

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/173086>

Please be advised that this information was generated on 2019-02-16 and may be subject to change.

Diagnostik der Fatigue bei Multipler Sklerose

Assessment of Fatigue in Multiple Sclerosis

Autoren

Carina Sander^{1,2}, Hans-Ulrich Voelter³, Hans-Peter Schlake⁴, Paul Eling⁵, Helmut Hildebrand^{2,3}

Institute

- 1 Rehasentrum Wilhelmshaven, Neuropsychologie, Wilhelmshaven
- 2 Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Department für Psychologie, Oldenburg
- 3 Klinikum Bremen-Ost gGmbH, Neurologie, Bremen
- 4 Rehasentrum Wilhelmshaven, Neurologie, Wilhelmshaven
- 5 Radboud Universiteit Donders Institute for Brain Cognition and Behaviour, Cognitive Neuropsychology, Brain & Cognition 3: Cognitive Neuropsychology, Nijmegen, Netherlands

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose, Fatigue, Diagnostik, Übersicht

Key words

multiple sclerosis, fatigue, assessment, review

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-104378>

Akt Neurol 2017; 44: 252–259

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Carina Sander, Rehasentrum Wilhelmshaven, Neuropsychologie, Bremer Str. 2, 26382 Wilhelmshaven
Carina.Sander@uni-oldenburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei Multipler Sklerose (MS) und hat deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität sowie die Berufstätigkeit. Die adäquate Messung der erlebten Fatigue ist aber auch heutzutage noch mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Ziel der Arbeit In dem vorliegenden Übersichtsartikel sollen verschiedene Möglichkeiten der Erfassung der Fatigue mit Hilfe von Fragebögen, klinischen Interviews oder der objektiven Messung kognitiver Leistungen dargestellt werden. Weiter soll ein strukturierter Ansatz zur Fatigue-Diagnostik vorgeschlagen werden.

Ergebnisse Klinische Kriterien MS-bezogener Fatigue umfassen relevante Kernsymptome, Alltagsrelevanz, den kausal wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Krankheitsursache (d. h. der zugrunde liegenden MS) sowie einen Aus-

schluss möglicher anderer somatischer wie psychischer Ursachen. Empfohlen werden, aufgrund der Studienlage sowie der Einteilung in kognitive und motorische Fatigue, als adäquate Fragebögen das Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose (WEIMUS) sowie die Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC). Zusätzlich sollten eine eventuelle Depression, die Schlafqualität sowie die Tagesschläfrigkeit erfasst werden. Eine testpsychologische Objektivierung sollte versucht werden. Dabei sollten die generelle kognitive Leistungsfähigkeit sowie die kognitive Leistungsfähigkeit unter Monotonie (Vigilanz) erhoben werden. Dies kann auch für eine Einschätzung der Arbeitsfähigkeit hilfreich sein. Diese Objektivierung der Fatigue ist zudem auch prognostisch bedeutsam, da es Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Schubhäufigkeit, der Wandlung des Status eines „Clinically Isolated Syndrome“ (CIS) zu einer MS-Diagnose sowie einer vermehrten Hirnatrophie gibt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass trotz einer wachsenden Konvergenz bei den Diagnosekriterien die Studienlage zur subjektiven sowie objektiven Erfassung der Fatigue noch nicht ausreichend ist und weiterhin Forschungsbedarf besteht.

ABSTRACT

Background Fatigue is one of the most common symptoms in multiple sclerosis (MS) with a significant impact on the quality of life as well as on the professional activity. However, the adequate measurement of fatigue is still not clear.

Objective The aim of this review is to present various possibilities for the assessment of fatigue by means of questionnaires, clinical interviews, or the objective measurement of cognitive performance. A structured approach for the assessment of fatigue is also proposed.

Results Clinical criteria of MS-related fatigue include relevant core symptoms, daily relevance, the probable causal relationship with the disease (i.e. the underlying MS), as well as the exclusion of other somatic and psychological causes. The Würzburg exhaustion inventory in multiple sclerosis (WEIMUS) as well as the Fatigue Severity Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) are recommended as adequate questionnaires based on the study situation as well as the classification into cognitive and motor fatigue. Depression, sleep quality and daytime sleepiness should be recorded. Psychological objectification should be at-

tempted. The overall cognitive performance as well as cognitive performance under monotony (vigilance) should be assessed. This objectification of fatigue is also prognostically significant, as it is indicative of a link with the frequency of change, the change in the status of a clinically isolated syndrome (CIS) to an MS diagnosis, and increased cerebral atrophy.

Despite a growing convergence in the diagnostic criteria, there is still a need for research on subjective and objective assessment of fatigue.

Einleitung

Fatigue ist mit einer Prävalenz von mindestens 65% [1, 2] eines der häufigsten Symptome bei Multipler Sklerose (MS) und hat weitreichende Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Berufstätigkeit, selbst wenn man den Grad der motorischen Beeinträchtigung statistisch mitberücksichtigt [3]. Fatigue ist ein subjektives Empfinden von Energielosigkeit und Erschöpfung, welches direkt nur in Form verbaler Reporte gemessen werden kann. Unter Fatigue werden vermutlich, nicht zuletzt aufgrund ihres primär subjektiven Charakters, unterschiedliche Aspekte menschlichen Erlebens und Verhaltens verstanden. Deswegen basiert ihre Messung im Wesentlichen auf Fragebögen und klinischen Interviews. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass der Aufbau dieser beiden Erfassungsmethoden selbst wieder von dem inneren Modell abhängig ist, welches der Explorierende mitbringt. Dieses bestimmt den Inhalt, die Anzahl und Richtung der Fragen, welche den Patienten mit Fatigue gestellt werden.

