

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann**

**Korrelation zwischen subjektiver Fatigue und objektiven physischen  
und kognitiven Einschränkungen bei Multipler Sklerose: eine  
Querschnittsstudie**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Anna Weigl  
aus Schwabach**

**Würzburg, November 2019**





Referent: Priv.-Doz. Dr. med Mathias Buttman

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med Guido Stoll

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2020

Die Promovendin ist Ärztin.





# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Klinische Verlaufsformen.....	1
1.1.3 Epidemiologie und Genetik.....	2
1.1.4 Pathogenese.....	3
1.1.5 Klinisches Bild.....	4
1.1.6 Diagnosestellung.....	5
1.1.7 Therapie.....	7
1.2 Fatigue bei Multipler Sklerose.....	9
1.2.1 Definition und Auftreten bei MS.....	9
1.2.2 Pathogenese.....	9
1.2.3 Klinische Manifestation als körperliche und kognitive Fatigue.....	10
1.2.4 Möglichkeiten zur Erfassung von Fatigue.....	11
1.2.5 Behandlungsmöglichkeiten.....	12
1.3 Fragestellung.....	12
2 Patienten und Methoden.....	14
2.1 Ethik.....	14
2.2 Auswahl der Patienten.....	14
2.3 Klinische Untersuchungen.....	15
2.3.1 Expanded Disability Status Scale.....	15
2.3.2 Multiple Sclerosis Functional Composite.....	17
2.3.3 Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose.....	20
2.4 Erhobene Daten.....	22
2.5 Statistische Datenanalyse.....	25
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Beschreibung der Population.....	27
3.1.1 Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufstypen der MS.....	27
3.1.2 Immuntherapie.....	29
3.1.2.1 Aktuelle Immuntherapie.....	29

3.1.2.2 Steroidpulsstherapie und/oder Plasmapherese innerhalb des letzten Monats vor Untersuchung.....	30
3.1.3 Symptomatische Therapie.....	30
3.2 Verteilung verschiedener klinischer Parameter.....	31
3.2.1 Verteilung des WEIMuS.....	31
3.2.2 Verteilung des MSFC Z-Score und der Subscores des MSFC.....	33
3.2.2.1 Verteilung des T25W und dessen Z-Score.....	34
3.2.2.2 Verteilung des 9HPT und dessen Z-Score.....	35
3.2.2.3 Verteilung des PASAT3 und dessen Z-Score.....	37
3.2.3 Verteilung des 50-Meter-Gehversuchs.....	38
3.2.4 Verteilung des EDSS.....	38
3.3 Korrelationsanalysen zwischen WEIMuS und klinischen Parametern.....	40
3.3.1 Korrelationen zwischen WEIMuS und MSFC Z-Score bzw. dessen Subscores.....	41
3.3.1.1 Korrelationen zwischen WEIMuS und MSFC Z-Score.....	41
3.3.1.2 Korrelationen zwischen WEIMuS und Z-Score des T25W.....	43
3.3.1.3 Korrelationen zwischen WEIMuS und Z-Score des 9HPT.....	44
3.3.1.4 Korrelationen zwischen WEIMuS und Z-Score des PASAT3.....	46
3.3.2 Korrelationen zwischen WEIMuS und 50-Meter-Gehversuch.....	47
3.3.3 Korrelationen zwischen WEIMuS und EDSS.....	49
3.4 Varianzanalysen.....	50
3.4.1 Vergleich der einzelnen Kategorien des MSFC bezüglich ihrer Mittelwerte des WEIMuS.....	50
3.4.2 Vergleich der einzelnen Kategorien des EDSS bezüglich ihrer Mittelwerte des WEIMuS.....	55
3.5 Korrelationsanalysen zwischen WEIMuS und Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer.....	59
3.6 Einfluss zusätzlicher Faktoren auf die Zusammenhänge zwischen WEIMuS und klinischen Parametern.....	61
3.6.1 Korrelationen zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und klinischen Parametern.....	61

