben definiert wurden, in dieser Studie durchgeführt.

Nachweis von Post-mortem- und MRT-Läsionen im Hypothalamus

Als Ursache einer reduzierten histaminergen Innervation des Gehirns kommt strukturell eine Schädigung des Hypothalamus in Frage. Hypothalamusläsionen bei MS sind im cCT nicht sichtbar und auch beim Routine-MRT nicht leicht von der hyperintensiven Darstellung des Hypothalamus in der FLAIR- oder T₂-Wichtung abzugrenzen, speziell wenn die Aufnahmen von einem Scanner mit niedriger Feldstärke stammen. Neuropathologisch zeigten erstmalig Huitinga et al. [30], dass in einer Post-mortem-Analyse von 16 MS-Patienten 15 Hypothalamusläsionen hatten, von denen die Hälfte aktivierte Makrophagen aufwies. Zudem korrelierte die Zahl der Läsionen mit der Schwere der Erkrankung gemessen in Jahren von der Diagnosestellung bis zum Tod. In einer vorausgegangenen Untersuchung wies dieselbe Forschergruppe bei 95% der post mortem untersuchten Patienten Läsionen in den Faserbündeln nach, die in Richtung Hypothalamus ziehen bzw. dort ihren Ursprung nehmen.

Qiu et al. [49] untersuchten gezielt die Anzahl von sichtbaren T₂- bzw. FLAIR-MRT-Läsionen in einer Gruppe von 105 MS-Patienten mit schubförmigem bzw. sekundär chronisch progredientem Verlauf für die Region des Hypothalamus, aber auch bezogen auf das Gesamtgehirn. Alle Untersuchungen wurden auf einem 1,5-Tesla-Scanner durchgeführt. 3% der Patienten hatten eine abgrenzbare Läsion im Hypothalamus, wobei diese für die Patienten mit aktivem Schub etwas höher ausfiel als für Patienten ohne Schub – der Unterschied wurde aber nur in absoluten Zahlen deutlich. Krankheitsdauer, EDSS-Wert und Krankheitsverlaufsform waren nicht mit der Häufigkeit von Hypothalamusläsionen assoziiert. Diese waren aber häufiger bei den Patienten zu finden, die insgesamt unter einer höheren Läsionslast litten. Leider wurde in dieser Studie das Ausmaß der erlebten Fatigue nicht erfasst.

Zellini et al. [60] untersuchten ebenfalls MS-Patienten mit dem MRT und konzentrierten sich auf die T₁-Wichtung, für die sie unterschiedliche Relaxationszeiten definierten, um dadurch Läsionen im Hypothalamus besser sichtbar werden zu lassen. Im Vergleich zu Patienten ohne Fatigue wiesen solche mit Fatigue für höhere Relaxationszeiten eine vermehrte Anzahl von Läsionen im Hypothalamus auf. Diese Häufung war zudem mit den Werten in der Fatigue Severity Scale korreliert.

In einer Untersuchung auf Basis der voxelbasierten Morphometrie konnten Henry et al. [27] zeigen, dass sich Patienten mit »clinical isolated syndrome«, d.h. solche mit hoher Wahrscheinlichkeit, in der Folge eine MS zu entwickeln, in der Dicke der grauen Substanz im Thalamus und im Hypothalamus von gesunden Kontrollen unterscheiden. Insofern könnten diese beiden Strukturen, womöglich durch die nahe Lage zum dritten Ventrikel, eine überproportional häufige Infiltration mit aktivierten T-Zellen zeigen.

In eigenen, bis dato nicht publizierten Forschungsergebnissen konnten wir mit Hilfe des Diffusion Tensor Imaging zeigen, dass die Höhe des Fatigue-Erlebens bei MS-Patienten mit der Integrität der Faserverbindungen zwischen dem posterioren Hypothalamus und dem Mittelhirn korreliert. Der subjektiv empfundene Zuwachs an Fatigue während einer Phase kognitiver Belastung korrelierte dagegen mit der Integrität posteriorer hypothalamischer pontiner Faserverbindungen.

