

Diagnose und Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose ...

Prof. Dr. phil. Helmut Hildebrandt
Klinikum Bremen-Ost, Neurologie
Universität Oldenburg, Psychologie



Definition

Unter Fatigue versteht man eine erhöhte Erschöpfbarkeit, die von den Betroffenen als *abnorme Müdigkeit, Energiemangel oder Motivationsverlust* erlebt wird und entweder dauerhaft vorhanden sein kann („Fatigue“) oder sich im Tagesverlauf entwickelt bzw. verstärkt („Fatigability“) (Kluger et al. 2013).

Aber: ein wirklicher Konsens existiert nicht und es gibt keinen etablierten Verhaltens- oder Bio-Marker

Zusammenhang zwischen Kognition, Fatigue und Berufstätigkeit

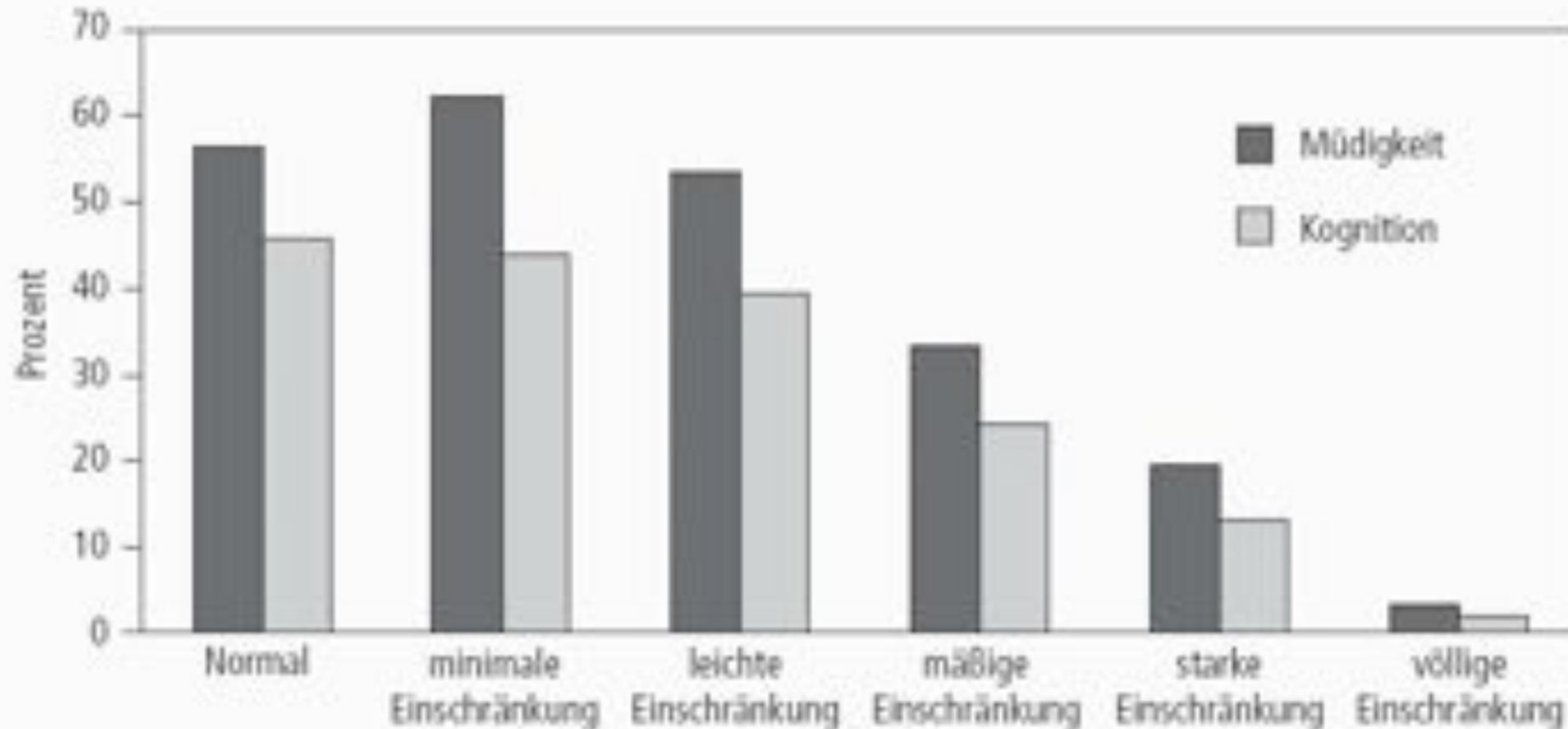


Abb. 4 (NARCOMS Database): Das Diagramm zeigt einen fast linearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung und der Zahl der Erwerbstätigen. Bei der Müdigkeit ist dieser Zusammenhang bei mildereren Erlebensgraden nicht vorhanden, wird dann aber bei stärkerer Müdigkeit deutlich.

Teil I (Pflicht)

Leitlinie der DGNR, 2021

Seite 171ff

Diagnostik (Leitlinie der DGNR, 2021)

Empfehlung D17:

- Symptome und Beeinträchtigungen der Fatigue sollen erfragt werden (starker Konsens).
- Dabei sollte der Einsatz eines standardisierten Fragebogens erfolgen (Konsens).
- Unterstützend kann eine neuropsychologische Untersuchung mit Testung der Aufmerksamkeitsintensität erwogen werden (Konsens).

► **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].

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

| | |
|-----------|---|
| 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). |

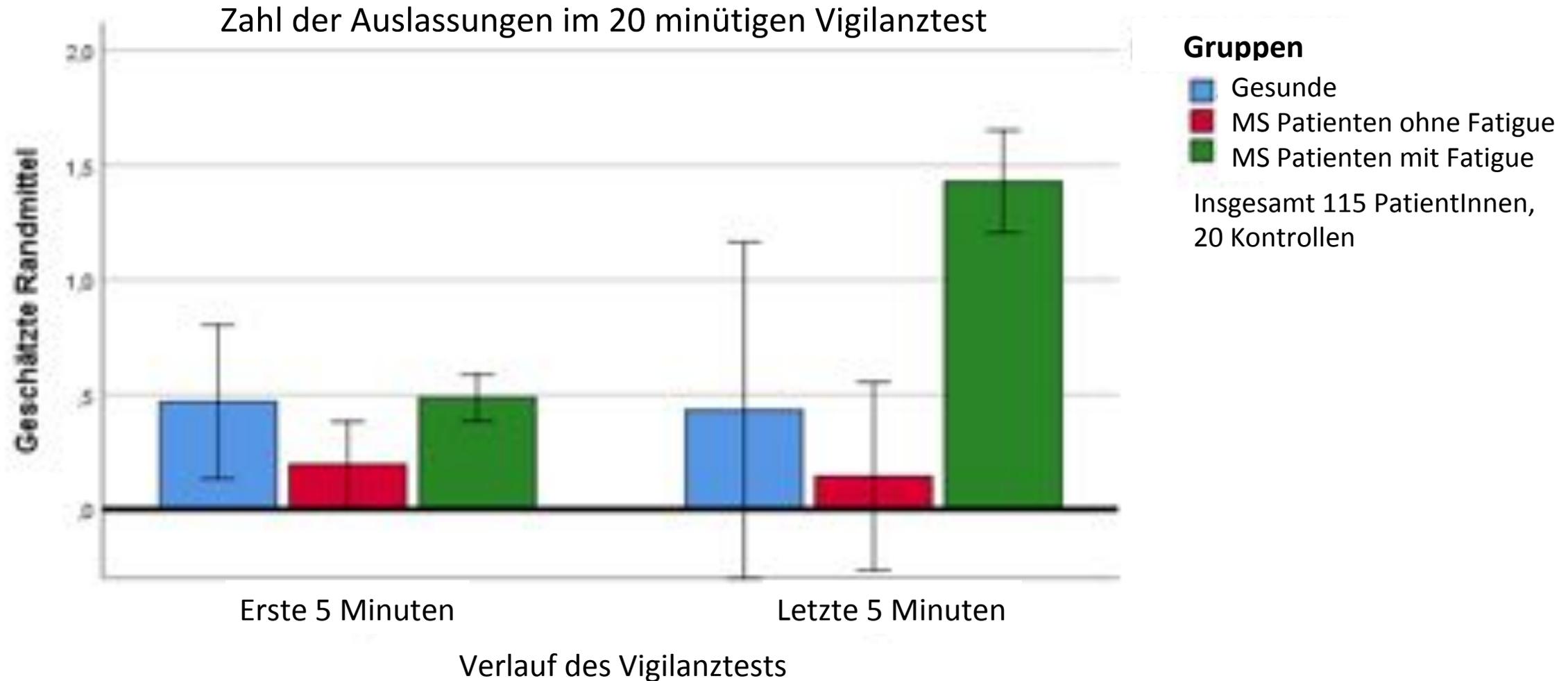
Die Patienten müssen deutlich verminderte Energielevel oder vermehrte Anstrengung erleben, wobei das Ausmaß dieses Erlebens gegenüber den durchgeführten Aufgaben oder dem generellen Ausmaß an Aktivität unangemessen ist. Die Symptome müssen täglich für den überwiegenden Teil des Tages oder zumindest für 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.