3.6.2 Korrelationen zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und klinischen Parametern.....	65
4 Diskussion.....	69
4.1 Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und subjektiver Fatigue.....	69
4.2 Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und subjektiver Fatigue in verschiedenen Patientengruppen.....	74
5 Zusammenfassung.....	77
Literaturverzeichnis.....	79
Abbildungsverzeichnis.....	89
Abkürzungsverzeichnis.....	94

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose**

### **1.1.1 Definition**

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu einer nicht traumatisch verursachten bleibenden Behinderung führt.<sup>1</sup> Dabei handelt es sich um eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sehr wahrscheinlich autoimmun vermittelt wird. Die klinische Präsentation sowie der zeitliche Verlauf der Erkrankung sind interindividuell sehr variabel.

### **1.1.2 Klinische Verlaufsformen**

Obwohl das Krankheitsbild der MS interindividuell sehr unterschiedlich verläuft, lassen sich die meisten Patienten einem bestimmten Verlaufstyp der Erkrankung zuordnen. Der schubförmige Verlaufstyp ist gekennzeichnet durch klar voneinander abgrenzbare Krankheitsschübe mit einer meist innerhalb von Stunden oder Tagen eintretenden Verschlechterung neurologischer Funktionen, die sich meist innerhalb von Tagen oder Wochen ganz oder teilweise wieder normalisieren. Die Phasen zwischen den einzelnen Schüben sind klinisch durch einen stabilen Zustand ohne fortschreitende Krankheitsaktivität gekennzeichnet. Bei der primär chronisch-progredienten Verlaufsform besteht von Anfang an eine dauerhaft fortschreitende klinische Krankheitsaktivität mit einer kontinuierlichen Verschlechterung neurologischer Funktionen, die von Phasen einer weitgehenden klinischen Stabilität unterbrochen sein kann. Die sekundär chronisch-progrediente MS zeichnet sich durch einen anfangs schubförmigen Verlauf aus, der von einem chronisch-progredienten Verlauf mit oder ohne überlagerte Schubereignisse abgelöst wird. Sobald ein Patient mit schubförmiger MS zwischen zwei Schüben eine kontinuierliche Verschlechterung zeigt, zählt sein Verlauf als sekundär chronisch-progredient.<sup>2</sup>

Zu Beginn der Erkrankung liegt nach Confavreux et al. bei 85% der Betroffenen ein

schubförmiger Verlauf vor, während 15% einen primär chronisch-progredienten Verlaufstyp aufweisen.<sup>3</sup> Der schubförmige Verlauf geht mit zunehmender Erkrankungsdauer mit steigender Wahrscheinlichkeit in die sekundär chronisch-progrediente Form über. Weinshenker et al. beschrieben 1989 bei einem Kollektiv von Patienten, das keine der modernen sekundärprophylaktischen Immuntherapien erhielt, einen Übergang von der schubförmigen in die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform bei über 50% der in ihre Studie eingeschlossenen Patienten nach zehn Jahren Krankheitsdauer. Nach 25 Jahren Krankheitsdauer ist dieser Übergang bei über 90% der Patienten beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit eines primär chronisch-progredienten Verlaufs steigt mit dem Alter bei Erstmanifestation.<sup>4</sup>

Ein Schub ist definiert als das Auftreten neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender neurologischer Symptome für mindestens 24 Stunden, ohne dass es eine alternative Erklärung der Verschlechterung wie z. B. eine Infektion gibt. Um ein klinisches Ereignis als eigenständigen Schub zu werten, muss eine Zeitspanne von mindestens 30 Tagen zum klinischen Beginn des vorausgehenden Schubs bestehen.<sup>5</sup> Nicht als Schub zählen sogenannte Pseudoschübe, die zwar ebenfalls zu einer Verschlechterung neurologischer Funktionen führen, allerdings durch physiologische Prozesse wie Fieber erklärbar sind und nicht auf eine entzündliche Aktivität im ZNS zurückzuführen sind.<sup>6</sup>