Trotz des genuin subjektiven Empfindungscharakters von Fatigue lassen sich verschiedene Methoden unterscheiden, mit denen diese gemessen und diagnostiziert werden kann. Diese lassen sich am besten dahingehend unterteilen, ob einerseits der reine Zustand oder andererseits seine Veränderung subjektiv oder objektiv erfasst werden soll. Die herkömmlichen Fragebögen erfassen den Zustand mittels einer subjektiven Methodik (Antworten auf bestimmte Fragen). Dabei werden Fragen verwendet, welche die Einstufung des momentanen Befindens („state“) erfassen [4]. Sie erfassen nicht die erlebte Veränderung der Fatigue in bestimmten be- oder entlastenden Situationen. Ähnlich lässt sich der Versuch einer objektiven Verhaltens erfassung von Fatigue einteilen: Einerseits ist in der Vergangenheit versucht worden, Fatigue unmittelbar durch die Anwendung von Tests zu messen, wobei Patienten mit Fatigue und ohne Fatigue miteinander verglichen wurden und unterschiedliche Leistungen in den angewandten Tests vermutet wurden. Andererseits stand die Zunahme von Leistungseinbußen und Fatigue unter einer dauerhaften Belastungssituation im Mittelpunkt, wobei entweder eine motorische oder eine kognitive Leistung abverlangt wurde. Im Folgenden wird ein Überblick über die vorliegenden Ergebnisse gegeben, die mit diesen Methoden erlangt wurden. Dabei liegt der Schwerpunkt naturgemäß auf den Fragebögen zur Erfassung von Fatigue, da diese weiterhin den Mittelpunkt der Fatigue-Diagnostik ausmachen.

Klinische Kriterien für die Diagnose „Fatigue“

Für die klinische Diagnose von MS-bezogener Fatigue bestehen aktuell keine einheitlichen Richtlinien, sondern eher verschiedene Empfehlungen zur Definition von Fatigue und die Möglichkeit ihrer Messung durch Fragebögen. Kluger et al. haben deshalb unter Rückgriff auf einen früheren Übersichtsartikel [4] für Fatigue bei Patienten mit Morbus-Parkinson Kriterien für die Feststellung von Fatigue vorgeschlagen [5], welche hier übersetzt und auf die Erkrankung MS angepasst wurden (siehe ► Tab. 1). Dabei soll durch Punkt A eine Differenzierung zu einer normalen physiologischen Ermüdung geschaffen werden (welche bereits zu einem Wert von drei führen könnte), indem mindestens 4 der möglichen 9 Punkte bestätigt werden müssen. Durch Punkt B wird der Einfluss auf das soziale sowie berufliche Leben eingeschlossen. Punkt C soll den Zusammenhang zur Grunderkrankung sichern und Punkt D andere mögliche Ursachen der Fatigue ausschließen.

Die in ► Tab. 1 vorgenommene Präzisierung der Fatigue-Kriterien erscheint sehr gelungen; ihre direkte Übertragung in die klinische Praxis ist auch bei MS-Patienten zu empfehlen (inkl. des Punktes D, welcher vermutlich nicht immer mit der nötigen Intensität angegangen wird).

Fragebögen zur Diagnose der Fatigue

Diagnose klinisch relevanter Fatigue

Die Funktionalität, Validität und Reliabilität existierender deutschsprachiger Fragebögen zur Messung von Fatigue wurde in den letzten Jahren in verschiedenen Reviews [6–14] analysiert und zusammengefasst. Wir verweisen auf diese Reviews, um deren Ergebnisse, die wir in ► Tab. 2 zusammengefasst haben, kurz darzustellen und dann einige zusätzliche Aspekte zu diskutieren (weitere englischsprachige Verfahren sind u. a. bei Khan, Amatya und Galea [13] nachzulesen).

Die Funktionalität von Fragebögen hängt vom Anwendungszweck ab. Hierbei stehen zwei diametral entgegengesetzte Fragen im Mittelpunkt: Zum einen kann durch die Anwendung der Fragebögen eine Unterscheidung von Patienten, welche klinisch relevante Fatigue zeigen, von denen, die keine klinisch relevante Fatigue zeigen, erfolgen. Fragebögen, welche diesem Zweck gewidmet sind, sollten entsprechende Cut-off-Werte aufweisen, die eine solche Diskrimination erlauben. Zudem sollten sie alle relevanten Aspekte von Fatigue erfassen und möglichst für diese unterschiedliche Cut-off-Werte vorhalten. Geeignet wären unserer Ansicht nach der WEIMUS, der FSMC sowie der MFIS (siehe ► Tab. 2). Zum anderen steht die Veränderungsmessung im Mittelpunkt, d. h. inwieweit eine bestimmte Intervention eine Veränderung in einem bestimmten Aspekt des Fatigue-Erlebens herbeiführt. Solche Fragebögen sind in der Regel unidimensional und sollten eine hohe Reliabilität aufweisen, damit auch kleine Test-Retest-Abweichungen als interpretierbare Veränderungen erfasst werden. Der WEIMUS sowie der FSMC erfüllen auch als mehrdimensionale Fragebögen diese Kriterien (siehe ► Tab. 2).

► **Tab. 1** Kriterien für die Diagnose von MS-bezogener Fatigue basierend auf den Kriterien für die Feststellung von Fatigue bei Patienten mit Morbus Parkinson nach Kluger et al. [5].