Fatigue ist, wenn
der äußere Anlass
in keinem
nachvollziehbaren
Zusammenhang
mit dem Auftreten,
der Schwere und
dem Andauern des
Fatigueerlebens
steht

und/oder

die bloße
Antizipation von
Fatigue schon zu
einer Veränderung
des Verhaltens
führt.

Neuropsychologische Diagnostik der Fatigue: nicht so sehr Alertness, sondern Vigilanz Aufgabe

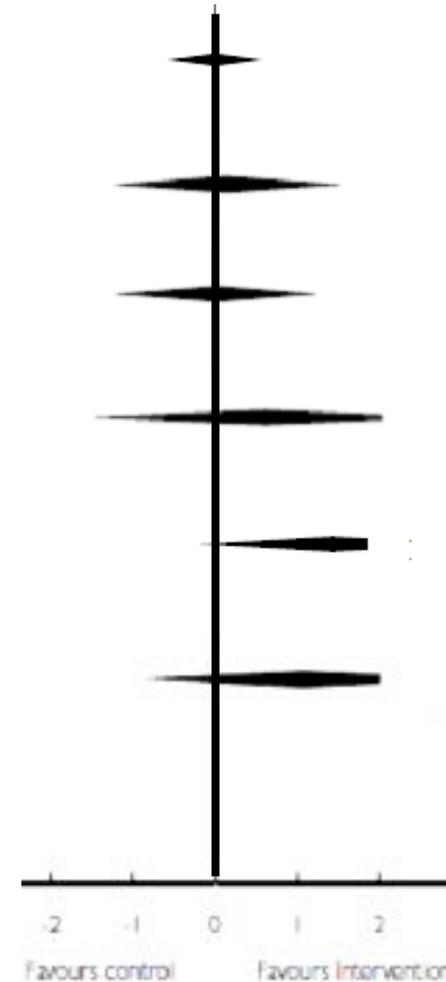


Behandlung (Leitlinie der DGNR, 2021)

- Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht medikamentöse Maßnahmen wie Energiemanagement-Programme, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und ggf. ein Aufmerksamkeitstraining angeboten werden.
- Patienten sollen zu den positiven Effekten von körperlichem Training (Ausdauertraining) und kühlenden Maßnahmen beraten werden.
- In Einzelfällen können Therapieversuche mit Amantadin (100–200 oder Modafinil) erwogen werden.
- Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

Ergebnisse Cochrane Review

- Fatigue
- Processing speed
- Attention
- Working memory
- Immediate memory
- Delayed memory



Neuropsychologische Therapie hat Effekte auf kognitive Leistungsfähigkeit, nicht aber auf Fatigue.

Teil II (Kür): Ursachentheorien

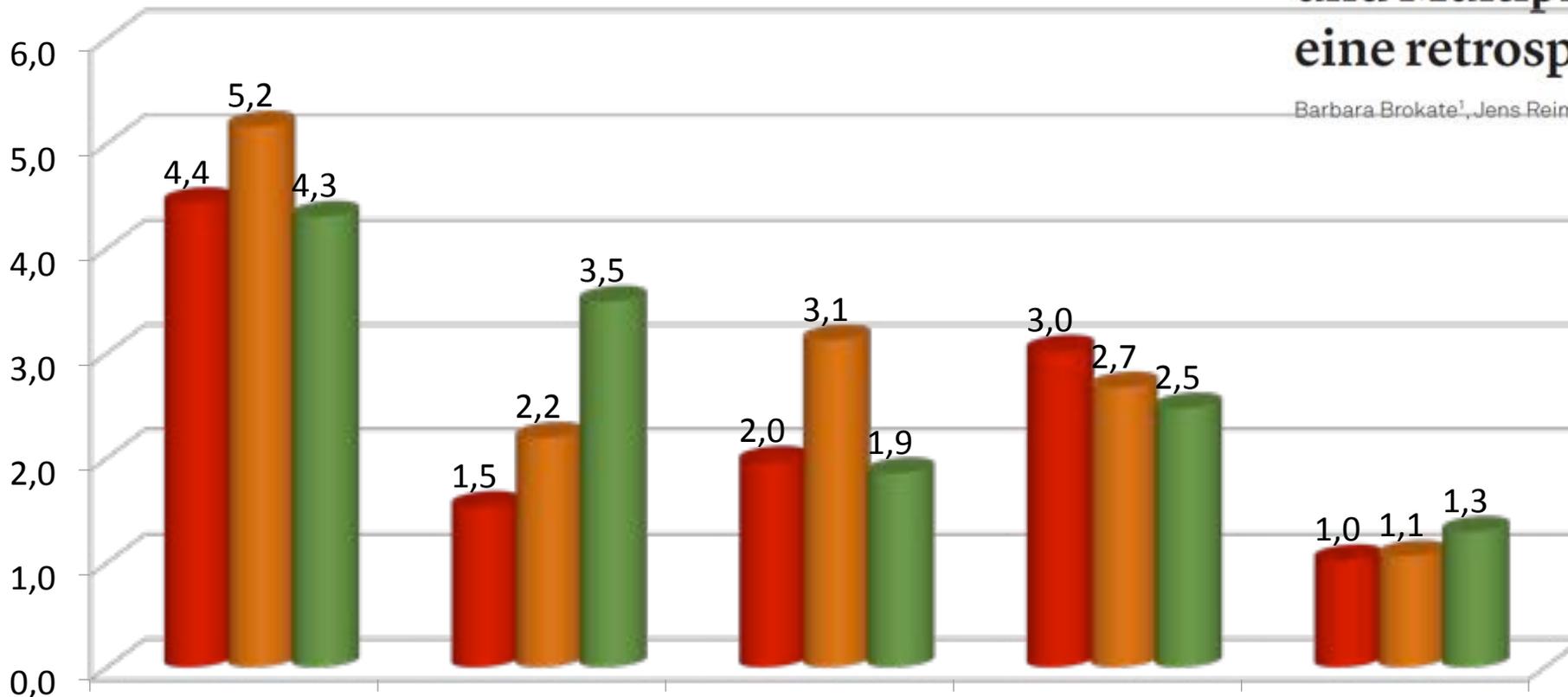
Ursachentheorien

- Affektive Theorie: Fatigue ist Teil einer depressiven Symptomatik
- Kompensationstheorie I: Fatigue ist Folge der neurologischen Beeinträchtigung
- Kompensationstheorie II: Fatigue ist Folge einer spezifischen Hirnläsion
- Immunologische Theorie: Fatigue ist Folge aktivierter (peripherer) T-Zellen (Teil eines Sickness Behaviours)
- Lerntheorie: Fatigue ist Folge einer gelernten Fehlkompensation
- → Die Theorie 1-3 gehen davon aus, dass Fatigue ein *zusätzliches* Problem der MS ist, die Theorien 4 und 5 eher davon, dass Fatigue Teil der MS ist (also solche aber auch gelernt und damit chronifiziert werden kann wie beim chronischen Schmerz)

Gibt es einen Zusammenhang von Fatigue und Depression?