Schubereignisse treten in nicht genau vorhersagbaren Zeitintervallen auf. Anfangs ereignet sich unbehandelt ungefähr ein Schub pro Jahr, wobei diese Rate im zeitlichen Verlauf der Erkrankung abnimmt.<sup>7</sup>

### **1.1.3 Epidemiologie und Genetik**

Weltweit sind ca. 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt; die Prävalenz beträgt ungefähr 120 von 100000 Einwohnern mit einer Inzidenz von sieben Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner. Das Alter bei Erstmanifestation liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, allerdings erkranken zwei Prozent schon vor dem zehnten und fünf Prozent schon vor dem 16. Lebensjahr an MS.<sup>7</sup>

In einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie, in der die Prävalenz der MS in Deutschland anhand von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen erhoben wurde, wurde eine Prävalenz von etwa 200000 Erkrankten ermittelt. Dabei sind wie bei

anderen Autoimmunerkrankungen Frauen im Vergleich zu Männern häufiger betroffen, das Verhältnis liegt bei mehr als zwei zu eins.<sup>8</sup>

Bezüglich der geographischen Verteilung der Prävalenz ergibt sich ein typisches Gefälle zum Äquator hin, wobei die Prävalenz in Äquatornähe am geringsten ist und nach Norden und Süden mit steigenden Breitengraden zunimmt.<sup>9</sup> Interessant in diesem Zusammenhang sind Migrationsstudien, die einen für die Ausprägung der Erkrankung entscheidenden Umwelteinfluss in einer frühen Lebensphase nahelegen.<sup>10</sup> Erwachsene Migranten behalten nach der Umsiedelung die Prävalenz ihres Ursprungslandes, wohingegen Kinder die Prävalenz des Einwanderungslandes annehmen.<sup>11</sup>

Als ein möglicher Umweltfaktor wird die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus diskutiert.<sup>12</sup> Eine protektive Wirkung hingegen wird Vitamin D zugeschrieben.<sup>13</sup>

Zudem scheinen neben Umwelteinflüssen genetische Faktoren eine entscheidende Rolle zu spielen. Es konnte gezeigt werden, dass die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen mit 25% im Vergleich zu normalen Geschwistern mit drei Prozent deutlich erhöht ist. Bei Adoptivgeschwistern hingegen entspricht die Prävalenz derjenigen der Gesamtpopulation.<sup>14</sup>

#### **1.1.4 Pathogenese**

Bei der MS handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine vorwiegend T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung. Man geht davon aus, dass T-Zellen, die gegen körpereigene Antigene, möglicherweise gegen die Myelinscheiden der Neurone, gerichtet sind, im lymphatischen Gewebe entstehen und in die Zirkulation gelangen. Nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und dem Zusammentreffen mit dem Zielantigen, das über Antigen-präsentierende Zellen im perivaskulären Raum vermittelt wird, kommt es zur Ausführung ihrer Effektorfunktion. Dabei bildet sich ein Infiltrat aus aktivierten T-Zellen und aus der Peripherie invadierten Makrophagen, auch kommt es zu einer lokalen Aktivierung der Mikroglia. Durch direkte Zytotoxizität oder durch freigesetzte proinflammatorische Mediatoren wie Zytokine kommt es zur Schädigung von Oligodendrozyten mit der Folge der Demyelinisierung und zum axonalen Schaden sowie zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke. Nach Abklingen der akuten Entzündungsreaktion kommt es, vermittelt durch Zytokine und Wachstumsfaktoren, zu einer teilweisen Remyelinisierung. Unter anderem die bei MS-Patienten

nachzuweisende intrathekale IgG-Synthese legt ebenso wie der Nachweis von Komplementablagerungen in einem Teil der MS-Läsionen zudem eine Beteiligung des humoralen Immunsystems nahe.<sup>7,15</sup>

Die beschriebene Entzündungsreaktion führt vor allem in der weißen Substanz des ZNS zu fokalen perivaskulären Läsionen, die typischerweise direkt an die Ventrikel angrenzend (periventrikulär), ixtakortikal, infratentoriell oder spinal lokalisiert sind.<sup>16,17</sup>