A.	Symptome
	1. Die Symptome können durch Routinehandlung des Alltags ausgelöst werden.
	2. Die Symptome können nach geringer oder gar keiner Anstrengung auftreten.
	3. Die Symptome begrenzen die Art, die Intensität und die Dauer der von dem Patienten ausgeübten Tätigkeit.
	4. Die Symptome lassen sich durch Pausen nicht sicher auflösen bzw. erfordern verlängerte Pausen.
	5. Die Symptomatik kann durch geistige Aufgaben sowie Situationen, die Daueraufmerksamkeit erfordern, wie auch soziale Interaktionen ausgelöst werden.
	6. Aus Angst vor einer Verschlechterung der Symptome vermeiden die Patienten anstrengende Tätigkeiten.
	7. Schon leichte bis mittlere Anstrengung kann zu einer Verschlechterung der Symptome für Stunden bis Tage führen.
	8. Der Symptomverlauf weist einen regelmäßigen Tagesrhythmus auf, unabhängig von den Tätigkeiten, die ausgeübt werden (z. B. eine Verschlechterung der Symptomatik am Nachmittag).
	9. Das Auftreten der Symptome ist nicht vorhersehbar, sie können ohne Vorwarnung und plötzlich auftreten.
B.	Die Fatigue verursacht bei dem Patienten klinisch relevanten Stress oder eine Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit im sozialen, beruflichen oder einem anderen wichtigen Bereich.
C.	Es gibt aufgrund der Krankheitsgeschichte sowie der physischen Untersuchung Hinweise, dass die Fatigue im Zusammenhang mit der Erkrankung an Multipler Sklerose steht.
D.	Die Symptome sind nicht primär eine Folge einer komorbiden psychiatrischen Störung (z. B. einer Depression), einer Schlafstörung (z. B. einer obstruktiven Schlafapnoe) oder anderer gesundheitlicher Störung (z. B. einer Anämie, einer Herzerkrankung).

Die Patienten müssen deutlich verminderte Energielevel oder vermehrte Anstrengung erleben, wobei das Ausmaß dieses Erlebens gegenüber den durchgeführten Aufgaben oder dem generellen Ausmaß an Aktivität unangemessen ist. Die Symptome müssen täglich für den überwiegenden Teil des Tages oder zumindest für fast alle Tage während des letzten Monats erlebt worden sein. Zudem müssen die Patienten 4 oder mehr Symptome aus dem folgenden Abschnitt A sowie die Kriterien für die Abschnitte B, C und D erfüllen.

► **Tab. 2** Überblick über die deutschsprachigen MS-Fatigue-Fragebögen.

Name	Zahl der Items	Formen der Fatigue	Konstruktvalidität	Re-Test-Reliabilität	Anwendungsbereich
FSS [9]	9	generelle Fatigue	exzellent [7, 10]	akzeptabel (über 6 Monate) [6, 7]	<ul style="list-style-type: none"> Erfassung von Fatigue (Screening) Insbesondere für Messung der motorischen Fatigue [7] Verlaufsbeobachtung [7]
WEIMUS [11]	17	kognitive und motorische Fatigue	exzellent [12]	exzellent (über 14 Tage) [11]	<ul style="list-style-type: none"> Erfassung von Fatigue
FSMC [13]	20	kognitive und motorische Fatigue	exzellent [13]	exzellent (über 4 Wochen) [13]	<ul style="list-style-type: none"> Erfassung von Fatigue Einstufung des Schweregrades der Fatigue [13]
MFIS [14]	21	kognitive, motorische und psychosoziale Fatigue	hoch (insbesondere in Bezug auf die motorischen Aspekte der Fatigue) [7]	akzeptabel (über 6 Monate) [6, 7]	<ul style="list-style-type: none"> Einfluss der Fatigue insbesondere für Messung des Einflusses der Fatigue auf die Motorik [7] Verlaufsbeobachtung [7]

FSS: Fatigue Severity Scale, WEIMUS: Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose, FSMC: Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale

Was die Konstruktvalidität angeht, so erfüllen nicht alle der Fragebögen das Kriterium einer differenzierten Erfassung unterschiedlicher Aspekte von Fatigue. So unterscheidet die Fatigue Severity Scale, welche sicherlich die am häufigsten verwendete Fatigue-Skala ist, nicht zwischen motorischer und kognitiver Fatigue, während z. B. der MFIS, die WEIMUS und die FSMC eine solche Unterscheidung vorsehen und auch differenzierte Cut-off-Werte anbieten. Der MFIS-Fragebogen sieht zudem die Dimension einer sozial interaktiven Fatigue vor. Allerdings gibt es bis heute keinen Nachweis, dass diese Dimension wirklich eine eigenständige Ausprägungsform für Fatigue darstellt.

Dagegen ist der Unterschied zwischen motorischer und kognitiver Fatigue vom Augenschein her plausibel, und es konnte inzwischen auch gezeigt werden, dass dieser Aspekt durchaus eine prognostische Bedeutung haben könnte. In einer eigenen aktuellen Studie [15] konnte gezeigt werden, dass die Angabe von kognitiver Fatigue zum Zeitpunkt t1 die Entwicklung von Hirnatrophie und subklinischer Demyelinisierung im Bereich des Balkens sowie die Schubrate für den Verlauf der folgenden 17 Monate voraussagt. Beim Vorliegen einer motorischen Fatigue zum Zeitpunkt t1 konnte hingegen kein Zusammenhang zur Schubrate oder zu einer Hirnatrophie oder subklinischer Demyelinisierung im Bereich des Balkens gefunden werden [15].

Die verschiedene Dimensionalität der Fragebögen könnte auch ein Grund dafür sein, dass die Korrelation zwischen verschiedenen Fragebögen zwar in der Regel moderat aber nicht unbedingt hoch ist. Flachenecker et al. zeigten beispielsweise, dass die Korrelation zwischen MFIS und FSS sich im Bereich eines r von 0,56 bewegt, was einer gemeinsam erklärten Varianz von nur 31% entspricht, was gleichzeitig bedeutet, dass wesentliche Anteile der erfassten Varianz unterschiedlich aufgeklärt werden [16]. Nach unseren Daten auf Grundlage von 168 Patienten mit MS, welche im Kontext verschiedener Forschungsprojekte befragt wurden, korrelieren FSS und FSMC Gesamtscore mit einem r von 0,76, was immerhin einer gemeinsam erklärten Varianz von annähernd 60% entspricht.

Insgesamt muss allerdings festgehalten werden, dass vergleichende Studien zwischen den Fragebögen sowie zur externen Validität der Fatigue-Fragebögen rar sind und noch seltener solche, welche sich mit der Frage beschäftigen, ob die Graduierung von leichter, mittelschwerer und schwerer Fatigue vergleichbar und aussagekräftig ist. Die Feststellung klinisch relevanter Fatigue würde aber genau eine solche Außenvalidierung voraussetzen.

