

Fatigue bei Multipler Sklerose – wie diagnostizieren, wie behandeln?

Neurol Rehabil 2014; 20 (5): 273–281
Hippocampus Verlag 2014

P. Flachenecker, H. Meißner

Zusammenfassung

Die erhöhte Erschöpfbarkeit (»Fatigue«) ist eines der häufigsten und belastendsten Symptome der Multiplen Sklerose (MS) und unterscheidet sich deutlich von »normaler« Müdigkeit. Die Patienten geben eine Abgeschlagenheit und Mattigkeit an, die typischerweise belastungsabhängig oder im Tagesverlauf stärker wird, und beklagen einen Antriebs- und Energiemangel, der die Leistungsfähigkeit in Alltag und Beruf einschränkt. Die Pathogenese ist letztendlich unbekannt und vielfältig; wahrscheinlich handelt es sich um ein Syndrom mit verschiedenen Ursachen, u. a. werden Läsionen kortikaler und/oder subkortikaler motorischer Bahnen mit Beteiligung des motorischen Kortex bzw. der Basalganglien, ein verminderter Energiestoffwechsel im frontalen Kortex, autonome Regulationsstörungen, endokrine Störungen und eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse diskutiert. Von der Fatigue im engeren Sinne (»primäre Fatigue«) sind sekundäre Mechanismen wie z. B. Schlafstörungen, eine Anämie oder eine Schilddrüsenfunktionsstörung, aber auch Depressionen und kognitive Störungen abzugrenzen. Zumindest ein Teil der Symptomatik lässt sich mit einer Aufmerksamkeitsstörung erklären. Die subjektive Dimension der Fatigue kann mit standardisierten Fragebögen erfasst werden. Daneben mehren sich in der letzten Zeit die Hinweise, dass die Fatigue mit einer Aufmerksamkeitsstörung (Subtest »Alertness« aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) objektiviert werden kann. Die medikamentöse Therapie mit z. B. Amantadin oder Modafinil kann versucht werden, ist aber oftmals nicht bzw. nicht anhaltend erfolgreich. Daher besteht das Behandlungskonzept vor allem aus nicht-medikamentösen Maßnahmen wie Beratung von Patienten und Angehörigen, Strukturierung des Tagesablaufs mit der Möglichkeit zu ausreichenden Pausen, Vermittlung von Energiemanagement-Strategien, kühlenden Maßnahmen, einem spezifischen Aufmerksamkeitstraining und körperlichem Training mit Ausdauersportarten wie »Nordic Walking« oder auf dem Fahrradergometer. Diese Therapiemaßnahmen können gut im Rahmen einer Rehabilitationsbehandlung erprobt und eingeübt werden und gehören mittlerweile zum festen Therapieangebot im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof.

Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof Bad Wildbad

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Fatigue, Aufmerksamkeit, Therapie, Rehabilitation

Einleitung

Die erhöhte Erschöpfbarkeit (»Fatigue«) ist ein häufiges und stark belastendes Symptom der Multiplen Sklerose (MS), das erhebliche Auswirkungen auf Alltagsgestaltung, berufliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität hat und die betroffenen Patienten stark beeinträchtigt. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Fatigue in mehr oder weniger starker Ausprägung bei bis zu 90 % aller MS-Betroffenen vorkommen kann [2]. So berichteten beispielsweise knapp 65 % aller Patienten des Deutschen MS-Registers über eine Fatigue-Symptomatik, häufiger noch als über Spastik (63 %), Blasenstörungen (61 %) oder Koordinationsstörungen (48 %). Im frühen Krankheitsverlauf (< 2 Jahre) dominierte die Fatigue mit 48 % (gegenüber 22–26 % der übrigen Symptome) sogar ganz eindeutig das Krankheitsbild [50]. Damit gehört dieser Symptomkomplex zu den häufigsten Symptomen der MS. Selbst bei neu diagnostizierten Patienten war schon bei 63 % eine Fatigue vorhanden [10]. Die Fatigue kann also erstes Symptom der Erkrankung, aber

auch alleiniges Schubsymptom sein [18], im Verlauf der Erkrankung zunehmen, weniger werden oder stabil bleiben und verschiedene Dimensionen umfassen. Bei genauer Befragung lässt sich oftmals neben einer körperlichen (motorischen) Erschöpfbarkeit, die sich überwiegend im Gehvermögen widerspiegelt, auch eine kognitive (mentale) Fatigue abgrenzen: So berichten viele MS-Betroffene, dass sie neben der körperlichen Erschöpfung oder auch vollkommen unabhängig davon an einer Ermüdbarkeit leiden, die vorwiegend oder ausschließlich bei Tätigkeiten auftritt, die Anforderungen an die geistige Leistungsfähigkeit wie z. B. das Konzentrationsvermögen stellen. Zudem ist neben einer subjektiv erlebten Ermüdbarkeit auch eine objektivierbare, im Verlauf einer Tätigkeit (mental oder körperlich) nachlassende Leistungsfähigkeit vorhanden. In dieser Hinsicht unterscheiden Kluger et al. »Fatigue« als Bezeichnung für eine dauerhaft vorhandene subjektive Wahrnehmung von Erschöpfbarkeit von »Fatigability«, d. h. einer im Verlauf einer Belastung zunehmenden Erschöpfung, die objektiv messbar ist [26]. In ähnlicher

Weise unterscheiden Genova et al. eine »state« Komponente, die vorübergehend ist und sich in Abhängigkeit von Zeit und internen bzw. externen Einflussfaktoren verändern kann, und eine »trait« Komponente, die eine überdauernde und stabile, weitgehend unveränderliche Eigenschaft darstellt [21]. Damit umfasst die derzeitige konzeptionelle Vorstellung der Fatigue zwei grundlegende Komponenten: (1) das subjektive Gefühl von Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Mangel an Energie (»Akku leer«), das die körperliche und/oder kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst, und (2) das Unvermögen, die normalerweise zu erwartende motorische oder mentale Leistung über einen längeren Zeitraum aufrechtzuhalten [16].

Im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof haben wir in den letzten zehn Jahren umfangreiche Erfahrungen bei MS-Patienten mit Fatigue sammeln können. Aus diesen Beobachtungen resultierten mehrere Studien, die zu neuen diagnostischen, aber auch therapeutischen Möglichkeiten geführt haben und deren Ergebnisse in ein multimodales Fatigue-Konzept Eingang gefunden haben. Diese neuen Erkenntnisse und das daraus resultierende Behandlungskonzept unserer Klinik stellen wir im Folgenden vor.