Charakteristik depressiver Symptome bei psychischen Erkrankungen und Multipler Sklerose – eine retrospektive Datenanalyse

Barbara Brokate¹, Jens Reimer², Helmut Hildebrandt^{3,4}



- affektiv [Schuld; Minderwertigk.]
- negativ [Trauer, Weinen]
- somatisch [Müdigkeit, Sex]

Depressive P.

Multiple Sklerose P.

Schizophrene P.

Alkoholabhängige P.

Kontrollpersonen

Fatigue ist nicht Depression, schon phänomenologisch nicht!

| | Multiple Sklerose P. | Depressive P. | Alkoholabhängige P. | Schizophrene P. | Kontrollpersonen |
|------------|----------------------|---------------|---------------------|-----------------|------------------|
| N (Anzahl) | 88 | 74 | 43 | 26 | 31 |

Gibt es einen Zusammenhang zwischen neurologischer Beeinträchtigung und Fatigue?

Vermutlich nein bzw. wenn, dann in der Spätphase und eher motorisch!

| Variable | | EDSS |
|-------------------|-------------|---------|
| 1. EDSS | n | — |
| | Pearson's r | — |
| | p-value | — |
| 2. BDI | n | 156 |
| | Pearson's r | 0.126 |
| | p-value | 0.119 |
| 3. FSMC-Gesamt | n | 156 |
| | Pearson's r | 0.152 |
| | p-value | 0.059 |
| 4. FSMC-kognitiv | n | 156 |
| | Pearson's r | 0.084 |
| | p-value | 0.301 |
| 5. FSMC-motorisch | n | 156 |
| | Pearson's r | 0.218** |
| | p-value | 0.006 |

Zusammenhang mit einer spezifischen Hirnläsion?

„Beispielsweise werden Läsionen fronto-frontaler, fronto-okzipitaler, fronto-limbischer, fronto-striataler Bahnsysteme der linken sowie Schädigungen parietotemporaler Areale der rechten Hemisphäre vermutet... Schädigungen der aufsteigenden Bahnen des Hirnstamms, des Locus coeruleus als auch der unspezifischen Thalamuskern...“ (Fortbildung DNP, August 2021)

Wo wurde eigentlich noch kein Zusammenhang gefunden?

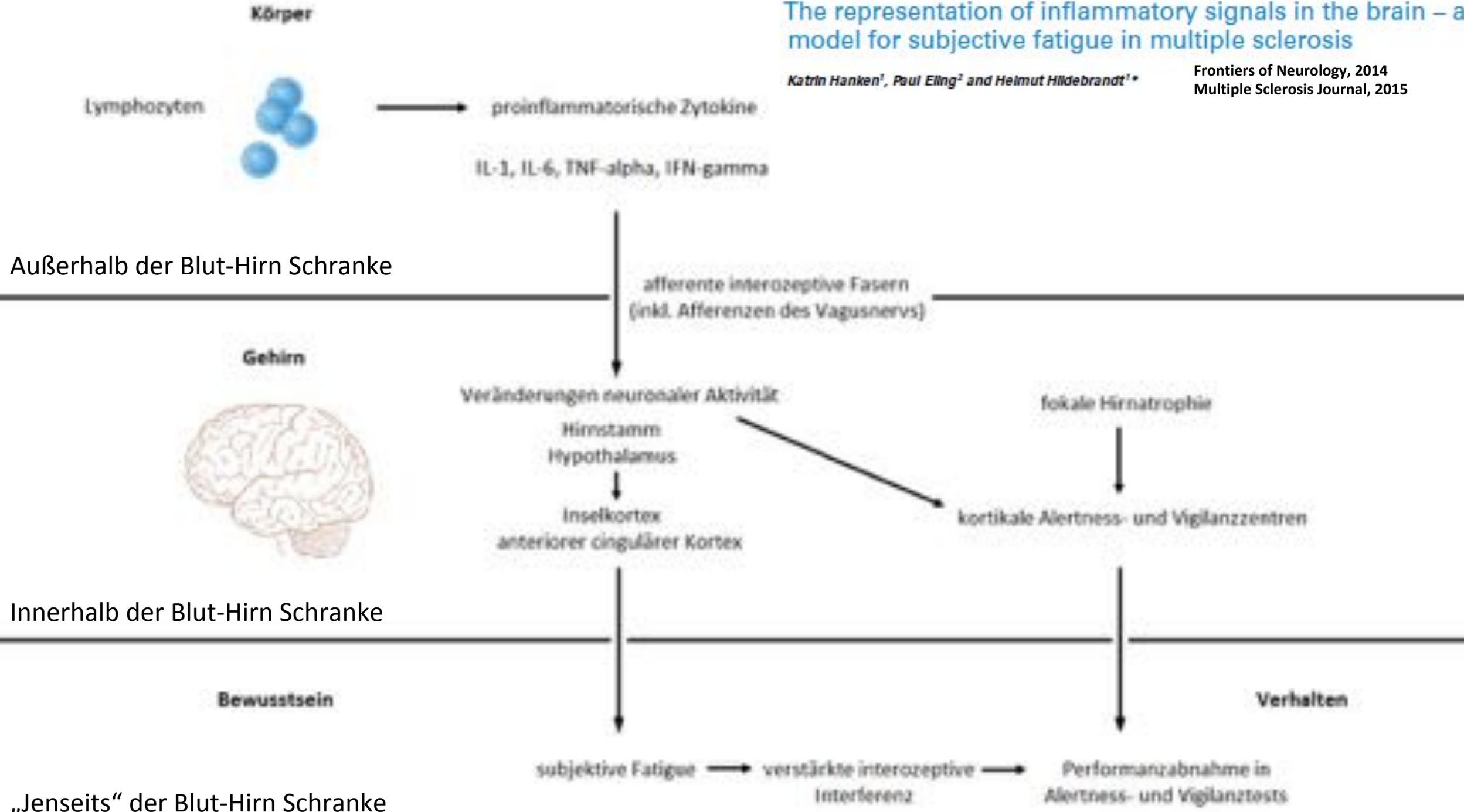
Birgt diese Frage einen explanatorischen Fehler in sich?