Akute fokale Läsionen, die vor allem bei der schubförmigen MS vorkommen, sind vorwiegend durch entzündliche Veränderungen und Demyelinisierung gekennzeichnet. Bei der progredienten Verlaufsform der Erkrankung dominiert dann bei meist geschlossener Blut-Hirn-Schranke und großflächiger niedergradiger Entzündungsaktivität, die vor allem durch aktivierte Mikroglia und wenige T-Lymphozyten vermittelt wird, der chronische axonale Schaden als Zeichen einer Neurodegeneration.<sup>15,18</sup>

### **1.1.5 Klinisches Bild**

Die klinischen Symptome der MS lassen sich verschiedenen Regionen des ZNS zuordnen und spiegeln sich in unterschiedlichen Befunden in der neurologischen Untersuchung wider. Bei Befall des Nervus opticus kommt es typischerweise zu einer Schmerzhaftigkeit von Bulbusbewegungen und einer Einschränkung der Sehfähigkeit mit eingeschränktem Visus und vermindertem Farbsehen. Häufige zerebelläre Symptome sind Tremor, Dysarthrie und Ataxie. Klinische Symptome, die Läsionen im Bereich des Hirnstamms widerspiegeln, sind Doppelbilder, Schwindel, Dysarthrie und Dysphagie sowie Nystagmen oder eine internukleäre Ophthalmoplegie. Bei spinalem Befall kommt es häufig zu spastischen Paresen der Extremitäten, die in der neurologischen Untersuchung mit Pyramidenbahnzeichen und einer Reflexsteigerung einhergehen und Blasen-/Mastdarmstörungen. Symptome aus dem Bereich des Großhirns können z. B. kognitive Einschränkungen oder eine sensible oder motorische Hemisymptomatik sein. Ein sehr häufiges und behinderndes Symptom stellt die Fatiguesymptomatik dar, die sich als eine pathologische Erschöpfbarkeit sowohl körperlich als auch kognitiv äußern kann.<sup>19</sup>

Allerdings lassen sich häufig einzelnen MR-tomographisch nachweisbaren Läsionen

keine spezifischen klinischen Symptome zuordnen. Wenn das klinische Bild vor allem von sensorischen und visuellen Symptomen geprägt ist, ist die Prognose meist besser als bei im Vordergrund stehenden motorischen Beeinträchtigungen oder Störungen von Koordination und Gleichgewicht.<sup>7</sup>

### **1.1.6 Diagnosestellung**

Kernkriterium der Diagnosestellung einer MS ist der Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination entzündlich demyelinisierender Läsionen im ZNS, die sich durch keine alternative Ursache erklären lassen. Nachdem für die Diagnosestellung in den ersten formalen Kriterien nach Schumacher zunächst anamnestische Angaben und klinisch-neurologische Befunde ausschlaggebend waren,<sup>5</sup> gewannen später in den Poser-Kriterien von 1983 paraklinische Befunde, wie Liquordiagnostik, evozierte Potenziale und die Magnetresonanztomographie (MRT), zunehmende Bedeutung.<sup>20</sup> Im Jahr 2001 wurden die McDonald-Kriterien veröffentlicht, die der MRT eine stärkere Rolle bei der Diagnosestellung zusprachen.<sup>21</sup> Im Jahr 2005<sup>22</sup> und 2010<sup>17</sup> sowie zuletzt 2017<sup>23</sup> erfolgte jeweils eine Überarbeitung der McDonald-Kriterien, die im Folgenden beschrieben werden.