Ursachen der Fatigue

Trotz der enormen Bedeutung für den einzelnen Patienten sind die Ursachen der Fatigue nur unzureichend geklärt. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Ermüdbarkeit und Behinderungsgrad, Krankheitsdauer oder Verlaufstyp der MS ließ sich bisher nicht zweifelsfrei herstellen [17]. Die Fatigue kann also auch bei körperlich wenig Betroffenen auftreten, sogar bei Patienten ohne jegliche körperliche Behinderung. Neben dem Fatigue-Syndrom im engeren Sinn gibt es selbstverständlich eine ganze Reihe anderer Zustände, die ebenfalls mit einer erhöhten Müdigkeit einhergehen können und die man als »sekundäre« Fatigue bezeichnet [27]. Hier sind in erster Linie Nebenwirkungen von Medikamenten zu nennen, vor allem Antispastika, blutdrucksenkende Medikamente wie Beta-Blocker und die sogenannten »klassischen« Antidepressiva wie Amitriptylin, aber auch Benzodiazepine. Auch ein gestörter Nachtschlaf durch z. B. einschließende Spasmen, »Mikroarousals« aufgrund periodischer Beinbewegungen oder eine Nykturie kann zu erhöhter Tagesmüdigkeit führen. Diese sekundären Mechanismen müssen erkannt und soweit wie möglich beseitigt werden, bevor eine spezifische Therapie der MS-bedingten Fatigue überlegt werden kann.

Zur Entstehung des Fatigue-Syndroms im engeren Sinn (»primäre Fatigue«) werden verschiedene Ursachen diskutiert wie z. B. eine Beeinträchtigung von Muskelfunktionen bzw. eine Störung der neuromuskulären Übertragung ähnlich der Myasthenie, eine verlangsamte bzw. unterbrochene Erregungsleitung in teilweise demyelinisierten Leitungsbahnen, eine lokale Schädigung in aktivierenden Zentren des Hirnstamms,

die zu Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus und damit zu vermehrter Müdigkeit führen soll, eine Läsion kortikaler und/oder subkortikaler motorischer Bahnen mit Beteiligung des motorischen Kortex bzw. der Basalganglien, ein verminderter Energiestoffwechsel im frontalen Kortex oder endokrine Störungen wie erniedrigte Serumspiegel von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seines Konjugats DHEAS bzw. eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Übersicht in [12]). Immer wieder wird auch die These diskutiert, ob die Fatigue nicht Ausdruck einer Depression sein könnte. Tatsächlich fanden mehrere Studien eine (mäßige) Korrelation zwischen Fatigue und Depression [1, 17]. Wenngleich einige der Symptome der Fatigue auch bei einer Depression vorkommen können, bestehen doch deutliche Unterschiede zwischen beiden Beschwerdebildern, so dass mittlerweile allgemein akzeptiert ist, dass es sich bei der Fatigue um einen eigenständigen Symptomkomplex handelt [12].

Da vegetative Störungen (»Kreislaufschwäche«) häufig bei der MS vorkommen und diese auch mit Müdigkeit vergesellschaftet sind, liegt der Schluss nahe, dass diese auch bei der MS-bedingten Fatigue eine Rolle spielen könnten. In einer eigenen Untersuchung korrelierte die Fatigue mit autonomen Funktionstests im Sinne einer hypoadrenergen orthostatischen Intoleranz mit Läsion der sympathischen Vasomotoren und intakter kardiovagaler Kontrolle [20]. Allerdings war der Zusammenhang nur mäßiggradig ausgeprägt, was bedeutet, dass autonome Funktionsstörungen nur zu einem Teil für die Fatigue verantwortlich gemacht werden können. Die Tatsache, dass Patienten mit fieberhaften Infekten über Abgeschlagenheit und Mattigkeit klagen, die der MS-bedingten Fatigue ähnelt, lässt daran denken, dass auch proinflammatorische Zytokine bedeutsam sein könnten. Zwar konnte keine Korrelation zwischen den Fatigue-Scores und Entzündungsparametern wie Neopterin im Urin (einem Marker für IFN- γ -abhängige Makrophagenaktivität), C-reaktivem Protein und löslichem ICAM-1 gefunden werden [22], wie auch in einer eigenen Untersuchung das Fatigue-Syndrom nicht mit Zeichen der systemischen Entzündung (BSG und IFN- γ) assoziiert war [14]. Allerdings war die mRNA-Expression von TNF- α in peripheren Blutzellen bei MS-Patienten mit Fatigue signifikant erhöht, wohingegen für das anti-inflammatorische Zytokin IL-10 kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen war [14]. Diese selektive Erhöhung von TNF- α in Abhängigkeit vom Schweregrad der Fatigue ist deshalb besonders interessant, weil TNF- α nicht nur beim tumor-assoziierten Fatigue-Syndrom oder anderen Erkrankungen mit exzessiver Tagesschläfrigkeit erhöht ist, sondern auch im Tierversuch ein Fatigue-Syndrom auslösen kann [47] und somit tatsächlich für die Entstehung der vermehrten Ermüdbarkeit bei der MS verantwortlich zu sein scheint. Eine Bestätigung dieser Befunde lieferten Heesen et al., die bei 15 MS-Patienten mit Fatigue im Vergleich zu 15 MS-Patienten ohne Fatigue eine Erhöhung von TNF- α

(479 vs. 228 pg/ml) und IFN- γ (57,6 vs. 27,8 pg/ml) nachweisen konnten [24]. Als weiteren Beleg für die Rolle von TNF- α bei der MS-assoziierten Fatigue korrelierten die Werte von TNF- α signifikant mit der Tagesschläfrigkeit, gemessen mit der Epworth Schläfrigkeits-Skala.

Insgesamt scheint es sich also bei der MS-assoziierten Fatigue um ein vielschichtiges Syndrom zu handeln. Einen Überblick gibt die Abbildung 1. Es kann gut sein, dass bei verschiedenen Patienten verschiedene Mechanismen zur erhöhten Erschöpfbarkeit führen. Diese Hypothese mag eine Erklärung dafür sein, warum in Therapiestudien zur Fatigue unterschiedliche und zumeist keine durchschlagenden Effekte gefunden wurden, wie dies beispielsweise für Modafinil der Fall war [42, 49], und unterstreicht die Notwendigkeit, entsprechende Untersuchungen durchzuführen, um im Einzelfall die zugrundeliegenden Ursachen aufzudecken und ggf. auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlungskonzepte zu entwickeln.