In der Vergangenheit haben wir eine Reihe von Studien durchgeführt, bei denen unter anderem die Berufstätigkeit abgefragt und eine ganze Reihe von Fragebögen zur Fatigue, aber auch zur Depression, zur Schlafqualität und zur Tagesmüdigkeit angewendet wurden. Für die Erfassung der Fatigue griffen wir auf die FSS und die FSMC zurück. Die FSMC bietet dabei als einziger der in ► Tab. 2 aufgeführten Fatigue-Fragebögen Cut-off-Scores für die Einstufung des Schweregrades der Fatigue. Unterteilt man unsere Daten der 168 MS-Patienten (siehe oben) nach dem Status der Berufstätigkeit in Vollzeittätigkeit ($n = 36$), Halbtagestätigkeit ($n = 35$), keine berufliche Tätigkeit (meist

Frauen mit Kindern) ($n = 21$) und Berentete ($n = 76$), dann ergibt, bei statistischer Kontrolle, nur der Gesamtwert der FSMC einen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen. Berentete weisen signifikant höhere Fatigue-Werte auf als die berufstätigen Gruppen. Dagegen sind die Ergebnisse für die anderen Fragebögen (wie auch die FSS) weit davon entfernt, signifikante Unterschiede zu zeigen.

Eine entsprechende Validierung der Fatigue-Skalen wäre auch hinsichtlich der klinischen Relevanz der vorgeschlagenen Cut-off-Werte sinnvoll, allerdings sind den Autoren solche Studien unbekannt. In unserer Datenbank waren nach FSS 44,4% der MS-Patienten ohne Fatigue ($FSS < 4$) vollzeitberufstätig und 38,8% mit mindestens moderater Fatigue ($FSS > 5$). Bei den RentnerInnen lag das Verhältnis bei 27,6% zu 44,7%. Für die Gesamtsumme des FSMC lag das Verhältnis für die Vollzeitberufstätigen bei 16,7% zu 44,4% und für die RentnerInnen bei 3,9% zu 80,3%. Immerhin 92% der RentnerInnen leiden gemäß des FSMC unter mindestens mittelschwerer Fatigue (beim FSS nur obige 44,7%). Diese Zahlen zeigen, dass die externe Validität der Schweregradeinteilung des FSMC die des FSS deutlich übersteigt. Aber immerhin schätzen auch 44,4% der Vollzeitberufstätigen im FSMC ihre Fatigue als schwer ein, was dokumentiert, dass das bloße Ausmaß der berichteten Fatigue nicht hinreichend für die Entscheidung sozialmedizinischer Fragen sein dürfte.

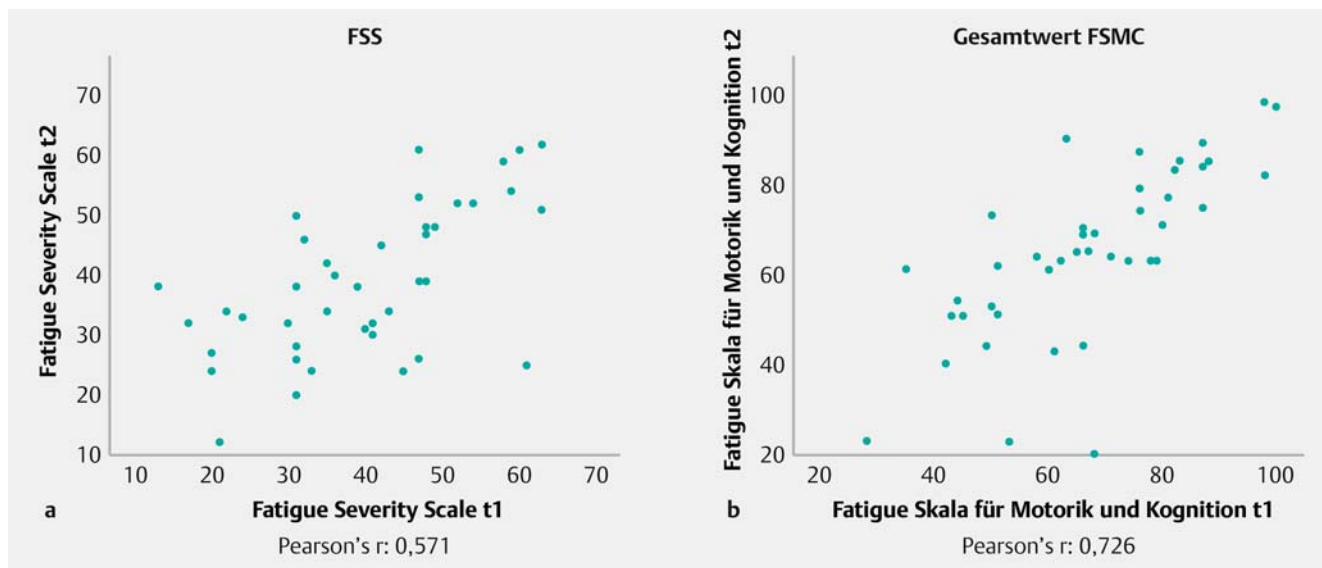
Erfreulicherweise wird dagegen die Reliabilität der meisten Fatigue-Fragebögen in den von uns erwähnten Reviews als hinreichend angenommen, was auch die Untersuchung von Flachenecker gezeigt hat (► Tab. 2) [6].

Was den pragmatischen Aspekt der unterschiedlichen Zeitdauer, die das Ausfüllen der Fragebögen erfordert, angeht, so liegen aus unserer Sicht alle in einem Bereich, der als pragmatisch tolerabel angesehen werden kann (ca. 5 – 10 Minuten).