Obwohl MR-tomographische und seit der letzten Revision auch liquordiagnostische Befunde klinische Ereignisse partiell ersetzen können, um die Kriterien der räumlichen bzw. zeitlichen Dissemination zu erfüllen, ist die Diagnosestellung rein durch klinische Befunde weiterhin möglich. Alternative Differentialdiagnosen, besonders die Neuromyelitis optica, müssen weiterhin ausgeschlossen werden. Ein Schubereignis, das zur Erfüllung der räumlichen und zeitlichen Dissemination gewertet werden soll, muss entweder aktuell bestehende oder länger zurückliegende, vom Patienten anamnestisch berichtete, Beschwerden oder klinisch objektivierbare Befunde, die typisch für einen akut entzündlichen demyelinisierenden Prozess sind, darstellen. Dabei muss die Symptomatik länger als 24 Stunden anhalten und darf u. a. nicht durch Fieber oder eine Infektion erklärbar sein. Zur endgültigen Diagnosestellung muss sich aber mindestens ein Ereignis durch einen pathologischen Befund in der neurologischen Untersuchung, visuell evozierte Potenziale oder eine MR-tomographische Läsion, die in der Lokalisation zu den klinischen Beschwerden passt, objektivieren lassen.<sup>17, 23</sup>

Die MRT kann das Kriterium der örtlichen Dissemination erfüllen, wenn mindestens je



eine T2-Läsion in mindestens zwei der Regionen periventrikulär, juxtakortikal oder kortikal, infratentoriell und spinal auftritt. Das Kriterium der zeitlichen Dissemination kann MR-tomographisch durch den gleichzeitigen Nachweis Kontrastmittel-anreichernder und nicht-anreichernder Läsionen in einer MR-tomographischen Bildgebung oder durch den Nachweis einer im Vergleich zur Voruntersuchung neu aufgetretenen T2- oder Kontrastmittel-anreichernden Läsion (unabhängig vom zeitlichen Abstand der Untersuchungen) erfüllt werden, daneben außerdem durch den Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden in der Lumbalpunktion. Diese Untersuchung erlaubt außerdem den direkten Nachweis einer chronischen Entzündungsreaktion im ZNS und erlaubt zudem den Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen.

Zur Diagnosestellung einer primär chronisch-progredienten MS sind zusätzlich zur klinischen Progression über mindestens ein Jahr zwei der folgenden drei Kriterien nötig: Mindestens eine T2-Läsion in den Bereichen periventrikulär, juxtakortikal/kortikal oder infratentoriell, mindestens zwei spinale T2-Läsionen, liquordiagnostischer Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor ohne entsprechende Serumbanden oder einer autochthonen IgG-Synthese. Tab. 1 fasst die Kriterien zusammen.

Klinische Anzeichen (Schübe)	Klinisch objektivierbare Läsionen	erforderliche Zusatzdiagnostik
≥ zwei Schubereignisse	≥ zwei Läsionen	keine
≥ zwei Schubereignisse	eine Läsion + anamnestiche Evidenz für weiteres Ereignis	keine
≥ zwei Schubereignisse	eine Läsion	Nachweis der örtlichen Dissemination durch: - MRT ODER - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation
ein Schubereignis	zwei Läsionen	Nachweis der zeitlichen Dissemination durch: - MRT ODER - zweites Schubereignis ODER - Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden
ein Schubereignis	eine Läsion	Nachweis der örtlichen Dissemination durch: - MRT ODER - Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation UND Nachweis der zeitlichen Dissemination durch: - MRT ODER - zweites Schubereignis ODER - Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden

*Tabelle 1: Revision der McDonald-Kriterien von 2017<sup>23</sup>*

### 1.1.7 Therapie

Bei der Therapie werden die akuten Schubtherapien von den verlaufsmodifizierenden Therapien für die milden/moderaten und (hoch-)aktiven Formen unterschieden.<sup>24</sup>

Zur Behandlung eines akuten Schubereignisses erhält der Patient im Regelfall zunächst 1 g pro Tag Methylprednisolon intravenös über drei bis fünf Tage.<sup>25</sup> In neueren Studien hat sich allerdings eine vergleichbare Wirkung bei oraler Gabe gezeigt.<sup>26</sup> Bei Persistenz funktionell beeinträchtigender Symptome zwei Wochen nach Therapieende wird entweder ein erneuter Steroidpuls in höherer Dosierung<sup>27</sup> oder ein

Plasmaaustauschverfahren (Plasmapherese oder zunehmend auch Immunadsorption)<sup>28</sup> durchgeführt.