Diagnostik der Fatigue – subjektive Dimension

Zur Erfassung der subjektiven Dimension findet sich in der Literatur eine Vielzahl von standardisierten Fragebögen, die auszugsweise in Tabelle 1 aufgeführt sind. Eines der (vor allem in Studien) häufiger verwendeten Instrumente ist die »Fatigue Severity Scale« (FSS), die aus neun Aussagen besteht, deren Übereinstimmung mit dem eigenen Erleben mit einem Zahlenwert zwischen 1 und 7 bewertet werden soll. Hieraus wird ein durchschnittlicher Wert berechnet. Im Allgemeinen wird eine Fatigue dann angenommen, wenn Werte $\geq 4,0$ erreicht werden. Allerdings berücksichtigt diese Skala nur die körperliche Dimension der Fatigue und lässt die mentale Erschöpfbarkeit außer Acht. Andere Skalen wie die »Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)« berücksichtigen zwar die Multidimensionalität der Fatigue besser als die FSS, sind aber entweder nicht ausreichend validiert oder liegen nicht in Deutsch bzw. nur in einer nicht-validierten Übersetzung vor. Demgegenüber wurden bei den jüngst entwickelten und für den deutschsprachigen Raum validierten Fragebögen wie der »Fatigue Skala für Motorik und Kognition, FSMC« [39] oder dem »Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose, WEIMuS« [19] umfangreiche methodische Schritte angewandt und die psychometrischen Eigenschaften dieser Skalen gut beschrieben [38].

Die von uns entwickelte WEIMuS-Skala wurde mit Hilfe der Daten aus einer vergleichenden Untersuchung bei 158 MS-Patienten und vier weit verbreiteten Fragebögen (FSS, MFIS, MFSS und einer visuellen Analog-Skala) [17] konstruiert und umfasst 17 Fragen mit fünf Antwortkategorien, die von »0« (fast nie) bis »4« (fast immer) reichen und die für die letzte Woche bewertet werden sollen (Tabelle 2) [19]. Der Maximalwert beträgt 68 Punkte, wobei höhere Werte ein höheres Maß an Ermüdbarkeit anzeigen. Die Validierung erfolgte zum einen an 67 MS-Patienten, die durchschnittlich dreieinhalb Jahren nach

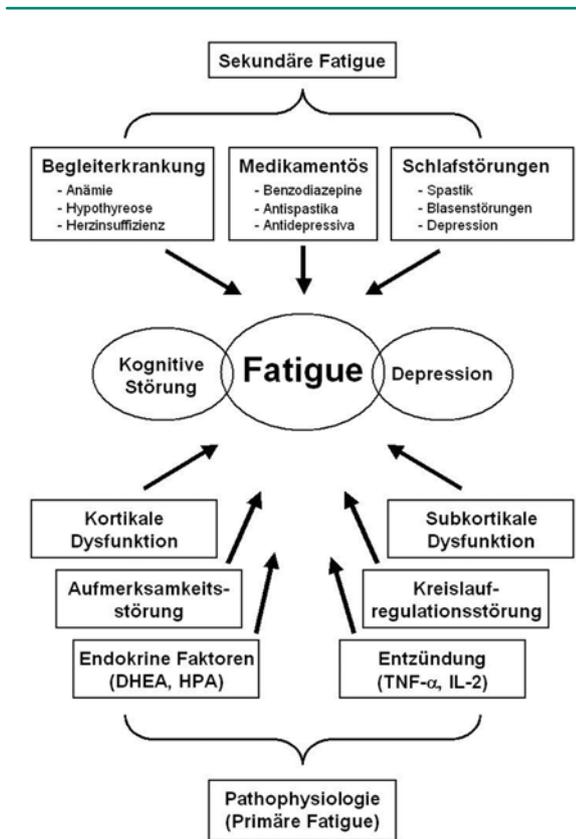


Abb. 1: Sekundäre (oben) und mögliche pathophysiologische Mechanismen (unten, sog. »primäre Fatigue«) der MS-assoziierten Fatigue. Erläuterungen im Text. Nach [12].

der Erstuntersuchung nochmals befragt wurden, und zum anderen an einer Kontrollgruppe von 68 Patienten mit zervikalen oder lumbalen Bandscheibenvorfällen. Diese neu konstruierte Skala zeigte eine hohe interne Konsistenz und Reliabilität, war gut reproduzierbar und

Skala		Publikation
FSS	Fatigue Severity Scale	Krupp 1989 [29]
FAI	Fatigue Assessment Instrument	Schwartz 1993 [45]
FRS	Fatigue Rating Scale	Chalder 1993 [4]
FIS	Fatigue Impact Scale	Fisk 1994 [11]
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory	Smets 1995 [48]
MFSS	MS-specific FSS	Krupp 1995 [28]
MAF	Multidimensional Assessment of Fatigue	Schwartz 1996 [44]
CIS	Checklist of Individual Strength	Vercoulen 1996 [51]
FAMS	Functional Assessment of MS	Cella 1996 [3]
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale	MS Council 1998 [34]
FDS	Fatigue Descriptive Scale	Iriarte 1999 [25]
FSMC	Fatigue Skala für Motorik und Kognition	Penner 2006 [39]
WEIMuS	Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS	Flachenecker 2006 [19]

Tab.1: Skalen zur Erfassung des Fatigue-Syndroms (nach [38])

WEIMuS-Skala zur Erfassung des Fatigue-Syndroms

Während der letzten Woche ...

1. gehörte die Erschöpfung zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden
2. war ich aufgrund meiner Erschöpfung nicht in der Lage, klar zu denken
3. hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten
4. behinderte die Erschöpfung körperliche Betätigung
5. hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren
6. führte körperliche Betätigung zu vermehrter Erschöpfung
7. war ich aufgrund meiner Erschöpfung vergesslich
8. hinderte mich die Erschöpfung bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten
9. hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, Sachen zu beenden, bei denen ich mich konzentrieren musste
10. war ich aufgrund meiner Erschöpfung wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren musste
11. hatte die Erschöpfung Einfluss auf meine Arbeit oder meine Familie oder mein soziales Leben
12. verursachte die Erschöpfung häufig Probleme für mich
13. war ich aufgrund meiner Erschöpfung weniger aufmerksam
14. war aufgrund meiner Erschöpfung mein Denken verlangsamt
15. hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen
16. beeinflusste die Erschöpfung meine körperliche Belastbarkeit
17. war ich schnell erschöpft

Jede Aussage wird auf einer Skala von »0« (nie) bis »4« (fast immer) bewertet und aus der Summe der Gesamtscore bestimmt (0–68). Der Subscore für kognitive Fatigue errechnet sich aus den Aussagen 2, 3, 5, 7, 9, 10, 13, 14 und 15 (0–36), während der Subscore für körperliche Fatigue die Aussagen 1, 4, 6, 8, 11, 12, 16 und 17 beinhaltet (0–32).