However: “If subjective fatigue is a feeling such as anxiety or pain, one would expect this feeling to be represented cortically...Hence, we suggest that inflammation-induced ***activity changes*** in these brain regions may reflect the neural substrates of the feeling of fatigue.” (Hanken, Eling, Hildebrandt, 2014)

The representation of inflammatory signals in the brain – a model for subjective fatigue in multiple sclerosis

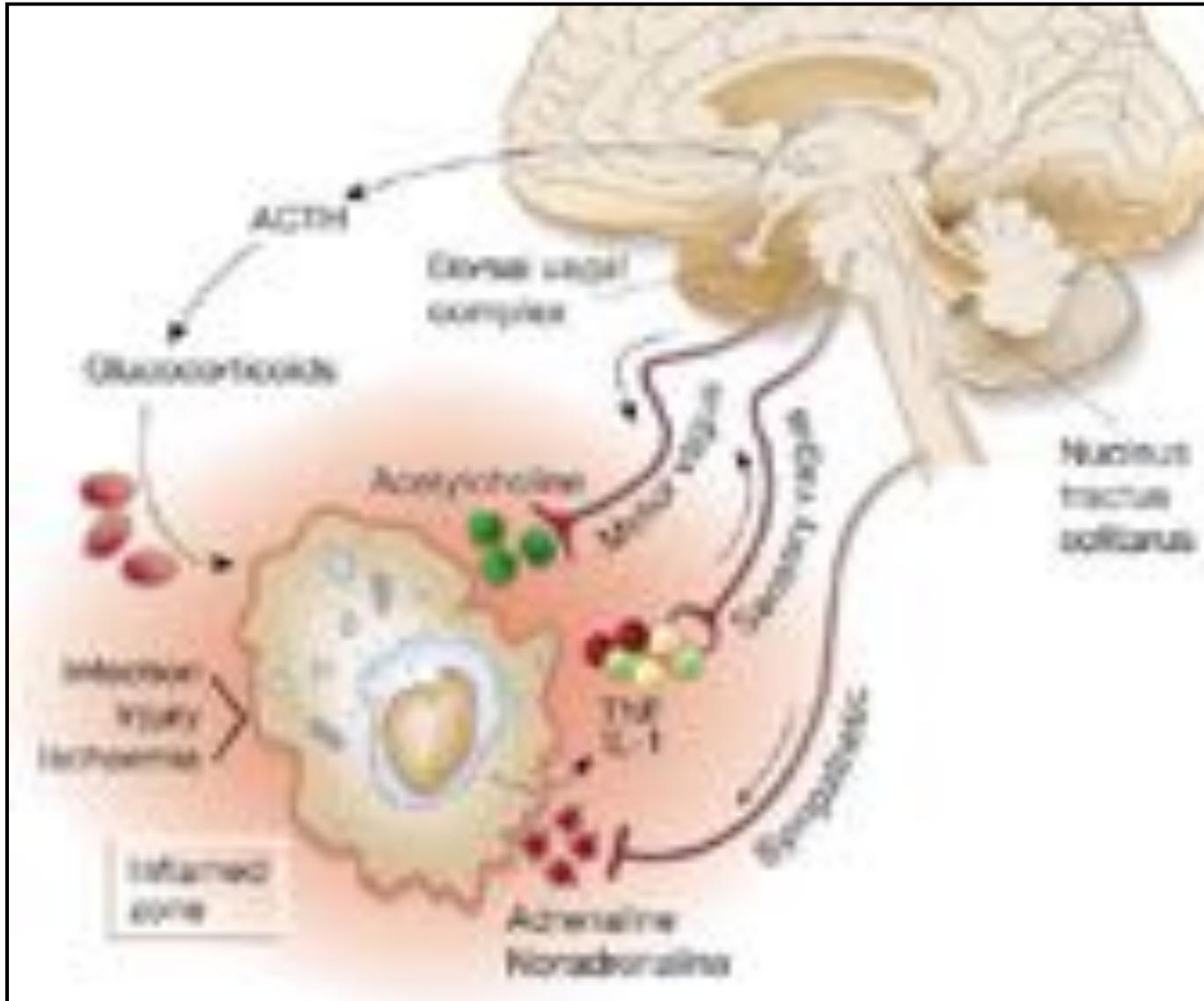
Katrin Hanken¹, Paul Elling² and Helmut Hildebrandt^{1*}

Frontiers of Neurology, 2014
Multiple Sclerosis Journal, 2015



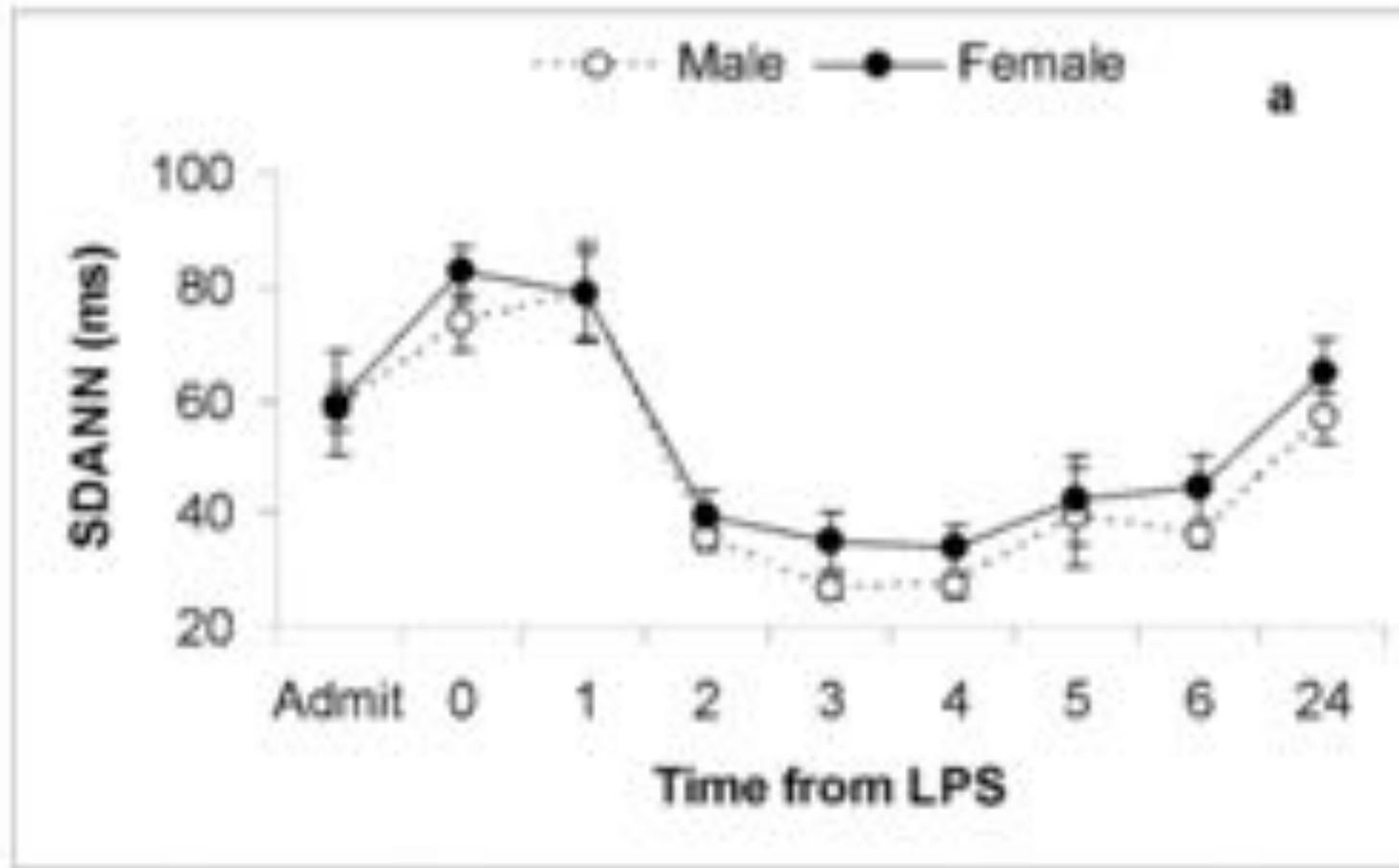
Teil III (Luxus):
Gedanken für die nähere Zukunft

Neuroinflammatorischer Reflex



Wenn der neuroinflammatorische Reflex eine wesentliche Grundlage der Fatigueempfindung ist, dann sollte seine Beanspruchung zu einer messbaren Veränderung in anderen Parameter führen, die mit dem parasympathischen System verbunden sind. Konkreter: eine chronische Aktivierung des Vagusnervs sollte zu einer Limitierung der *Variabilität* seiner Aktivität führen.