Bei der schubförmigen MS werden als verlaufsmodifizierende Therapien bei mildem oder moderatem Verlauf zur Reduktion der Schubereignisse, der klinischen Krankheitsprogression und der kernspintomographischen Krankheitsaktivität seit langem Interferon- $\beta$ -Präparate (Avonex®, Betaferon®, Extavia® und Rebif®)<sup>29,30,31</sup> sowie Glatirameracetat (Copaxone®)<sup>32</sup> verwendet. In Ausnahmefällen ist Azathioprin ebenfalls möglich.<sup>33</sup> Neuer zugelassene Therapien sind pegyliertes Interferon- $\beta$ 1a (Plegridy®),<sup>34</sup> Dimethylfumarsäure (Tecfidera®)<sup>35</sup> und Teriflunomid (Aubagio®).<sup>36</sup>

Für (hoch-)aktive Verläufe stehen derzeit Natalizumab (Tysabri®),<sup>37</sup> Fingolimod (Gilenya®),<sup>38</sup> und Alemtuzumab (Lemtrada®)<sup>39</sup> zur Verfügung, seit September 2017 außerdem Cladribin (Mavenclad®)<sup>40</sup> und seit Januar 2018 Ocrelizumab (Ocrevus®).<sup>41</sup> Das 2016 zugelassene Daclizumab (Zinbryta®) wurde Anfang 2018 u. a. wegen mehrerer tödlich verlaufener Autoimmun-Enzephalitiden vom Hersteller vom Markt genommen.

Für den sekundär chronisch-progredienten Verlauf ohne überlagerte Schübe ist seit 2016 bislang kein Medikament mehr zugelassen, als Mitoxantron im Zuge einer Harmonisierung der europäischen Länderzulassungen diese Indikation entzogen wurde.<sup>42</sup>

Für die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform mit überlagerten Schüben sind die Interferon- $\beta$ 1b-Präparate Betaferon® und Extavia® sowie das Interferon- $\beta$ 1a-Präparat Rebif® zugelassen,<sup>43</sup> außerdem Cladribin<sup>44</sup> und Ocrelizumab.<sup>41</sup>

Nach Jahrzehnten ohne zugelassene verlaufsmodifizierende Therapie für Patienten mit primär progredienter MS ist seit Januar 2018 Ocrelizumab zur Behandlung der frühen primär progredienten MS mit kernspintomographischen Zeichen der Entzündungsaktivität zugelassen.<sup>45</sup>

Weiterhin ist je nach individueller Symptomatik eine entsprechende symptomatische Therapie nötig.<sup>46</sup>

## **1.2 Fatigue bei Multipler Sklerose**

### **1.2.1 Definition und Auftreten bei MS**

Nach Krupp und Pollina ist Fatigue durch ein „überwältigendes Gefühl von Müdigkeit, Energielosigkeit und Erschöpfung“ geprägt, das sich einerseits von den Symptomen einer Depression, wie Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und einem Mangel an Selbstwertgefühl, unterscheidet und andererseits über eine rein physische Schwäche hinausgeht. Fatigue beeinträchtigt daher den Arbeitsalltag, die körperlichen Funktionen, das Sozialleben und andere Aktivitäten des täglichen Lebens des Betroffenen.<sup>47</sup> Zudem hat Fatigue einen deutlichen Einfluss auf das seelische Befinden und den allgemeinen Gesundheitszustand.<sup>48</sup>

Fatigue tritt neben der MS auch bei vielen anderen neuroimmunologischen Krankheitsbildern wie der Myasthenia gravis, dem Morbus Behçet, der Neurosarkoidose oder der Autoimmunvaskulitis des ZNS auf, daneben auch bei infektiösen ZNS-Erkrankungen, wie z. B. der Neuroborreliose.<sup>49</sup>