Tabelle 2: WEIMuS-Skala zur Erfassung des Fatigue-Syndroms

durch das einheitliche Antwortschema sowie die reduzierte Fragenanzahl ökonomisch auswertbar. Mit Hilfe der Faktorenanalyse ließen sich zwei Faktoren extrahieren, die sich problemlos als »kognitive« und »körperliche Fatigue« identifizieren ließen. Dementsprechend konnten acht Fragen der Subskala »körperliche Fatigue« (0–32 Punkte) und neun Fragen der Subskala »kognitive Fatigue« (0–36 Punkte) zugeordnet werden. In einer weiteren Validierungsstudie mit 580 MS-Patienten und 161 gesunden Kontrollpersonen konnten die guten psychometrischen Eigenschaften der Skala bestätigt und Grenzwerte definiert werden: Nimmt man als Grenzwert das 1,5-fache der Standardabweichung der gesunden Kontrollpersonen an, so ergeben sich Werte von ≥ 32 für die Gesamtskala bzw. ≥ 17 für die kognitive und ≥ 16 für die körperliche Subskala. Mit diesen Grenzwerten wiesen zwar 13% der gesunden Kontrollen pathologische Werte auf, aber nur 4% der MS-Patienten, die nicht an einer Fatigue-Symptomatik litten. Umgekehrt konnten 84% der MS-Patienten mit Fatigue richtig identifiziert werden [15]. Mehrere multizentrische Studien benutzen derzeit die WEIMuS-Skala zur Erfassung der MS-bedingten Fatigue sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt. In unserer Einrichtung und vielen anderen wird die Skala mittlerweile routinemäßig zur Beurteilung der subjektiv erlebten Fatigue eingesetzt.

Diagnostik der Fatigue – Objektivierung

In einer ersten systematischen Untersuchung konnten wir den Zusammenhang zwischen subjektiv erlebter Fatigue, gemessen mit dem WEIMuS-Fragebogen, und einer neuropsychologischen Testbatterie (aus der »Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung«, TAP) bei 57 MS-Patienten nachweisen [33]. Dabei wurde zunächst die tonische Alertness mit einer Testdauer von etwa drei Minuten untersucht, gefolgt von der Daueraufmerksamkeit über 15 Minuten und der Wiederholung des Tests zur tonischen Alertness. Anschließend wurde die Aufmerksamkeitsselektivität gemessen und am Ende nochmals der Test zur tonischen Alertness durchgeführt. Interessanterweise waren die mittleren Reaktionszeiten bereits bei dem ersten Test der Alertness mit den WEIMuS-Skalenwerten, vor allem denen zur kognitiven Fatigue, hoch signifikant korreliert ($r=0,46$, $p<0,0001$); nach Korrektur für Depression stieg der Korrelationskoeffizient sogar auf 0,51 an [33]. Zur Aufmerksamkeitsselektivität bestand keine Korrelation. Damit scheint zumindest bei einem Teil der Patienten die Fatigue durch eine Störung der Aufmerksamkeitsintensität bedingt zu sein. Die Unterschiede zu der in der Literatur oftmals berichteten mangelnden Korrelation zu kognitiven Funktionstests dürften dadurch bedingt sein, dass in früheren Untersuchungen zum einen die Fatigue überwiegend durch die FSS (die ausschließlich körperliche Fatigue misst) erfasst wurde, zum anderen aber neuropsychologische Tests verwendet wurden, die unterschiedliche kognitive Aspekte wie Gedächtnis oder Daueraufmerksamkeit abbilden. Diese kognitiven Funktionen waren auch in unserer Untersuchung nicht mit der Fatigue korreliert und sind offensichtlich ungeeignet, die Ursachen der Fatigue zu erklären und einen objektiven Beitrag zur Diagnostik zu leisten.

Eine Bestätigung unserer Befunde lieferten mittlerweile weitere Untersuchungen, auch anderer Arbeitsgruppen: So konnten Weinges-Evers et al. bei 110 MS-Patienten zeigen, dass die Gruppe, die an einer Fatigue litt (51,4%, definiert als FSS $\geq 4,0$), signifikant höhere Reaktionszeiten bei der tonischen Alertness aufwies als Patienten ohne Fatigue, während für andere neuropsychologische Testergebnisse (visuelles Scanning bzw. exekutive Kontrolle) keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisbar waren [52]. Auch in einer Untersuchung von Claros-Salinas et al. der Schmieler-Kliniken Konstanz erwies sich die tonische Alertness als sensitivster Test zum Nachweis einer Fatigue [7]. In ähnlicher Weise waren die Reaktionszeiten im Subtest »Alertness« bei MS-Patienten mit Fatigue im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich erhöht und nahmen nach einer kognitiven Belastung noch weiter zu, während sie im Gegensatz bei den gesunden Kontrollen sogar leicht abnahmen [37], möglicherweise als Ausdruck einer allgemeinen Aktivierung. Wir konnten unsere ersten Ergebnisse in einer weiteren, von der früheren Untersuchung unabhängigen Kohorte mit

39 MS-Patienten bestätigen, die in eine kontrollierte, randomisierte Studie zu den Effekten eines intensiven Ergometertrainings (mit und ohne Höhenkammer) im NRZ Quellenhof eingeschlossen wurden [40]: Auch hier korrelierten wiederum nur die Ergebnisse der Alertness signifikant mit den WEIMuS-Skalenwerten, und zwar sowohl für die körperliche Subskala ($r=0,35$, $p<0,05$) als auch für die kognitive Subskala ($r=0,33$, $p<0,05$) wie auch die Gesamtskala ($r=0,41$, $p<0,01$). Nach dem zweiwöchigen Training waren die WEIMuS-Skalenwerte von $39,0\pm 13,1$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) auf $23,1\pm 21,0$ reduziert, parallel dazu waren auch die Reaktionszeiten bei der Aufmerksamkeitstestung verringert (330 ± 132 vs. 340 ± 142 ms). Auch zu diesem zweiten Messzeitpunkt waren subjektive Fatigue und Aufmerksamkeitsparameter signifikant miteinander korreliert (körperliche Subskala: $r=0,53$, $p<0,001$; kognitive Subskala: $r=0,48$, $p<0,01$; Gesamtskala: $r=0,52$, $p<0,001$), ebenso wie die Differenzen von Reaktionszeiten und WEIMuS-Skalenwerten (körperliche Subskala: $r=0,42$, $p<0,01$; kognitive Subskala: $r=0,338$, $p<0,05$; Gesamtskala: $r=0,41$, $p<0,01$), während sich – wie bei den vorherigen Untersuchungen – zwischen Fatigue-Werten und den Ergebnissen der exekutiven Kontrolle zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Zusammenhang ergab (r zwischen $0,01$ und $0,28$) [32]. Mit der hier beschriebenen Testung der tonischen Alertness steht nun eine einfach durchzuführende und objektive Methode zum Nachweis, zur Abschätzung des Schweregrads der Ausprägung und zur Verlaufskontrolle zur Verfügung. Damit war es uns beispielsweise möglich, einen MS-Schub mit Fatigue als dem einzigen Symptom zu erkennen und mit einer hochdosierten Kortikosteroid-Therapie rasch zur Rückbildung zu bringen [18] oder den Erfolg einer symptomatischen Behandlung mit Modafinil (siehe unten) objektiv zu belegen (Abbildung 3).