Erfassung klinisch relevanter Veränderungen des Fatigue-Erlebens

Für die kurzfristige Erfassung klinisch relevanter Veränderungen des Fatigue-Erlebens (z. B. unmittelbar nach einer Entspannungsübung oder 1 – 2 Stunden nach Gabe von L-Dopa) sind die meisten Fatigue-Fragebögen nicht konzipiert, weil sie zumeist die innere Mittelung des Fatigue-Erlebens über einen bestimmten Zeitraum voraussetzen (siehe die entsprechenden Anwendungsmanuale). In der Regel bedient sich die Forschung deshalb sogenannter visueller Analog-Skalen. Dieser Wechsel auf eine andere Darstellungsweise ist jedoch ungünstig, weil verschiedene Studien zeigen, dass solche Analog-Skalen nur schwach bis moderat mit umfassenderen Fatigue-Skalen korrelieren.

Geht es um die Abschätzung einer längerfristigen Intervention mit einem Zwischenraum von mindestens 2 Wochen, dann können auch die herkömmlichen Fatigue-Skalen zur Veränderungsmessung herangezogen werden. Allerdings ist über ihre Sensitivität und Spezifität in der Erfassung von Veränderung des Fatigue-Erlebens wenig bis gar nichts bekannt. Aufgrund der Literatursichtung kommt Learmonth et al. in seinem Review zu dem Ergebnis, dass die FSS für die Messung von Veränderung im Fatigue-Erleben geeignet ist, während für die meisten ande-



► **Abb. 1** Korrelation der Fatigue-Werte der Fatigue Severity Scale (FSS) (a) sowie des Gesamtwertes der Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC) (b) zu Beginn der Studie (t1) sowie nach 17 Monaten (t2) [15].

ren Skalen keine entsprechenden Informationen vorliegen [7]. In unserer nicht interventionellen Verlaufsbeobachtungsstudie [15], bei der MS-Patienten sowie gesunde Kontrollen zu zwei Zeitpunkten mit einem Abstand von 17 Monaten bezüglich vorhandener Fatigue-Symptomatik und hinsichtlich Veränderungen in der Bildgebung untersucht wurden, zeigte sich eine relativ hohe Korrelation für die Unterskalen der FSMC, während die FSS keine hohe Zeitstabilität aufwies (siehe ► **Abb. 1**). Auch die Studie von Johansson et al. ergab ein deutliches Schwanken der erlebten Fatigue über die Zeit, wenn sie mit der FSS erfasst wird [17]. In Ermangelung eines Außenkriteriums und fehlender gezielter Beobachtungsstudien ist es nicht möglich anzugeben, ob diese Schwankungen der FSS-Werte ein Ausdruck hoher Veränderungssensitivität ist oder eine Messungenauigkeit darstellt. In jedem Fall zeigt unser Ergebnis, dass eine mit der FSMC gemessene Veränderung der Fatigue eine hohe Bedeutsamkeit hätte, da die Werte in diesem Fragebogen offensichtlich wenig über die Zeit schwanken.

In einer Studie von Learmonth et al. zur Erfassung der psychometrischen Eigenschaften der FSS sowie der MFIS über 6 Monate wurde auch die klinisch relevante Veränderung gemessen. Für die FSS ergeben sich 1,9 Punkte (38% des Total Scores), um eine klinisch relevante Veränderung zu messen. Für die MFIS ergeben sich 20,2 Punkte, welche notwendig sind, um eine klinisch relevante Veränderung des Scores zu erreichen [7].

Svenningsson, Falk, Celius et al. [18] untersuchten die Wirkung von Natalizumab auf das Empfinden von Fatigue. Zur Beurteilung der subjektiv empfundenen Fatigue wurde der FSMC genutzt und eine Veränderung von 9 Punkten im Gesamt-Score als klinisch relevant eingeschätzt.

In Ermangelung weiterer entsprechender Studien ist die Festlegung klinisch relevanter Veränderungen in den Fatigue-Fragebögen weitgehend subjektiv. Orientiert man sich an der Einteilung nach Schweregrad, so könnte pragmatisch die

Punktzahl zwischen zwei Schweregraden als klinisch relevant angenommen werden. Das wäre bei der FSMC ein Wert von 6 Punkten pro Skala (also für die kognitive und für die motorische Skala). Würde man für die FSMC eine solche Veränderung von einer $\frac{1}{2}$ SD als klinisch relevant festlegen, dann entspräche dies nach eigenen Daten einer Veränderung von 4 Punkten. Dies stimmt mit der Einstufung von Svenningsson, Falk, Celcius et al. [18] weitgehend überein, da die von uns berechneten für eine klinische Veränderung notwendigen 4 Punkte pro Subskala nahezu mit den für die Gesamt-Skala notwendigen 9 Punkten übereinstimmen.

Für die FSS wäre dann die Veränderung um einen Durchschnittspunkt relevant (d. h. zwischen leichter Fatigue, FFS von 4 und mittelschwerer Fatigue mit dem FSS-Wert von 5).

Messung des responsiven Erlebens von Fatigue

Im klinischen Alltag steht die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Fatigue im Mittelpunkt. Für die Beurteilung sozialmedizinischer Fragen, aber auch für die Analyse des Verhältnisses von Fatigue und Müdigkeit wäre eine Messung der subjektiven Zunahme von Fatigue unter standardisierten Bedingungen von erheblicher Bedeutung. Im Prinzip wäre diese Fragestellung Teil der Psychophysik: Welche standardisierte Veränderung in der objektiven Belastung oder Entlastung der MS-Patienten entspricht welcher Differenz an Fatigue?