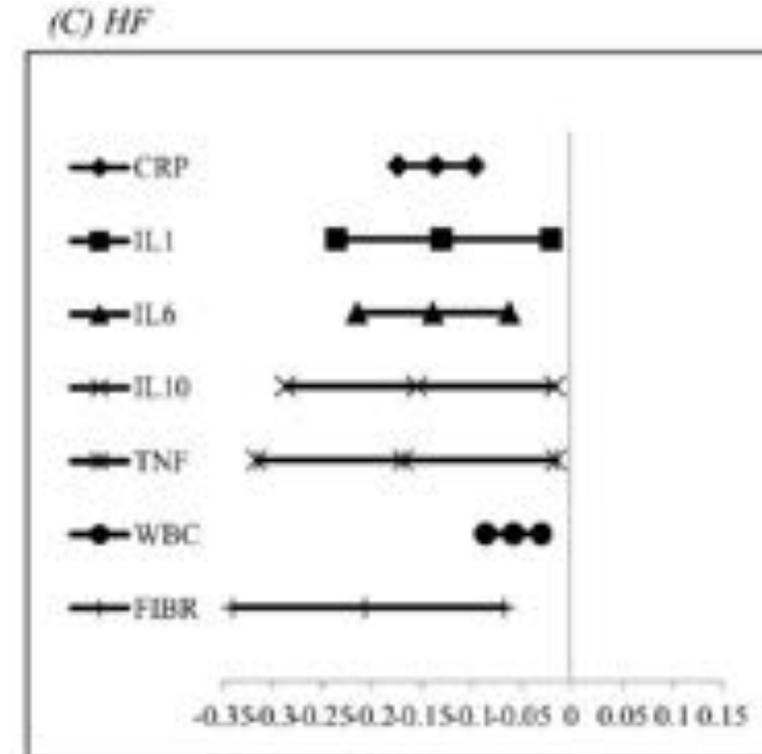
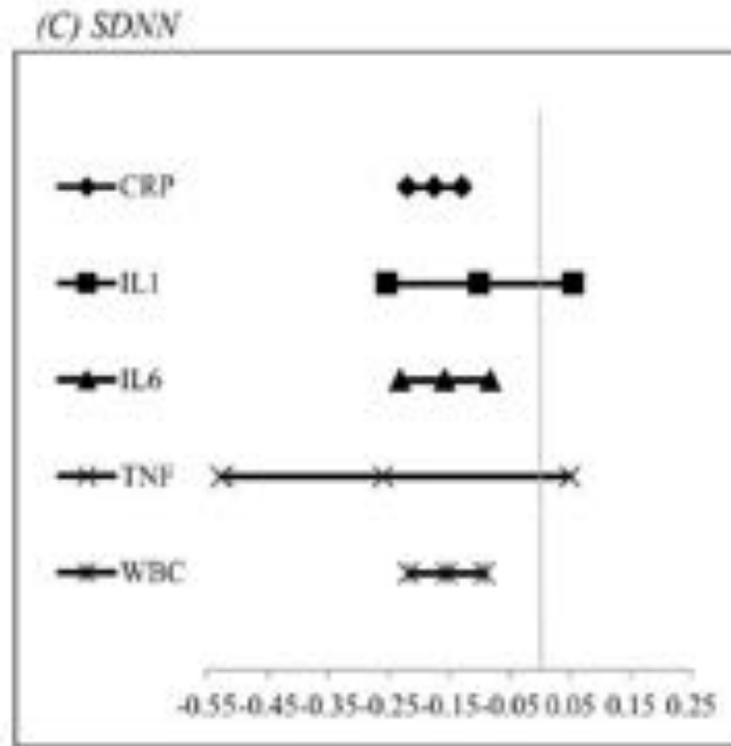
Auswirkung von Lipopolysaccharide auf Herzratenvariabilität



- HRV SDNN as a function of time after intravenous endotoxin administration, given at time-point zero, in both female (n=14) and male (n=16) subjects. Results are expressed as mean \pm SE.

The Relationship between Heart Rate Variability and Markers of Inflammation: A Meta-Analysis

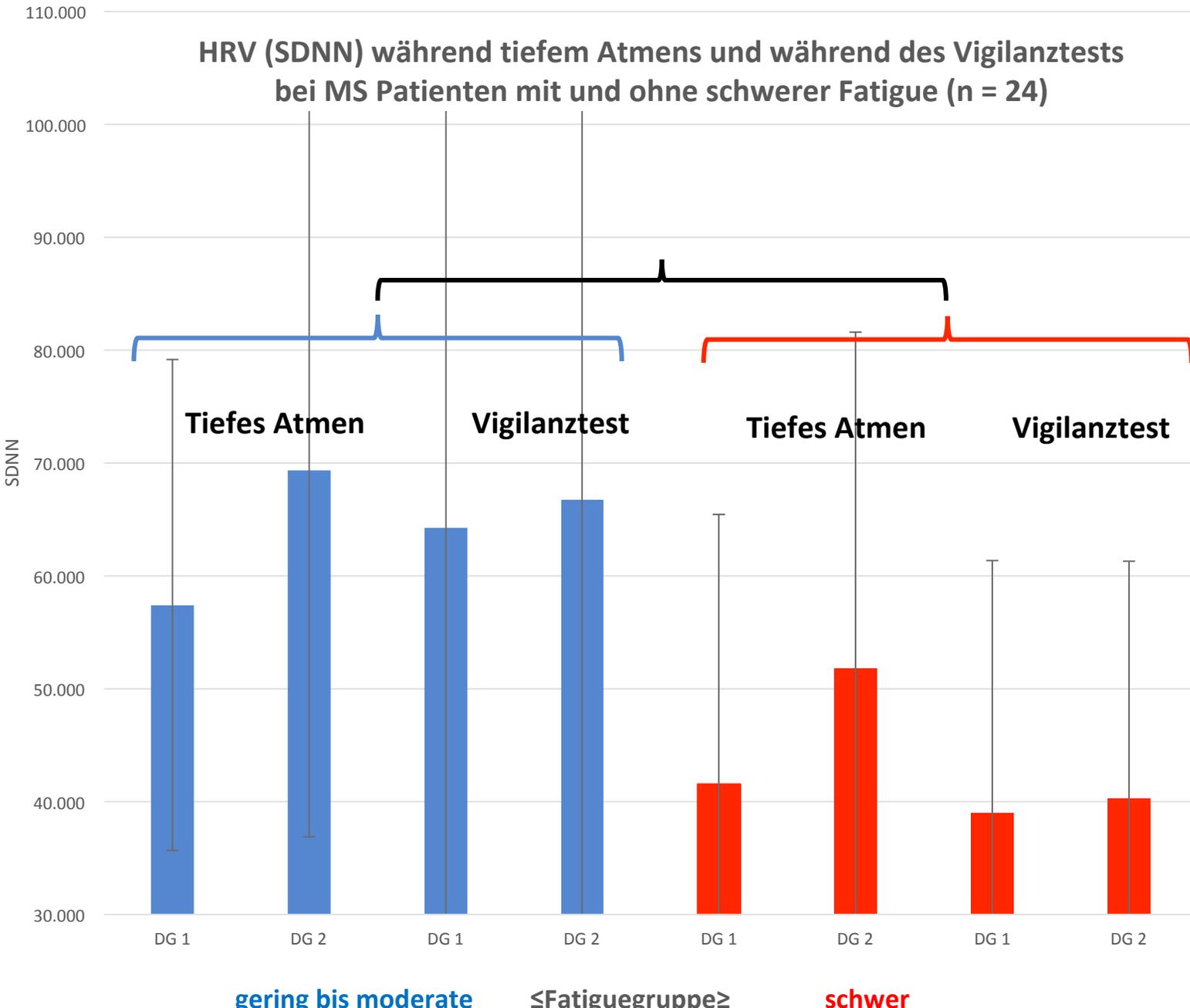
DeWayne P. Williams¹, Julian Koenig¹, Michael M. Vasey¹, Baldwin M. Way¹, & Julian F. Thayer¹