Typischerweise nimmt die Fatigue im Tagesverlauf zu. Daher ist eine einmalige Messung oftmals nicht ausreichend. Claros-Salinas et al. untersuchten die zirkadiane Aufmerksamkeitsleistung bei 76 Rehabilitanden mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen (wovon MS-Patienten mit 37 Teilnehmern die ätiologisch größte Gruppe bildeten) und verglichen die Befunde mit 76 berufstätigen, hirngesunden Kontrollpersonen [5, 6]. Hierzu wurden an jedem Tag zu drei definierten Messzeitpunkten über zwei Tage verschiedene Subtests der TAP (Alertness, Go/Nogo, geteilte Aufmerksamkeit visuell und geteilte Aufmerksamkeit auditiv) durchgeführt. Bei den Kontrollpersonen blieben die mittleren Reaktionszeiten im Subtest »Alertness« über die sechs Messungen hinweg stabil und wiesen bei den übrigen Subtests sogar eine Leistungssteigerung, also eine Verkürzung der mittleren Reaktionszeiten, auf. In der Patientengruppe waren zwei Befunde auffällig: Zum einen waren in allen Tests die mittleren Reaktionszeiten deutlich verlängert, zum anderen aber nahmen im Tagesverlauf die mittleren Reaktionszeiten im Sinne zirkadianer Verschlechterungen zu, vor allem im Subtest

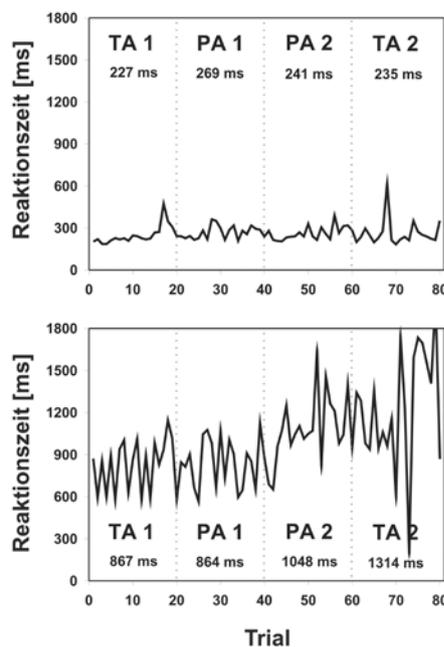


Abb. 2: Aufmerksamkeitstestung einer 38-jährigen MS-Patientin mit ausgeprägter Fatigue. Subtest »Alertness« aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) am Vormittag (oben) und am späten Nachmittag (unten). Dargestellt sind die Reaktionszeiten aus insgesamt vier Durchgängen (TA = tonische Alertness, ohne Hinweisreiz, PA = phasische Alertness, mit Hinweisreiz) mit je 20 Reizen. Die mediane Reaktionszeit für jeden Durchgang ist in der Grafik angegeben. Während die Testung am Vormittag normal ist (alterskorrigierter Normalwert: 228 ms), sind die Reaktionszeiten am Nachmittag deutlich verzögert, zusätzlich weist der Anstieg innerhalb der (kurzen) Testung auf eine Ermüdung hin.

»Alertness« [6]. Das hier beschriebene Verfahren der zirkadianen Aufmerksamkeitsleistung ist mittlerweile als berufstherapeutisches Assessment-Verfahren sowohl in den Schmieder-Kliniken als auch in unserer Klinik implementiert und ermöglicht eine Beurteilung, in welchem Umfang die Fatigue-Symptomatik die berufliche Leistungsfähigkeit einschränkt. Ein Beispiel aus unserer Klinik zeigt die Abbildung 2.

Therapiemöglichkeiten der Fatigue

In aller Regel sind medikamentöse Therapieversuche nicht sonderlich erfolgreich oder werden nicht gut vertragen. Zudem ist keine der (im Rahmen eines individuellen Heilsversuchs) eingesetzten Substanzen für die Behandlung des Fatigue-Syndroms zugelassen. Daher besteht die Therapie der Fatigue in erster Linie aus nicht-medikamentösen Maßnahmen [9, 13]. Von besonderer Bedeutung ist es dabei zunächst, die Fatigue als solche zu erkennen und Betroffene wie Angehörige darüber aufzuklären, dass die erhöhte Ermüdbarkeit zur Erkrankung »MS« dazugehört und eben nicht durch z.B. fehlende Willenskraft bedingt ist. Wie weiter oben bereits dargelegt, müssen andere, zur erhöhten Müdigkeit führende Ursachen wie Nebenwirkungen von

Medikamenten (insbesondere solche zur Verringerung der spastischen Tonuserhöhung), akute Infektionen, Depressionen oder Schlafstörungen ausgeschlossen bzw. adäquat behandelt werden.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Aerobes Ausdauertraining auf dem Ergometer oder dem Laufband bzw. Widerstandstraining haben sich als wirkungsvoll erwiesen [36], wenngleich die Evidenz inkonsistent und insgesamt nur unzureichend ist [43]. In jedem Fall kann ein individuell angepasstes Training einer Dekonditionierung und damit einer weiteren Verschlechterung der Fatigue entgegenwirken. Wichtig dabei ist, dass nicht bis zur völligen Erschöpfung trainiert wird und bedarfsgerechte Pausen eingelegt werden [46]. Ein spielerisches Intervalltraining konnte die Gehstrecke bei Patienten mit körperlicher Fatigue um etwa 60% erhöhen [8]. In einer eigenen Untersuchung in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Rostock zum Einfluss eines aeroben Ausdauertrainings (mit und ohne Hypoxiebedingungen) auf Fatigue, aber auch andere Symptome wie Stimmung, Kognition, Spastik und Beweglichkeit wurden 39 Patienten mit MS eingeschlossen, die sich zu einer stationären Rehabilitationsmaßnahme im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof befanden [40]. Alle Patienten erhielten das übliche, individuelle und störungsspezifische Rehabilitationsprogramm, während 21 Patienten zusätzlich an sechs Tagen pro Woche über zwei Wochen auf dem Ergometer trainierten, davon 13 unter Hypoxiebedingungen in der Höhenkammer. Die Trainingsintensität wurde vorab mit dem Laktat-Belastungstest bestimmt. In der gesamten Kohorte war nach dem zweiwöchigen Behandlungszeitraum die Fatigue ausweislich zweier Fragebögen (WEIMuS und MFIS) verbessert, während im Gruppenvergleich nur die Gruppen mit dem zusätzlichen Ergometertraining eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue aufwiesen. In der Höhenkammer traten signifikante Effekte bereits nach einer Woche auf, im Gegensatz zu zwei Wochen ohne hypoxischen Reiz. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein aerobes Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer für MS-Betroffene gut umsetzbar ist, die Ausdauerleistung steigert und die positive Wirkung einer Rehabilitationsmaßnahme auf die Fatigue steigern kann [40].