Fatigue, Zytokine und Histaminausschüttung im Hypothalamus

Neben einer strukturellen Schädigung im Bereich des Hypothalamus könnte es auch eine funktionelle Ursache geben, die zu einer verminderten Histaminausschüttung führt. Es gibt eine Reihe von kleineren Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung des Immunsystems bei MS-Patienten und dem Fatigue-Erleben gefunden haben. Fatigue-Erleben korreliert mit erhöhten IL-1-Werten und dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF α). Gold et al. [23] konnten zeigen, dass bei MS-Patienten mit Fatigue die CD8⁺ produzierenden Zytokine deutlich erhöht sind, diese aber weniger deutlich mit Depression korrelieren. Dagegen war bei depressiven MS-Patienten die Kortisolkonzentration im Speichel am Abend erhöht, was wiederum nicht so deutlich mit Fatigue zusammenhing. Ein ähnliches Ergebnis fanden bereits Heesen et al. [26]. In ihrer Studie korrelierten erhöhte inflammatorische Parameter wie TNF α und IFN γ mit dem Fatigue-Erleben, selbst wenn die Krankheitsdauer, der klinische Status und die Depression statistisch kontrolliert wurden. Die Aktivität der »hypothalamic-pituitary-adrenal«-Achse korrelierte dagegen nicht mit Fatigue.

In der bereits weiter oben dargestellten tierexperimentellen Studie von Gaykema et al. [18] fand sich nach Infektion von Ratten mit Lipopolysacchariden eine verminderte Aufmerksamkeitsleistung, aber auch eine Reduktion des sozialen Interaktionsverhaltens, der Umgebungsexploration und des Spielens. In der Studie wurde auch die Auswirkung der Infektion auf die Aktivität histaminergener Neurone durch c-Fos-Labeling und Doppel-Labeling untersucht, wobei Tiere mit und ohne Infektion und Tiere im Standardkäfig und in anregender Umgebung untersucht wurden. Hypothalamische Neurone wurden spezifisch aktiv, wenn Tiere anregenden Umgebungen ausgesetzt wurden, nicht aber

im Standardkäfig. Die Infizierung führte zu einer Reduktion der Aktivität histaminerger Neurone im Nucleus tuberomamillaris des Hypothalamus. Weiter konnten Gaykema et al. [18] zeigen, dass die Reduktion der Histaminausschüttung mit der Aktivität im Hirnstamm (dorsale medulläre Vagusregion) interagiert. Bei künstlicher Läsion in dieser Region bleibt die Wirkung der Infektion auf die Aktivität der Neurone im Nucleus tuberomamillaris aus, vermutlich, weil dann die entsprechende Information über den Entzündungszustand den Hypothalamus nicht erreicht. Als Folgerung konstatieren Gaykema et al. [18], dass Entzündungsgeschehen zu einer verringerten Ausschüttung von Histamin, dadurch zu »sickness behaviour« und infolgedessen zu einer Verminderung intern motivierten Verhaltens führt. Daraus würde folgen, dass neben einer strukturellen Läsion im Bereich des posterioren Hypothalamus auch die chronische Entzündung als solche vermittelt über die Wirkung von inflammatorischen Parametern wie $TNF\alpha$ und $IFN\gamma$ zu Fatigue bei MS führen könnte, indem die Histaminausschüttung blockiert wird.

Nachweis von Histamin im Liquor bei MS

Die Konzentration von Histamin im Serum ist wenig aussagekräftig für die Histaminausschüttung im ZNS. Über die vergleichbare Konzentration im Liquor gibt es nur wenige Arbeiten. Soya et al. [54] konnten im Tierversuch zeigen, dass die Konzentration im Liquor mit der Ausschüttung im ZNS korreliert, und dabei auch den Vigilanzstatus der Tiere widerspiegelt. Bei Menschen, die unter Narkolepsie und Hypersomnolenz leiden, ist der Histaminspiegel im Liquor systematisch gesenkt, bei Patienten mit Schlaf-Apnoe dagegen nicht [34]. Für Multiple Sklerose gibt es zwei globale Studien zur Histaminkonzentration im Liquor, die widersprüchlich ausfallen, die aber auch weder Fatigue noch aktuelle Entzündungsaktivität als Kovariablen berücksichtigen [51, 55]. Zudem wird die Konzentration von Histamin im Liquor von einer ganzen Reihe anderer Ursachen beeinflusst, sodass der Zusammenhang mit der erlebten Fatigue nur bei großer Fallzahl zu finden sein dürfte.