Faktisch gibt es nur sehr wenige Versuche einer solchen psychophysischen Messung der Fatigue, und der überwiegende Teil zeigt, dass sich Ermüdung und Ausprägung der Fatigue zum Ausgangszeitpunkt offensichtlich rein additiv verhalten. So konnte z. B. Moller et al. [19] zeigen, dass bei subjektiv gleicher motorischer Anstrengung gesunde Kontrollen und MS-Pa-

tienten über die Zeit mit dem gleichen Ausmaß an zusätzlicher Fatigue reagieren. Die induzierte Ermüdung nach motorischer Belastung war bei MS-Patienten genauso hoch wie bei Nicht-Patienten und verhielt sich damit additiv zur Ausprägung der Fatigue zum Ausgangszeitpunkt. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Lehmann et al. in einem Cross-over-Experiment, in dem MS-Patienten und gesunde Kontrollen über 10 Minuten eine Arbeitsgedächtnisaufgabe bearbeiteten, dann entweder eine aufregende Videosequenz sahen oder sich entspannen sollten, um erneut die Arbeitsgedächtnisaufgabe auszuführen [20]. Die Gruppe, welche sich zunächst entspannen durfte, bekam danach die Bedingung mit Aufregung, während sich die andere Gruppe entspannen sollte. Das Ergebnis zeigte, dass das Ausmaß der induzierten Müdigkeit in allen Gruppen gleich war (die MS-Gruppe war unterteilt in solche mit und ohne Fatigue) und auch nicht von den Zwischenbedingungen abhängig war. Wir haben in der Vergangenheit die vorliegende Literatur zu diesem Thema systematisch analysiert [21]. Insgesamt gibt es bis dato keine nennenswerten Hinweise, dass sich MS-Patienten und gesunde Kontrolle in dem Zuwachs an Fatigue-Erleben unterscheiden, wenn man sie gleichermaßen belastet. MS-Patienten starten mit einem höheren Ausgangsniveau, unterscheiden sich aber nicht im relativen Zuwachs.

Messung von Fatigue mit neuropsychologischen Testverfahren

Fatigue ist im Kern ein vegetativ-kognitives Syndrom [4], dementsprechend liegt die Vermutung nahe, dass sich Fatigue am besten mit neuropsychologischen Tests messen lassen sollte. Somit können chronische Charakteristika der Fatigue („trait“) erfasst werden [4]. Tatsächlich hat sich aber, wie zwei Reviews gezeigt haben, die Messung der Fatigue via neuropsychologischer Testverfahren als sehr komplex erwiesen [21, 22]. Dabei müssen zwei Strategien unterschieden werden. Zum einen wurde versucht, kognitive Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Fatigue nachzuweisen. Tatsächlich ist dieses Vorhaben für die allermeisten Testverfahren gescheitert. Das Vorhandensein von Fatigue-Erleben bedeutet keineswegs, dass diese Patienten größere Probleme im Bereich des Gedächtnisses, der Sprachfunktionen, der visuo-konstruktiven Funktionen oder auch der Exekutivfunktionen im engeren Sinn haben [21, 23, 24]. Auch wenn viele dieser Untersuchungen unter methodischen Problemen leiden, z.B. häufig aus in der Anwendung für ganz andere Zwecke konstruierter klinischer Testverfahren auf MS-Patienten mit Fatigue bestanden, ist ihre gemeinsame Grundtendenz, dass es keinen Zusammenhang zwischen subjektivem Erleben von Fatigue und kognitiver Leistungsfähigkeit gibt. Inspiriert von der tierexperimentellen Forschung würde man sich theoretisch motivierte Replikationen wünschen, z.B. zwischen kontextuell beeinflusster Gedächtnisleistung und solcher ohne die Notwendigkeit der Berücksichtigung von Kontextinformationen [25]. Trotzdem bleibt es bis zum Vorliegen solcher Studien bei der Feststellung, dass MS-Patienten mit Fatigue sich nach aktuellem Wissen testdiagnostisch nicht durch

die Anwendung von Testbatterien von solchen unterscheiden lassen, die nicht unter Fatigue leiden.

Zum anderen scheinen in diesem Zusammenhang Tests, welche die sustained attention, die Erhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum, oder die Vigilanz, die Aufmerksamkeitsleistung unter Monotonie, betreffen, eine Ausnahme zu bilden. Hier wären als Testverfahren zur Untersuchung dieser Aufmerksamkeitsleistungen der Alertness-Test und der Vigilanz-Test der TAP sowie auch der Symbol Digit Modalities-Test zu nennen. Gerade für den Alertness-Test gibt es eine ganze Reihe von Untersuchungen, die eine valide Trennschärfe zwischen MS-Patientengruppen hinsichtlich des Paradigmas „Fatigue-Erleben“ nahelegen [26–31]. Aufgrund dieser Studienlage sowie Untersuchungen zum Einfluss von kognitiver Beanspruchung und des Tageszeitpunktes auf die gezeigte Leistung im Alertness-Test, jedoch nicht in der Testung der selektiven Aufmerksamkeit [32], ist dieser in einigen Kliniken bereits als Verfahren zur Beurteilung der Berufsfähigkeit anerkannt [31].

Allerdings schränken methodische Probleme die Wertigkeit dieser Ergebnisse ein. So gibt es einen immer wieder replizierten korrelativen Zusammenhang zwischen dem Fatigue-Erleben und dem Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung. Bei Tests, die zeitlich sehr fein differenzieren, kann diese Korrelation dafür sorgen, dass Patienten mit Fatigue schlechter abschneiden, da ihre feinmotorische Leistungsfähigkeit häufig geringer ist. Dies gilt für den Alertness-Test, aber auch für den Symbol Digit Modalities-Test, bei welchem Symbole oder Zahlen in kleine Kästchen geschrieben werden müssen und die Zahl der innerhalb einer Zeitspanne richtig beendeten Kästchen die kritische Variable darstellt. Ein weiteres Problem tritt auf, wenn ausschließlich Patienten mit einer kognitiven Fatigue mit gesunden Kontrollen verglichen werden, jedoch ein Vergleich mit MS-Patienten ohne kognitive Fatigue fehlt (siehe Neumann, Sterr, Claros-Salinas et al. [26] sowie Claros-Salinas, Dittmer, Neumann et al. [29]). Dadurch ist nicht sichergestellt, dass die gezeigte Verschlechterung in der Reaktionszeit auf eine vorliegende kognitive Fatigue zurückzuführen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Verlangsamung der Reaktionszeiten mit der Grunderkrankung MS zusammenhängt.