Fatigue tritt bei Patienten mit MS häufiger und in einer stärkeren Ausprägung auf als bei gesunden Erwachsenen. In einer Studie von Krupp und Alvarez klagten 87% der Patienten mit MS und nur 51% der gesunden Kontrollpersonen über Fatigue. Zudem wurde die Fatigue von den Patienten mit MS als deutlich schwerwiegender beschrieben als die Fatigue bei den gesunden Personen. Einunddreißig Prozent beschrieben Fatigue als das früheste Symptom der Erkrankung. Achtundzwanzig Prozent beschrieben Fatigue als das Schwerwiegendste ihrer Symptome.<sup>50</sup> In einer Studie von Fisk und Ponefract beschrieben ca. 50% der Patienten Fatigue als das zuerst aufgetretene Symptom und für 69% war Fatigue das oder eines der schwerwiegendsten Symptome.<sup>48</sup>

### **1.2.2 Pathogenese**

Verschiedene Mechanismen werden als ursächlich für die Fatigue bei Patienten mit MS diskutiert.

Schädigungen zentral-motorischer Bahnsysteme durch MS-bedingte Läsionen an bestimmten Stellen gehen mit einer stärkeren Fatigue einher. Dabei scheint der Lokalisationsort der Läsionen,<sup>51</sup> nicht jedoch das Ausmaß der Läsionslast,<sup>52</sup> die entscheidende Rolle zu spielen. Beispielsweise konnte ein Zusammenhang zwischen

einer Atrophie im Bereich der Basalganglien und des frontoparietalen Kortex und der Ausprägung von Fatigue nachgewiesen werden,<sup>53</sup> ebenso gingen Läsionen im Bereich der frontalen und parietalen weißen Substanz mit einem gehäuften Auftreten von Fatigue einher.<sup>54</sup> Entscheidender noch als der Verlust einzelner Bahnsysteme sind die darauffolgenden Anpassungsvorgänge, da für die Bewältigung körperlicher und kognitiver Anforderungen nun mehr kortikale Bereiche sowie deren Verbindungen einbezogen werden müssen, was zu einem erhöhten metabolischen Aufwand und einem höheren Regenerationsbedarf führt.<sup>55</sup> Eine Läsion im Bereich des „aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems“ (ARAS) hat einen negativen Einfluss auf den Wachheitsgrad und komplexe kognitive Funktionen.<sup>56</sup>

Neuroendokrine Regulationsstörungen durch hypothalamische Läsionen tragen zu Tagesmüdigkeit und kognitiven Defiziten bei.<sup>57</sup>

Zudem scheint ein Zusammenhang zwischen dem Entzündungsmediator Tumornekrosefaktor- $\alpha$  mit Fatigue zu bestehen.<sup>58</sup>

Auch andere, nicht direkt durch den immunologischen Krankheitsprozess bedingte, Einflüsse können die Fatigue verstärken, beispielsweise Müdigkeit durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Immuntherapeutika, Spasmolytika und Schmerzmedikamenten oder ein gestörter Schlafrhythmus durch häufigen nächtlichen Harndrang bei Blasenstörungen, Schmerzen oder Spastik.<sup>59,60</sup>

### **1.2.3 Klinische Manifestation als körperliche und kognitive Fatigue**

Da das Auftreten und das Ausmaß der Fatigue nicht notwendigerweise mit neurologischen Funktionseinschränkungen korrelieren müssen, ist Fatigue als eigenständiger Symptomkomplex zu werten.<sup>50</sup>

Das Symptom der Fatigue kann am Anfang der Erkrankung stehen und somit dem ersten Schubereignis vorangehen. Im weiteren Verlauf kann Fatigue intermittierend auftreten, insbesondere in Zusammenhang mit Schubereignissen oder diesen vorangehend, oder dauerhaft über längere Zeiträume der Erkrankung bestehen.<sup>61</sup> Die akute Exazerbation des Fatigue-Syndroms als einziges Symptom kann als eigenständiges Schubereignis zu werten sein.<sup>62</sup>

Generell kennzeichnend für Fatigue sind ein Bedürfnis nach häufigen Ruhepausen, eine Motivationslosigkeit und eine Verstärkung durch körperliche Anstrengung.