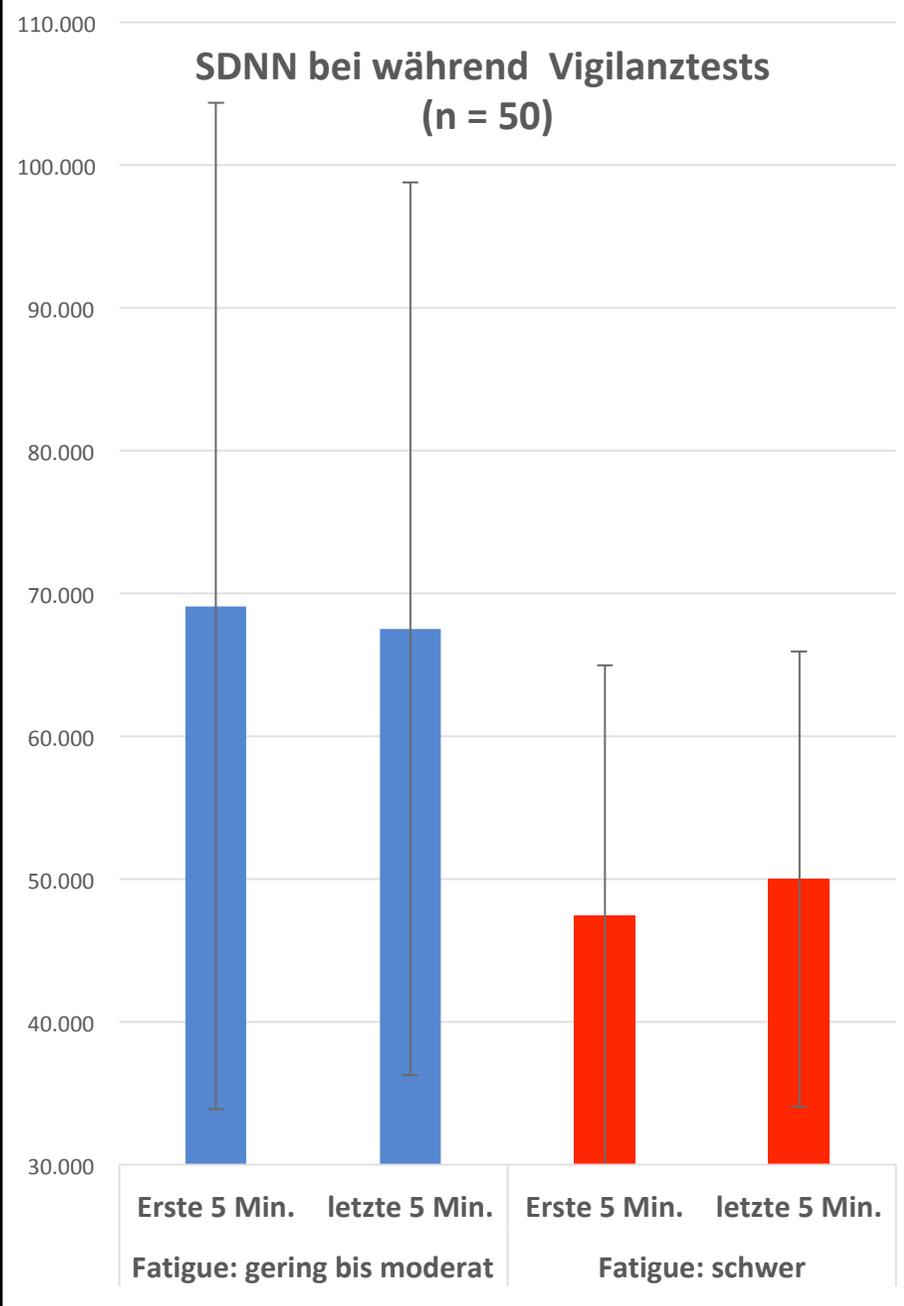
„For time domain indices of HRV, SDNN showed the strongest negative associations, ...for the frequency-domain HF-HRV showed the strongest negative associations across markers of inflammation.”

Poster 75th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society

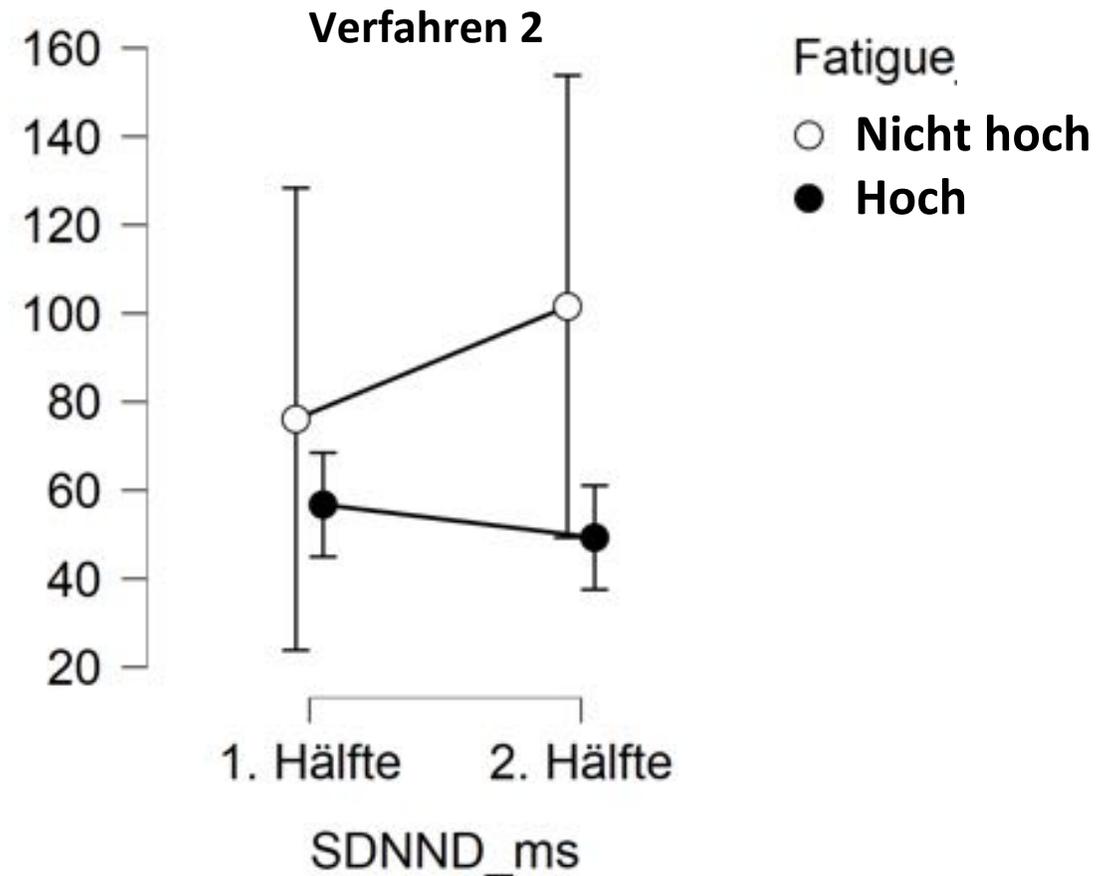
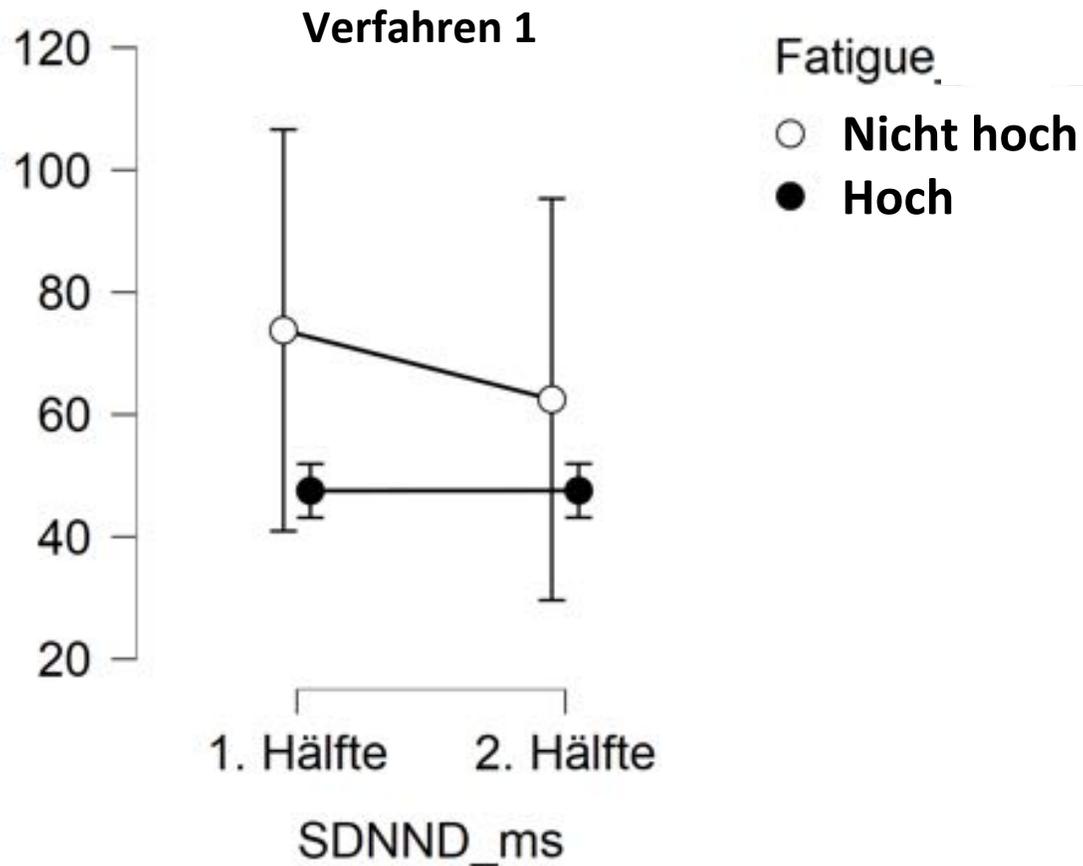
Aktuelle Studie aus Oldenburg und Wilhelmshaven (Frau Garis)