Mehrere kleinere, kontrollierte Studien deuten darauf hin, dass Energie-Management-Programme mit Prioritätensetzung, Tagesstrukturierung und Einhalten regelmäßiger Pausen die Fatigue reduzieren können [16]. So sollten schwierige und komplexe Aufgaben möglichst am Vormittag erledigt werden, der Nachmittag kann dann für leichtere Routinetätigkeiten genutzt werden. Zu bevorzugen sind Arbeitsbedingungen ohne Zeitdruck und mit der Möglichkeit zur freien Pausengestaltung. Bei wärmeempfindlichen Patienten kann Kühlung, z. B. durch eine Klimaanlage, kalte Dusche oder das Tragen einer Kühlweste, hilfreich sein [35]. Yoga und Entspan-

nungstraining haben zwar in einzelnen Studien Effekte gezeigt [16], die Ergebnisse sind aber inkonsistent, so dass eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden kann. Unterstützend können psychologische Interventionen wie eine kognitive Verhaltenstherapie, Gruppenangebote oder Selbstmanagement-Programme eingesetzt werden [36]. Auch für eine achtsamkeitsbasierte Therapie sind positive Effekte auf die Fatigue beschrieben [23]. Diätetische Maßnahmen sind nicht wirksam [16]. Elektromagnetische Wellen haben zwar zunächst vielversprechende Resultate gezeigt [36], die Ergebnisse konnten aber nicht reproduziert werden [16].

Aufgrund der Assoziation zu Aufmerksamkeitsstörungen untersuchten wir in einer kontrollierten Studie, ob ein spezifisches Aufmerksamkeitstraining die Fatigue reduzieren kann [31]. Dazu wurden 30 Patienten (22 Frauen, 8 Männer, mittleres Alter $44,3 \pm 7,1$ Jahre, mittlere Krankheitsdauer $7,5 \pm 7,1$ Jahre, mediane EDSS 3,5) mit einer subjektiv erlebten Fatigue-Symptomatik und einer Einschränkung der Aufmerksamkeitsintensität (Subtest »Alertness« der TAP) zu zwei Gruppen randomisiert: in der Experimentalgruppe ($n=14$, Alter $43,3 \pm 7,3$ Jahre) wurde über einen Zeitraum von zwei Wochen in 24 Sitzungen à 30 Minuten ein spezifisches Training der Aufmerksamkeitsintensität mit einfachen Reaktionszeitaufgaben durchgeführt (»Jeton« und »Reaktion« aus den Rigling-Programmen), während die Kontrollgruppe ($n=16$, Alter $45,2 \pm 7,1$ Jahre) im gleichen zeitlichen Umfang verschiedene kognitive Funktionen ohne Zeitkomponente trainierte (»Bilder«, »Garten«, »Mosaik«, »Partino« und »Vario«, ebenfalls aus den Rigling-Programmen); alle Patienten erhielten darüber hinaus das individuelle, störungsspezifische Rehabilitationsprogramm. Die subjektive Dimension der Fatigue wurde mit dem WEIMuS-Fragebogen erfasst. Zum Ende des zweiwöchigen Trainings wies die spezifisch behandelte Gruppe eine signifikante Verbesserung der medianen Reaktionszeiten auf (278 vs. 356 ms, $p < 0,05$), nicht aber die unspezifisch behandelte Gruppe (324 vs. 357 ms, p -Wert nicht signifikant). Die Effektstärken zeigten große Effekte nur für die Experimentalgruppe (0,84 für die WEIMuS-Skalenwerte und 1,71 für die Reaktionszeiten der TAP-Alertness), wohingegen in der Kontrollgruppe allenfalls mittlere Effekte für die WEIMuS-Skalenwerte (0,54) bzw. kleine Effekte für die TAP-Alertness (0,28) gefunden wurden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein spezifisches neuropsychologisches Training die Reaktionsfähigkeit und damit die Fatigue signifikant verbessern kann und damit ein neuer Behandlungsansatz für die Fatigue zur Verfügung steht [31].

Medikamentöse Maßnahmen

Zur medikamentösen Therapie existieren Metaanalysen für Amantadin, Modafinil und Pemolin, wobei positive Effekte nur für Amantadin beschrieben wurden [9]. Allerdings ist auch hier die Datenlage unzureichend. Fünf kontrollierte Studien mit insgesamt 272 MS-Patien-

ten ergaben bei heterogenen Studienendpunkten schwache und inkonsistente Effekte von Amantadin auf die MS-assoziierte Fatigue, wobei die klinische Bedeutung unklar bleibt [41]. Die Dosierung beträgt bis zu 2 x 100 mg täglich und kann auf 3 x 100 mg bzw. 2 x 150 mg gesteigert werden. In der Regel wird die Therapie gut vertragen, die Nebenwirkungen sind zumeist leicht und bestehen aus Unruhe, Schlafstörungen, Harnverhalt und Ödemen. Obwohl in den Leitlinien zur Diagnose und Therapie der MS für Amantadin als einziges Medikament für die Fatigue eine (schwache) Empfehlung ausgesprochen wurde [9], hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Sommer 2011 festgestellt, dass von diesem Medikament kein wesentlicher Nutzen zu erwarten ist. Daher kann Amantadin grundsätzlich nicht (mehr) im Sinne der »Off-Label-Use«-Regelung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Es bleibt jedoch die Möglichkeit bestehen, dass entsprechend § 31 SGB V (Arznei- und Verbandmittel) »der Vertragsarzt Arzneimittel, die auf Grund der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 (Arzneimittel-Richtlinie) von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen kann«.

Modafinil erschien in früheren Studien erfolgversprechend. Allerdings konnte in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten, randomisierten Studie mit 115 MS-Patienten nach fünf Wochen zwar eine Verbesserung der Fatigue (MFIS) für beide Gruppen gefunden werden, zwischen Placebo und Modafinil ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede [49]. Daher kann ein genereller Einsatz bei der MS nicht empfohlen werden [30]. Möglicherweise ist Modafinil bei den Patienten wirksam, bei denen sich eine Aufmerksamkeitsstörung als Ursache der Fatigue nachweisen lässt – erste eigene Erfahrungen deuten darauf hin (Abbildung 3). Die Dosierung beträgt initial 50–100 mg und kann auf 2 x 100 mg (morgens und mittags) gesteigert werden, höhere Dosen sollten vermieden werden. Die zu erwartenden Nebenwirkungen umfassen Nervosität, Schlafstörungen (und damit bei zu hoher Dosierung möglicherweise die Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik), Herzrasen, Schwindel und erhöhte Leberwerte. Allerdings ist auch Modafinil nicht für die Behandlung der MS-bedingten Fatigue zugelassen, weshalb die Kosten in der Regel nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden.