Zusammenfassung und Forschungsperspektiven

In diesem Beitrag wurde in mehreren Schritten eine neue Theorie der Fatigue entwickelt. Im ersten Teil wurden psychopathologische Eigenschaften der Fatigue mit denen der Depression verglichen und es wurde argumentiert, dass die Fatigue im Wesentlichen einen Wegfall von positiven Gefühlen umfasst, nicht aber die Kernsymptome der Depression mit den negativen Gefühlen der Selbstvorwürfe, der Gefühlsleere und der Versagensängste. Ein Mangel an positiven Gefühlen ist Kern des »sickness behaviour«, und es wurde argumentiert, dass dieses eng mit Aktivität im hinteren Hypothalamus korreliert. In einem zweiten Schritt wurden die kognitiven Symptome der Fatigue analysiert und es wurde gezeigt,

dass Fatigue keine strukturelle Minderung der Leistungsfähigkeit nach sich zieht, sondern eine Minderung der Vigilanz und Alertness, die nur mit entsprechenden testpsychologischen Paradigmen gemessen werden können. Wiederum zeigte ein Blick in die tierexperimentelle Forschung, dass Läsionen im hinteren Hypothalamus bzw. eine verminderte Verfügbarkeit von Histamin im Hypothalamus vergleichbare Konsequenzen nach sich ziehen.

Im dritten Teil wurden zwei häufig mit Fatigue assoziierte Symptome, die Schlafstörung und die Hitzeempfindlichkeit, analysiert. Auch für diese beiden Symptome ist aus der tierexperimentellen und der klinischen Forschung bekannt, dass sie mit der Funktionsintegrität des Hypothalamus zusammenhängen (in diesem Fall ist eine wechselseitige Inhibition des vorderen und hinteren Hypothalamus Voraussetzung für die intakte Funktion), und dass beide aufgrund eines Mangels an Histamin auftreten können. Damit sollten die ersten drei Abschnitte die prinzipielle »Verträglichkeit« der Symptome der Fatigue mit einer Hypothalamus-/Histamin-Hypothese demonstrieren.

Im vierten Teil wurde die relevante Literatur zur Häufigkeit von Läsionen im Hypothalamus gesichtet und es konnte gezeigt werden, dass solche Läsionen sehr viel häufiger sind als in der klinischen Praxis vermutet, und dass sie auch mit der erlebten Fatigue korrelieren. In einem weiteren Schritt wurde vor dem Hintergrund einer aktuellen tierexperimentellen Studie die Möglichkeit einer funktionellen Minderung der Histaminverfügbarkeit im Hypothalamus postuliert, die durch das Ausmaß des Entzündungsgeschehens herbeigeführt wird. Damit wäre die verminderte Histaminverfügbarkeit entweder ein Produkt von hypothalamischen Läsionen (entweder den Nucleus tuberomamillaris betreffend oder entsprechender Faserverbindungen), oder ein Ergebnis einer erhöhten Zahl von Zytokinen. Beide Ursachen münden sozusagen in einer gemeinsamen Endstrecke, und diese sorgt für das subjektive Erleben von Fatigue. Die zeitliche Abfolge der beiden Ursachen könnte dann auch die vielfach beobachtete Tatsache erklären, warum die Fatigue im sekundär chronisch progredienten Verlauf zunimmt (aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit, dass in dem längeren Verlauf irgendwann hypothalamische Läsionen auftreten), sie aber auch schon in der frühen Phase häufig ist (aufgrund eines erhöhten $TNF\alpha$ - und $IFN\gamma$ -Wertes).

Die Intention dieses Beitrags war, im letzten Teil die Möglichkeit einer kausalen Verursachung der Fatigue durch eine funktionelle oder morphologische hypothalamische Dysfunktion zu zeigen und im ersten Teil die Übereinstimmung einer solchen Dysfunktion mit den Symptomen der Fatigue zu demonstrieren. Beides sind keine zwingenden Nachweise, sondern nur Plausibilitätsargumente. In der Zukunft wird es darauf ankommen, die Kausalität des Zusammenhangs zwischen Hypothalamus/Histamin und Fatigue direkt zu demonstrieren – durch verfeinerte Methoden der MRT-Diagnostik in Korrelation mit Fatigue-Erleben, durch Behandlungsversuche mit histaminerger Medikation und durch einen

verbesserten Nachweis der Histaminkonzentration im Liquor korrelativ zum Fatigue-Erleben bzw. zur Höhe von TNF α und IFN γ . Auch wäre es interessant zu wissen, ob MS-Patienten, die aufgrund von Reisekrankheit oder allergischer Reaktionen antihistaminerg behandelt sind, die Nebeneffekte dieser Behandlung als phänomenologisch ähnlich wie ihre Fatigue erleben.