Frühere Studie: Sander et al. 2020



Wirkung zweier Biofeedbackverfahren nach Vigilanztest



Fehlerbalken: 95 % Vertrauensintervall

Diagnostik und Behandlung

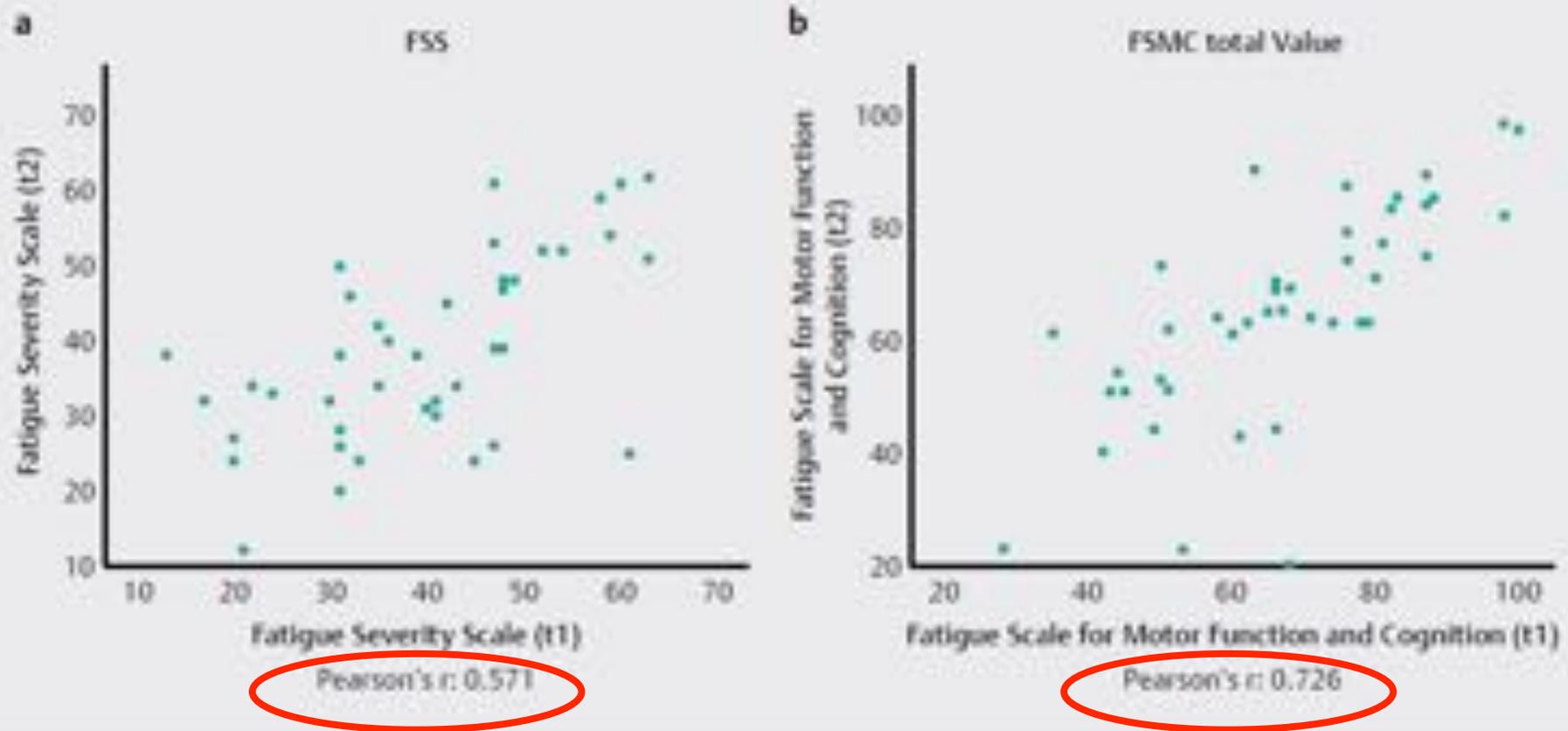
(Leitlinienrevision aus dem Jahr 2026)

Empfehlung D17:

- Symptome und Beeinträchtigungen der Fatigue sollen erfragt werden (starker Konsens).
- Dabei sollte der Einsatz eines standardisierten Fragebogens erfolgen (Konsens).
- Eine neuropsychologische Untersuchung mit Testung der Aufmerksamkeitsintensität („Alertness“ oder „Vigilanztest“) und Bestimmung der Herzratenvariabilität sollte durchgeführt werden (Konsens).
- Für die Dekonditionierung des Fatigueerlebens kann Biofeedback versucht werden (Konsens).

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit

Fragebogen zur Erfassung der Fatigue: Es gibt Unterschiede!



► **Fig. 1** Correlation of fatigue values of the Fatigue Severity Scale (FSS) **a** as well as the total value of the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) **b** at the start of the study (t1) as well as after 17 months (t2) [15].

Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults

<https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1226512>

N = 2064

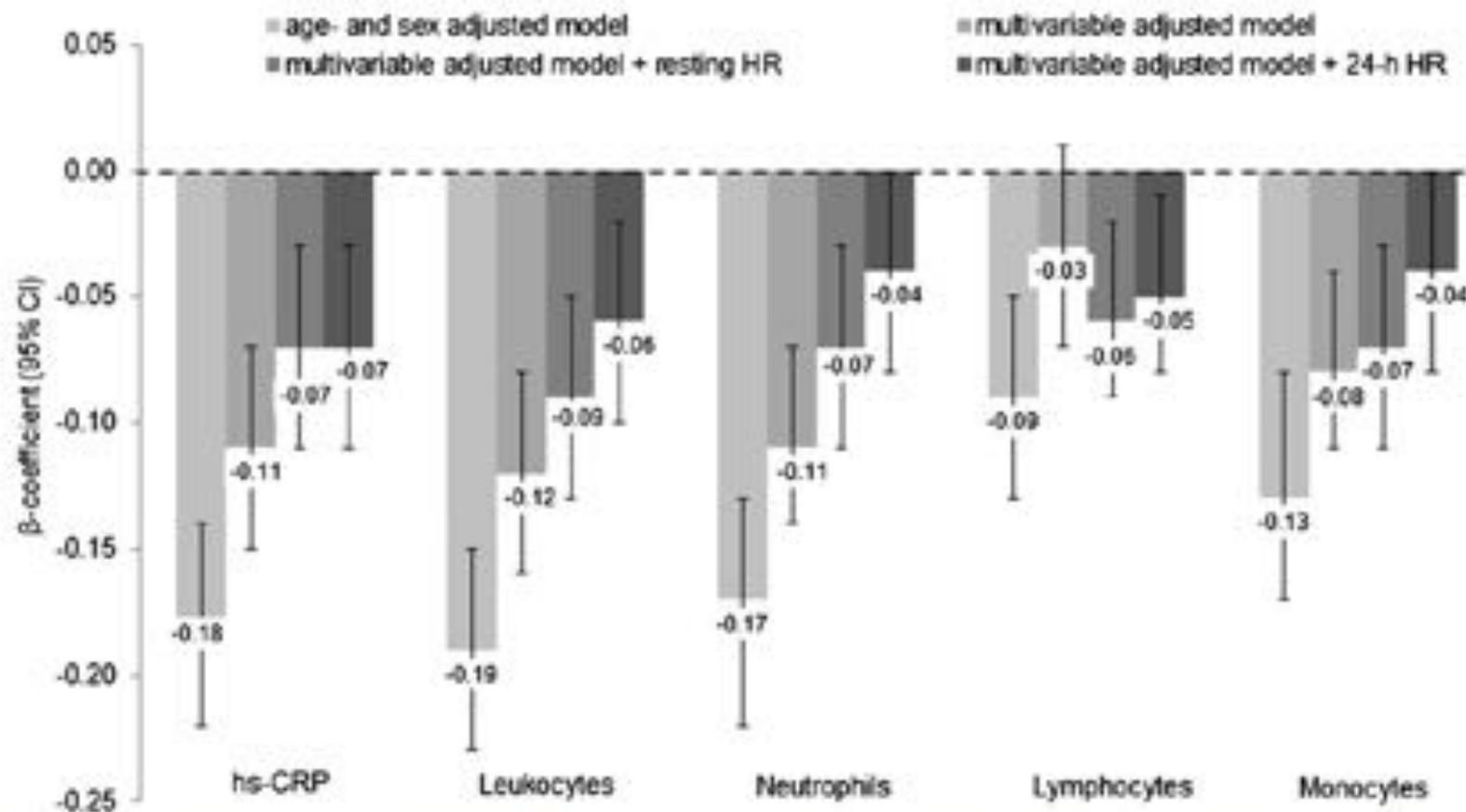
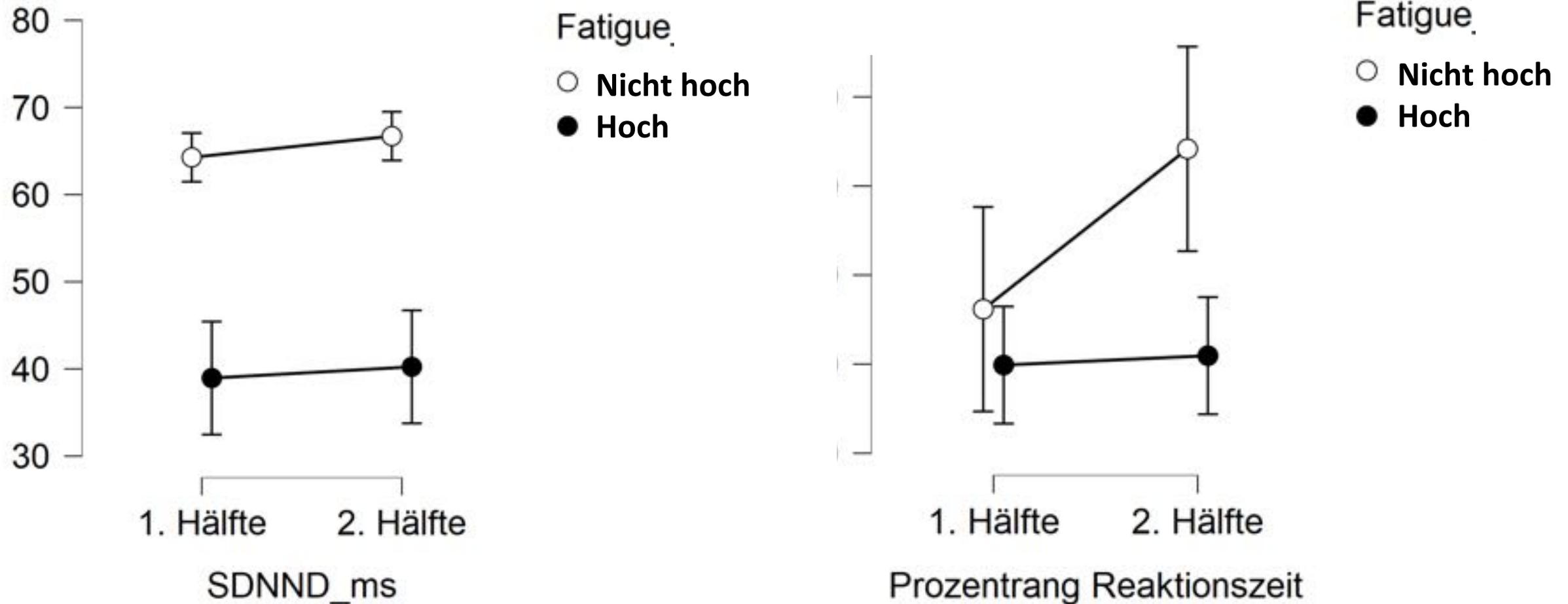


Figure 1. Relationship between SDNN and inflammatory biomarkers. Data are presented as β -coefficients (95% confidence intervals) per 1 standard deviation increase. SDNN: standard deviation of all normal RR intervals; Hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein. Model 1 was adjusted for age, sex. Model 2 was additionally adjusted for body mass index, smoking status, educational status, alcohol consumption, fruit and vegetable consumption, fish consumption, systolic blood pressure, prediabetes, physical activity, low- and high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, endothelin-1, estimated glomerular filtration rate, family history of cardiovascular disease and body fat. Model 3 was additionally adjusted for resting heart rate. Model 4 was additionally adjusted for 24-h heart rate instead of resting HR. n = 2096.

Wirkung der Dauer des Vigilanztests



Fehlerbalken: 95 % Vertrauensintervall