Für Pemolin, L-Carnitin, Prokarin, 4-Aminopyridin (Fampridin) und Ginkgo biloba wurden in kleineren, kontrollierten Studien keine bzw. inkonsistente Effekte gefunden, daher können diese Substanzen nicht generell empfohlen werden, auch wenn einzelne Patienten davon zu profitieren scheinen. Eine Crossover-Studie mit 30 Patienten berichtete über positive Effekte mit Acetylsalicylsäure (ASS) 1.300 mg täglich im Vergleich zu Placebo [53], wobei die Bedeutung dieses Befunds derzeit unklar ist. Möglicherweise sind ASS (und andere nicht-steroidale Antiphlogistika) bei den Patienten

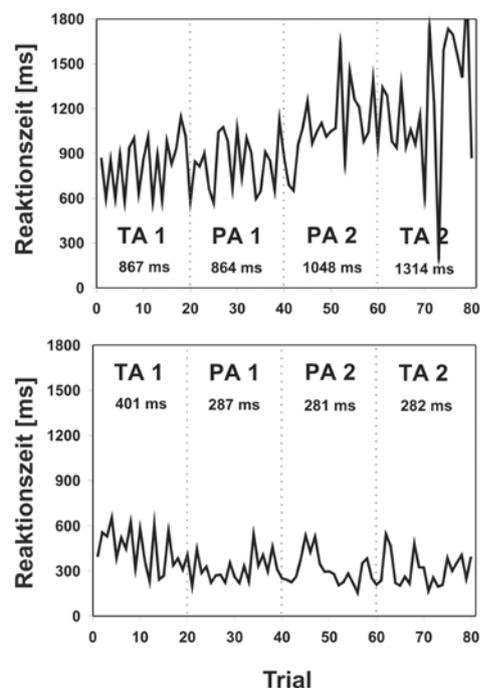


Abb. 3: Aufmerksamkeitsstestung der MS-Patientin aus Abbildung 2 vor (oben) und unter einer Therapie mit Modafinil 100 mg morgens (unten). Dargestellt sind die Reaktionszeiten aus dem Subtest »Alertness« der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) mit insgesamt vier Durchgängen (TA = tonische Alertness, ohne Hinweisreiz, PA = phasische Alertness, mit Hinweisreiz) und je 20 Reizen. Die mediane Reaktionszeit für jeden Durchgang ist in der Grafik angegeben. Während die Testung ohne medikamentöse Therapie eine ausgeprägte Fatigue anzeigt, sind die Reaktionszeiten unter Modafinil wesentlich gebessert; parallel dazu gab die Patientin eine deutliche Verbesserung ihrer Fatigue-Symptomatik an.

wirksam, bei denen die Fatigue zumindest teilweise über proinflammatorische Zytokine vermittelt wird. In diesen Fällen können derartige Substanzen bei positiver individueller Erfahrung bedarfsweise eingenommen werden.

Fatigue-Management im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof

Die vielfältigen Beobachtungen und Ergebnisse unserer Studien sind in ein Konzept zur Behandlung der Fatigue eingeflossen, das zum einen aus einer standardisierten Diagnostik, zum anderen aber auch aus einem multimodalen Therapieangebot besteht. Zur quantitativen Erfassung führen wir neben dem WEIMuS-Fragebogen (subjektive Dimension) in unserer neuropsychologischen Abteilung mit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung eine Testung der Alertness durch. Bei unauffälligem Befund und subjektiv berichteter Fatigue-Symptomatik wiederholen wir die Testung am Nachmittag im Sinne einer zirkadianen Aufmerksamkeitsstestung, um tagesformabhängige Schwankungen zu erfassen. Das Behandlungskonzept ist multimodal und besteht aus mehreren Komponenten, wobei die Neuropsychologie eine wesentliche Rolle einnimmt,

nicht nur wegen der diagnostischen Abklärung. Hier finden Beratungsgespräche für Patienten und Angehörige, Vermittlung von Energiemanagement-Strategien, eine begleitende Psychotherapie (Verhaltenstherapie sowie Elemente der achtsamkeitsbasierten Therapie) und ggf. ein spezifisches Training der Aufmerksamkeit statt. In der physiotherapeutischen Abteilung erfolgt neben der Rehabilitation motorischer und koordinativer Defizite ein Ausdauertraining (Ergometertraining bzw. Nordic Walking), das die individuelle Belastbarkeit berücksichtigt und ständig an die erreichten Fortschritte angepasst wird. Im Rahmen der ärztlichen Visiten werden Kühlelemente wie Kühlwesten und andere Kühlelemente vorgestellt, in enger Absprache mit der neuropsychologischen Abteilung und in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Aufmerksamkeitsstestung erfolgen medikamentöse Therapieversuche mit Amantadin bzw. Modafinil in steigender Dosierung. In jedem Fall wird der Therapieerfolg nach etwa zwei Wochen anhand der WEIMuS-Skala und einer erneuten Aufmerksamkeitsstestung überprüft. Eine Zusammenfassung der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen findet sich in Tabelle 3. Damit kann zwar keine vollständige Rückbildung der Fatigue-Symptomatik erzielt werden, oftmals ist aber eine wesentliche Verbesserung zu beobachten. Das Ziel weiterer Forschungsvorhaben ist es nun, die individuell zugrundeliegenden Ursachen für die Fatigue aufzudecken und die Effekte unseres multimodalen Fatigue-Managements auf Alltagsrelevanz und beruflicher Leistungsfähigkeit in kontrollierten Studien weiter zu untersuchen.