Hinzu kommt, dass in einigen dieser Untersuchungen das Ausmaß der Depressivität nicht immer statistisch hinreichend kontrolliert wurde [28]. Claros-Salinas, Dittmer, Neumann et al. [29] sowie Neumann, Sterr, Claros-Salinas et al. [26] schlossen Patienten mit einer moderaten bis schweren Depression aus, berücksichtigten in der Analyse den BDI-II-Wert jedoch nicht mehr, sodass die Auswirkung einer leichten Depression nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann (siehe [26, 29]). Zudem betraf die Korrelation mit dem Fatigue-Erleben nicht den Kennwert der phasischen Alertness, sondern auch die Reaktionszeit, bei der durch einen vorherigen akustischen Cue („Aufwachreiz“) das Fatigue-Erleben eigentlich kompensiert werden soll [26].

Eine Ausnahme bilden die Studien von Weinges-Evers, Brandt, Bock et al. [27]. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen der Performanz im TAP-Alertness-Test und den Ergebnis-

sen des FSS. Dabei nahmen sie eine statistische Korrektur für Alter, EDSS, Bildung und BDI-Werte vor [27].

Ergebnisse wie diese Studien zeigen auf, dass der TAP-Alertness-Test eine Möglichkeit zur Messung der kognitiven Fatigue sein könnte, jedoch noch weiterer Validierung bedarf.

Alle diese Ausführungen gelten nur für die unmittelbare Anwendung von relativ kurzen Tests zur Objektivierung von Fatigue und für Testbatterien, welche einen häufigen Wechsel zwischen kurzen Tests vorsehen. Eine andere Strategie in der Messung der Fatigue analysiert dagegen deren Auswirkung auf den Testverlauf, d. h. den sogenannten Time-on-Task-Effekt, und dieser könnte tatsächlich eine zentrale Variable darstellen [33]. Für den PASAT konnten mehrere Forschergruppen, wenn auch nicht immer replizierbar, zeigen, dass MS-Patienten mit Fatigue gegen Ende des Tests einen stärkeren Leistungseinbruch zeigen als Vergleichsgruppen ohne Fatigue [34]. Für die Gruppe der Vigilanztests konnte ebenfalls nachgewiesen werden (mit deutlich höherer Replikationsrate), dass MS-Patienten mit Fatigue ab 20 Minuten monotoner Belastung eine verlangsamte Reaktionszeit und teilweise auch eine erhöhte Auslassungsrate von kritischen Reizen zeigen. Die schon angeführten Studien zur Testung der Alertness zeigten, dass deren Sensitivität hoch ist, wenn die Testungen nach einer Phase intensiver Belastung wiederholt werden. Insofern scheint die Dauer der Belastung mit einem eher monotonen Charakter ein entscheidender Faktor dafür zu sein, ob sich die Fatigue in der Messung kognitiver Leistungsfähigkeit niederschlägt. Dieses könnte man als eine vermehrte innere Ablenkbarkeit durch das Fatigue-Erleben interpretieren, was insbesondere dann zur Darstellung kommt, wenn die Umgebungsreize durch Monotonie an Attraktivität verlieren.

Zusammenfassung

Circa 30 Jahre nach der Konstruktion der Fatigue Severity Scale durch Krupp et al. [9] stellt die adäquate Messung der Fatigue nach wie vor ein zentrales Problem für die klinische Praxis dar. Ähnlich wie bei anderen Symptomen (z. B. Depression), welche auf rein innere Empfindungen rekurren, bleibt die Diagnostik auf klinische Plausibilitätsannahmen gegründet.

Dieser kurze Überblicksartikel zeigt, dass die bloße Anwendung von Fragebögen, gerade wenn es auch um sozialmedizinische Erwägungen geht, unzureichend ist. Für die Diagnostik wird eine klinische Urteilsbildung zu jedem Eintrag der ► **Tab. 1** empfohlen. Diese setzt eine entsprechende Befragung der Patienten voraus. Die Anwendung von Fragebögen unterstützt die klinische Urteilsbildung. Die ausschließliche Anwendung der FSS erscheint für die Abbildung von Fatigue-Erleben unzureichend. Für den deutschsprachigen Raum sind eher der WEIMUS und, weil in Studien besser evaluiert, die FSMC zu empfehlen. Beide unterscheiden zwischen motorischer und kognitiver Fatigue. Zusätzlich bieten sich die Erfassung der Depression, der Schlafqualität und der Tagesmüdigkeit durch Fragebögen wie das Beck Depressions Inventar [35] (unter Ausschluss der somatischen Items), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [36], den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) [37] und die Epworth-Schlafmüdigkeitsskala (ESS) [38] an. Forschungs-

strategisch wäre zu erwähnen, dass eine externe Validierung der Schweregrade der Fatigue-Skalen z. B. anhand von Entscheidungen über die Reduktion von Arbeitszeit, eine relativ einfach zu erledigende, gleichzeitig aber dringend notwendige Aufgabe darstellt.

Neben der Befragung der MS-Patienten sollte auch eine testpsychologische Objektivierung des Fatigue-Erlebens versucht werden. Dies ist schon deshalb der Fall, weil das Erleben von Fatigue als solches nicht gleichzusetzen ist mit der Unfähigkeit zu arbeiten, was einer gesonderten Betrachtung unterzogen werden muss und umgekehrt auch kognitive Defizite ohne Vorhandensein von Fatigue vorliegen können. Im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung steht dann neben der Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit die Erfassung der Leistung unter Monotonie im Mittelpunkt des Interesses. An Fatigue leidende Patienten sollten gerade in Vigilanztests, d. h. unter der Bedingung der Aufrechterhaltung von Daueraufmerksamkeit, auffällig werden. Ist dies der Fall, so sollte dies, unter sozialmedizinischen Aspekten, Anlass sein zu überdenken, ob eine Vollzeittätigkeit noch möglich oder ein vollständiges Ausscheiden aus dem Arbeitsprozess zu vertreten ist.