Erst dann wird man über die Tragfähigkeit der hier formulierten Theorie entscheiden können.

Danksagung

Der Autor möchte sich bei Christiane Thiel, Michael Haupts und Christian Dettmers für ihre Kommentare zu dem Beitrag bedanken.

Literatur

- Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 525-528.
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH. Beyond fatigue: Assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. *Clin Epidemiol* 2010; 99-106.
- Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Verlinden I, Verhey FR. The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2010; 24: 854-862.
- Bremner JD, Vythilingam M, Ng CK, Vermetten E, Nazeer A, Oren DA, Berman RM, Charney DS. Regional brain metabolic correlates of alpha-methylparatyrosine-induced depressive symptoms: implications for the neural circuitry of depression. *JAMA* 2003; 289: 3125-3134.
- Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 637-672.
- Bruce JM, Bruce AS, Arnett PA. Response variability is associated with self-reported cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2010; 24: 77-83.
- Burgess CR. Histamine and orexin in the control of arousal, locomotion, and motivation. *J Neurosci* 2010; 30: 2810-2811.
- Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 819-824.
- Curran HV, Pooviboonsuk P, Dalton JA, Lader MH. Differentiating the effects of centrally acting drugs on arousal and memory: an event-related potential study of scopolamine, lorazepam and diphenhydramine. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135: 27-36.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001; 15: 7-24.
- Dantzer R, Bluthé RM, Laye S, Bret-Dibat JL, Parnet P, Kelley KW. Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 586-590.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.
- Davis SL, Wilson TE, Vener JM, Crandall CG, Petajan JH, White AT. Pilocarpine-induced sweat gland function in individuals with multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1740-1744.
- Davis SL, Wilson TE, White AT, Frohman EM. Thermoregulation in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1531-1537.
- DeLuca J. Fatigue, cognition and mental effort. In: DeLuca J (ed). *Fatigue as a window to the brain*. The MIT press, Cambridge 2005; 37-57, 50.
- Exton MS, Baase J, Pithan V, Goebel MU, Limmroth V, Schedlowski M. Neuropsychological performance and mood states following acute interferon-beta-1b administration in healthy males. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 199-204.
- Flensner G, Ek AC, Soderhamn O, Landtblom AM. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomatology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11: 27.
- Gaykema RP, Park SM, McKibbin CR, Goehler LE. Lipopolysaccharide suppresses activation of the tuberomammillary histaminergic system concomitant with behavior: a novel target of immune-sensory pathways. *Neuroscience* 2008; 152: 273-287.
- Gillson G, Richard TL, Smith RB, Wright JV. A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 30-35.
- Gillson G, Wright JV, DeLack E, Ballasiotes G. Transdermal histamine in multiple sclerosis: part one – clinical experience. *Altern Med Rev* 1999; 4: 424-428.
- Gillson G, Wright JV, DeLack E, Ballasiotes G. Transdermal histamine in multiple sclerosis: part two – a proposed theoretical basis for its use. *Altern Med Rev* 2000; 5: 224-248.
- Goebel MU, Baase J, Pithan V, Exton M, Saller B, Schedlowski M, Limmroth V. Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 881-892.
- Gold SM, Kruger S, Ziegler KJ, Krieger T, Schulz KH, Otte C, Heesen C. Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 814-818.
- Greim B, Benecke R, Zettl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol* 2007; 254 (Suppl 2): II58-64.
- Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 100.
- 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.
- Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1236-1244.
- Hildebrandt H, Hahn HK, Kraus JA, Schulte-Herbruggen A, Schwarze B, Schwendemann G. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Mult Scler* 2006; 12: 428-436.
- Holden JM, Meyers-Manor JE, Overmier JB, Gahtan E, Sweeney W, Miller H. Lipopolysaccharide-induced immune activation impairs attention but has little effect on short-term working memory. *Behav Brain Res* 2008; 194: 138-145.
- Huitinga I, Erkut ZA, van Beurden D, Swaab DF. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol* 2004; 55: 37-45.
- Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Modanafil activates the histaminergic system through the orexinergic neurons. *Neurosci Lett* 2010; 483: 193-196.
- Jackson AC, Bean BP. State-dependent enhancement of subthreshold A-type potassium current by 4-aminopyridine in tuberomammillary nucleus neurons. *J Neurosci* 2007; 27: 10785-10796.
- Janicki-Deverts D, Cohen S, Doyle WJ, Turner RB, Treanor JJ. Infection-induced proinflammatory cytokines are associated with decreases in positive affect, but not increases in negative affect. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 301-307.
- Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, Shimizu T, Nishino S. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol* 2009; 66: 1563-1566.

35. Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, Broussard SR. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003; 17 (Suppl 1): S112-118.
36. Krupp LB, Serafini DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1437-1447.
37. Lundius EG, Sanchez-Alavez M, Ghochani Y, Klaus J, Tabarean IV. Histamine influences body temperature by acting at H1 and H3 receptors on distinct populations of preoptic neurons. *J Neurosci* 2010; 30: 4369-4381.
38. Marino FE. Heat reactions in multiple sclerosis: an overlooked paradigm in the study of comparative fatigue. *Int J Hyperthermia* 2009; 25: 34-40.
39. Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie*. 6. Aufl., Thieme, Stuttgart 2007.
40. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 3-7.
41. Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 17: 604-612.
42. Molina VA, Orsingher OA. Effects of Mg-pemoline on the central catecholaminergic system. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981; 251: 66-79.
43. Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RH. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler* 2009; 15: 998-1005.
44. Motawaj M, Burban A, Davenas E, Arrang JM. Activation of brain histaminergic neurotransmission: a mechanism for cognitive effects of memantine in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 479-487.
45. Nollet M, Gaillard P, Minier F, Tanti A, Belzung C, Leman S. Activation of orexin neurons in dorsomedial/perifornical hypothalamus and antidepressant reversal in a rodent model of depression. *Neuropharmacology* 2011; 61: 336-346.
46. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci* 2002; 22: 7695-7711.
47. Penner IK, Bechtel N, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler* 2007; 13: 1161-1167.
48. Penner IK, Calabrese P. Managing fatigue: clinical correlates, assessment procedures and therapeutic strategies. *Int MS J* 2010; 17: 28-34.
49. Qiu W, Raven S, Wu JS, Bundell C, Hollingsworth P, Carroll WM, Mastaglia FL, Kermod AG. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 819-822.
50. Rabinowitz AR, Fisher AJ, Arnett PA. Neurovegetative symptoms in patients with multiple sclerosis: fatigue, not depression. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 17: 46-55.
51. Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, Lincoln R, Theoharides TC. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 1995; 37: 63-66.
52. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pelligrino R, Roberts A, Harper-Bennie J, Milan MD, Guisado R, Luna B, Montgomery L, Lamparter R, Ku YT, Lee H, Goldwater D, Cutter G, Webbon B. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003a; 60: 1955-1960.
53. 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* 2003b; 9: 503-508.
54. Soya A, Song YH, Kodama T, Honda Y, Fujiki N, Nishino S. CSF histamine levels in rats reflect the central histamine neurotransmission. *Neurosci Lett* 2008; 430: 224-229.
55. Tuomisto L, Kilpelainen H, Riekkinen P. Histamine and histamine-N-methyltransferase in the CSF of patients with multiple sclerosis. *Agents Actions* 1983; 13: 255-257.
56. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dorr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TM, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Paul F. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 93-99.
57. Valdes JL, Farias P, Ocampo-Garcés A, Cortes N, Seron-Ferre M, Torrealba F. Arousal and differential Fos expression in histaminergic neurons of the ascending arousal system during a feeding-related motivated behaviour. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1931-1942.
58. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfueller C, Dorr J, Bellmann-Strobl J, Wernecke KD, Zipp F, Paul F, Sieb J. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler* 2011; 17: 613-622.
59. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dorr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Boers C, Ohlraun S, Zipp F, Paul P. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1134-1140.
60. Zellini F, Niepel G, Tench CR, Constantinescu CS. Hypothalamic involvement assessed by T1 relaxation time in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 1442-1449.

Interessenvermerk:

Die Erarbeitung dieses Beitrags steht im Zusammenhang mit zwei Forschungsförderungen zur neuropsychologischen Objektivierung und Behandelbarkeit von MS-Fatigue, die der Autor von Bayer HealthCare und Merck Serono bzw. von Bayer HealthCare und Novartis erhalten hat.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. phil. Helmut Hildebrandt
Zentrum für Neurologie
Klinikum Bremen-Ost
Züricher Str. 40
28325 Bremen
Universität Oldenburg
Institut für Psychologie
26111 Oldenburg
E-Mail: helmut.hildebrandt@uni-oldenburg.de