Diagnostische Maßnahmen

- WEIMuS-Fragebogen (subjektive Dimension)
- Aufmerksamkeitsstestung (Subtest „Alertness“ aus der TAP), ggf. Wiederholung am Nachmittag

Therapeutische Maßnahmen

- Aufklärung der Betroffenen (Fatigue ist ein Symptom der Erkrankung)
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr (2–3 l pro Tag)
- Kühlung (kalte Getränke, Kühlweste, Klimaanlage)
- Energie-Management mit Priorisierung, Tagesstrukturierung und ausreichenden Ruhepausen
- Psychotherapie wie kognitive Verhaltenstherapie oder achtsamkeitsbasierte Therapie
- körperliche Betätigung (Ausdauertraining), z. B. Fahrrad-Ergometrie oder Nordic Walking
- ggf. spezifisches Training der Aufmerksamkeit
- Medikamentöser Therapieversuch mit Amantadin bzw. Modafinil (bei pathologischer Aufmerksamkeitsstestung) und Überprüfung des Therapieerfolgs nach ca. 2 Wochen

Tab. 3: Fatigue-Management im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof

Literatur

1. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; 6: 181-185.
2. 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.
3. 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.
4. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147-153.
5. Claros-Salinas D, Bratzke D, Greitemann G, Nickisch N, Ochs L, Schroter H. Fatigue-related diurnal variations of cognitive

- performance in multiple sclerosis and stroke patients. *J Neurol Sci* 2010; 295: 75-81.
6. Claros-Salinas D, Cunderlik VC, Greitemann G. Zurück in den Beruf - subjektive und objektive Perspektiven berufsorientierter Neurorehabilitation. *Neurol Rehabil* 2012; 18: 275-290.
7. Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M et al. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehabil* 2013; 23: 182-201.
8. Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 251-257.
9. DGN / KKNMS: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_2012/pdf/ll_31_2012_diagnose_und_therapie_der_multiplen_sklerose.pdf 2012 (16.06.14).
10. Engel C, Greim B, Zettl UK. Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im frühen Verlauf der Multiplen Sklerose. *Akt Neurol* 2004; 31 (Suppl 1): S51-S52 (Abstract).
11. 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.
12. Flachenecker P. Pathophysiologie und Abgrenzung zu anderen Symptomen und Erkrankungen. In: Penner IK (ed) *Fatigue bei Multipler Sklerose*. Hippocampus Verlag, Bad Honnef 2009; 20-38.
13. Flachenecker P. Leitlinien zur symptomatischen Therapie der MS - Kognitive Störungen und Fatigue. *Neurol Rehabil* 2012; 18: 382 (Abstract).
14. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 2004; 10: 165-169.
15. Flachenecker P, König H, Meissner H, Müller G, Rieckmann P. Fatigue bei Multipler Sklerose: Validierung des »Würzburger Erschöpfungs-Inventars bei Multipler Sklerose (WEIMuS)«. *Neurol Rehabil* 2008; 14: 299-306.
16. Flachenecker P, Kos D. Fatigue. In: Henze T (ed) *Recommendations on rehabilitation services for persons with multiple sclerosis in Europe*. Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS), Brüssel 2011; 18-19.
17. 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.
18. Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler* 2008; 14: 274-277.
19. Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka KV, Rieckmann P. »Fatigue« bei multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des »Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose« (WEIMuS). *Nervenarzt* 2006; 77: 165-172.
20. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003; 61: 851-854.
21. Genova HM, Rajagopalan V, DeLuca J et al. Examination of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2013; 8: e78811.
22. Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57: 676-681.
23. Grossman P, Kappos L, Gensicke H et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology* 2010; 75: 1141-1149.
24. 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.
25. Iriarte J, Katsamakakis G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 10-6.
26. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013; 80: 409-416.

27. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 91-100.
28. 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
29. 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.
30. Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil : an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68: 1803-1839.
31. Meissner H, Frey R, Flachenecker P. Multiple Sklerose und Fatigue - hat ein spezifisches Aufmerksamkeitsstraining positive Effekte auf die Fatigue-Symptomatik? *Akt Neurol* 2012 (Abstract).
32. Meissner H, Pfizner A, Zettl UK, Flachenecker P. Fatigue in multiple sclerosis: correlation to intensity of attention during inpatient rehabilitation. *Mult Scler* 2009; 15: S226 (Abstract).
33. 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 (Abstract).
34. 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, D.C., 1998.
35. NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60: 1955-1960.
36. Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Adv Nurs* 2006; 56: 617-635.
37. Neumann M, Sterr A, Claros-Salinas D, Gutler R, Ulrich R, Dettmers C. Modulation of alertness by sustained cognitive demand in MS as surrogate measure of fatigue and fatigability. *J Neurol Sci* 2014; 340: 178-182.
38. 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.
39. Penner IK, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler* 2009; 15: 1509-1517.
40. Pfizner A, Zettl U, Flachenecker P. Effekte eines Ausdauertrainings unter normobaren Hypoxiebedingungen auf die Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose: Ergebnisse einer randomisierten prospektiven Studie. *Neurol Rehab* 2013; 19: 400 (Abstract).
41. Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002818.
42. Rammohan KW, Lynn DJ. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 65: 1995-1997.
43. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003980.
44. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 165-70.
45. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993; 37: 753-62.
46. Sehle A, Neumann M, Spiteri S, Dettmers C. Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen bei der MS. *neuroreha* 2014; 6: 22-28.
47. Sheng WS, Hu S, Lamkin A, Peterson PK, Chao CC. Susceptibility to immunologically mediated fatigue in C57/BL/6 versus Balb/c mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 81: 161-167.

Fatigue in multiple sclerosis – how to diagnose, how to treat?

P. Flachenecker, H. Meißner

Abstract

Fatigue is one of the most common and disabling symptoms in multiple sclerosis (MS) and clearly different from normal tiredness. Patients suffer from feelings of lassitude and abnormal tiredness that may increase during the day as well as lack of energy and motivation, which all may impact activities of daily living and work ability. The pathogenesis is still unknown and may involve different mechanisms such as lesions of cortical and/or subcortical motor pathways with involvement of motor cortex and basal ganglia, decreased energy metabolism in the frontal cortex, autonomic dysfunction, endocrine disturbances and dysregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. These “primary” fatigue needs to be differentiated from secondary mechanisms such as sleep disorders, anemia and thyroid dysfunction, but also from depression and cognitive deficits. The subjective dimension of fatigue may be evaluated with standardized questionnaires. There is increasing evidence that fatigue may be properly assessed with attention tests of alertness. Drug treatment, i. e. amantadine and modafinil, is often not efficient. Therefore, management of fatigue consists of non-pharmacological measures such as counselling of patients and caregivers, structuring the day with regular breaks, energy management programs, cooling, specific neuropsychological training (attention) and exercise. These methods may be administered during multidisciplinary rehabilitation and are now part of the fatigue concept in the Neurological Rehabilitation Center Quellenhof.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, attention, therapy, rehabilitation

Neurol Rehabil 2014; 20 (5): 273–281

© Hippocampus Verlag 2014

48. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315-325.
49. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64: 1139-1143.
50. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009; 256: 1932-1935.
51. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996; 53: 642-649.
52. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1134-1140.
53. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 1267-1269.

Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Peter Flachenecker
Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof
Sana Kliniken AG
Kuranlagenallee 2
D-75323 Bad Wildbad
E-Mail: peter.flachenecker@sana.de