Im Bereich der objektiven Erfassung der motorischen Fatigue wird die kinematische Ganganalyse, bei der das Gangbild vor und nach einer motorischen Aufgabe verglichen wird [39], verwendet um den Schweregrad bzw. das Vorhandensein einer motorischen Fatigue zu erfassen. Jedoch zeigte sich bisher kein Zusammenhang mit der subjektiv erfassten motorischen Fatigue, sodass eine weitere Validation notwendig ist.

Eine Objektivierung des Fatigue-Erlebens spielt aber nicht nur bei sozialmedizinischen Entscheidungen eine wichtige Rolle. Neuere Studien zeigen, dass das Erleben von Fatigue auch eine prognostische Rolle dafür spielen könnte, ob MS-Patienten in den nächsten Monaten einen Schub erleben [15], vom Status des CIS in Richtung MS-Diagnose wechseln [40] oder eine erhöhte Hirnatrophie [15, 41, 42] aufweisen werden. Weiter gibt es, wenn auch sehr begrenzt, Hinweise, dass die Wahl der immunmodulatorischen Medikation eine Auswirkung auf das Fatigue-Erleben haben könnte [43]. Insofern sind weitere Studien zur verbesserten Erfassung von Fatigue auch im Jahr 2017 noch dringend gefordert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Englische Version

Dieser Beitrag wurde auf Englisch publiziert in *Neurology International Open* 2017; 1: E79–E85.

Literatur

- [1] Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M et al. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 100
- [2] Kister I, Bacon TE, Chamot E et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care* 2013; 15: 146 – 158
- [3] Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 294 – 298
- [4] Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013; 80: 409 – 416
- [5] Kluger BM, Herlofson K, Chou KL et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. *Mov Disord* 2016; 31: 625 – 631
- [6] Flachenecker P, Kumpfel 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
- [7] Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA et al. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *J Neurol Sci* 2013; 331: 102 – 107
- [8] Amtmann D, Bamer AM, Noonan V et al. Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2012; 57: 159 – 166
- [9] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121 – 1123
- [10] Tellez N, Rio J, Tintore M et al. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler* 2005; 11: 198 – 202
- [11] Penner IK, Raselli C, Stocklin M et al. 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
- [12] Guidelines MSCP. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington D.C.: Paralyzed Veterans of America; 1998
- [13] Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2014; 5: 177
- [14] Flachenecker P, Müller G, König H et al. Fatigue bei Multipler Sklerose: Validierung des „Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose“ (WEIMUS). *Nervenarzt* 2006; 77: 165 – 166, 168–170, 172–164
- [15] Sander C, Eling P, Hanken K et al. The impact of MS-related cognitive fatigue on future brain parenchymal loss and relapse: A 17-month follow-up study. *Front Neurol* 2016; 7: 155
- [16] Flachenecker P, Müller G, König H et al. [“Fatigue” in multiple sclerosis. Development and validation of the “Würzburger Fatigue Inventory for MS”]. *Nervenarzt* 2006; 77: 165 – 166, 168–170, 172–164
- [17] Johansson S, Ytterberg C, Hillert J et al. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 454 – 457
- [18] Svenningsson A, Falk E, Celius EG et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One* 2013; 8: e58643
- [19] Moller F, Poettgen J, Broemel F et al. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 1002 – 1009
- [20] Lehmann P, Eling P, Kastrup A et al. Self-reported sleep problems, but not fatigue, lead to decline in sustained attention in MS patients. *Mult Scler* 2013; 19: 490 – 497
- [21] Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? *Mult Scler* 2015; 21: 376 – 381
- [22] DeLuca J. Fatigue, cognition, and mental effort. In: *Fatigue as a window to the brain*. Cambridge: MIT Press; 2005: 37 – 57
- [23] Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE et al. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler* 2009; 15: 998 – 1005
- [24] Bol Y, Duits AA, Hupperts RM et al. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J Psychosom Res* 2009; 66: 3 – 11
- [25] Pierard C, Liscia P, Chauveau F et al. Differential effects of total sleep deprivation on contextual and spatial memory: modulatory effects of modafinil. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 97: 399 – 405
- [26] Neumann M, Sterr A, Claros-Salinas D et al. Modulation of alertness by sustained cognitive demand in MS as surrogate measure of fatigue and fatigability. *J Neurol Sci* 2014; 340: 178 – 182
- [27] 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
- [28] Claros-Salinas D, Bratzke D, Greitemann G et al. Fatigue-related diurnal variations of cognitive performance in multiple sclerosis and stroke patients. *J Neurol Sci* 2010; 295: 75 – 81
- [29] Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M et al. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehab* 2013; 23: 182 – 201
- [30] Hildebrandt H, Hahn HK, Kraus JA et al. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Mult Scler* 2006; 12: 428 – 436
- [31] Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose. *Nervenheilkunde* 2015; 34: 685 – 689
- [32] Claros-Salinas D. Zurück in den Beruf – subjektive und objektive Perspektiven berufsorientierter Neurorehabilitation. *Neurol Rehabil* 2012; 18: 275 – 290
- [33] Rotstein D, O'Connor P, Lee L et al. Multiple sclerosis fatigue is associated with reduced psychomotor vigilance. *Can J Neurol Sci* 2012; 39: 180 – 184
- [34] Walker LA, Berard JA, Berrigan LI et al. Detecting cognitive fatigue in multiple sclerosis: method matters. *J Neurol Sci* 2012; 316: 86 – 92
- [35] Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561 – 571
- [36] Snaitch RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 29
- [37] Buysse DJ, Reynolds CF3rd, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193 – 213
- [38] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540 – 545
- [39] Sehle A, Vieten M, Sailer S et al. Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *J Neurol* 2014; 261: 1752 – 1762
- [40] Runia TF, Jafari N, Siepmann DA et al. Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 543 – 546
- [41] Yaldizli O, Atefy R, Gass A et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2010; 257: 1256 – 1264
- [42] Marrie RA, Fisher E, Miller DM et al. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 228: 161 – 166
- [43] Voelker HU, Hildebrandt H, Kastrup A. MS-assozierte Fatigue – Welche Immuntherapie hilft? *Akt Neurol* 2016; 43: 511 – 518