Charakteristisch für die Fatigue bei MS ist eine Verschlechterung durch Hitze sowie die Unfähigkeit zu längerer körperlicher Betätigung.<sup>50</sup>

Das Fatigue-Syndrom beinhaltet eine körperliche sowie eine kognitive Komponente, die auch unabhängig voneinander auftreten können.<sup>19</sup> Die körperliche Fatigue äußert sich beispielsweise in einer muskulären Erschöpfbarkeit,<sup>63</sup> die kognitive Fatigue beispielsweise in einer mit der Zeit abnehmenden Gedächtnisleistung bei kognitiver Herausforderung über eine längere Zeitspanne.<sup>64</sup>

#### **1.2.4 Möglichkeiten zur Erfassung von Fatigue**

Eine Schwierigkeit bei der Quantifizierung des Ausmaßes der Fatigue besteht darin, dass bisher kein objektives Messverfahren zur Verfügung steht und deswegen lediglich die subjektive Einschätzung des Patienten mit Hilfe von Fragebögen erfasst werden kann.<sup>65</sup> Diese Methode wird aber dennoch als aussagekräftiger angesehen als die bloße Erhebung der Fatigue im Rahmen der Anamnese.<sup>66</sup> Insbesondere können Patienten bei der Schilderung ihrer Beschwerden oftmals nicht zwischen Müdigkeit im Sinne einer Tagesmüdigkeit oder Schläfrigkeit einerseits und Fatigue im Sinne einer Erschöpfung oder Energielosigkeit andererseits unterscheiden. Bei der Erhebung dieser beiden zu unterscheidenden Beschwerden mittels jeweils spezifischer Fragebögen wurden allerdings deutliche Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens bei Patienten mit MS aufgezeigt.<sup>67</sup>

Zur Erfassung von Fatigue werden als Fragebögen vor allem die *Fatigue Severity Scale* (FSS),<sup>66</sup> die MS-spezifische *Fatigue Severity Scale* (MFSS)<sup>68</sup> und die *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS)<sup>69</sup> eingesetzt. In einer Studie zum Vergleich dieser Skalen von Flachenecker et al. zeigten vor allem die FSS und die MFIS signifikante Unterschiede zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue. Allerdings konnten zwischen den einzelnen Skalen keine bis höchstens mäßige Korrelationen nachgewiesen werden, was den Schluss zuließ, dass alle Skalen zwar zwischen Patienten mit und ohne Fatigue unterscheiden können, aber unterschiedliche Aspekte des multidimensionalen Fatigue-Syndroms erfassen.<sup>70</sup>

Aus diesem Grund wurde das Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS) mit dem Ziel entwickelt, im Gegensatz zu bereits bestehenden Skalen nicht nur einzelne Teilaspekte der Fatigue zu berücksichtigen, sondern die Gesamtheit des

Fatigue-Syndroms, bestehend aus körperlichen und kognitiven Beeinträchtigungen.<sup>19</sup>

### **1.2.5 Behandlungsmöglichkeiten**

Zur Behandlung der Fatigue bei MS werden nicht-pharmakologische von pharmakologischen Therapien unterschieden.<sup>60,71</sup>

Zu den nicht-pharmakologischen Maßnahmen zählt eine Senkung bzw. Stabilisierung der Körpertemperatur durch physikalische Methoden.<sup>72,73</sup> Obwohl durch körperliches Ausdauertraining keine eindeutige Verbesserung anhand von Fatigue-Scores nachgewiesen werden konnte, scheint dadurch das subjektive Befinden und die körperliche Belastbarkeit verbessert.<sup>74</sup> Weiterhin konnte ein positiver Effekt multimodaler Rehabilitationsmaßnahmen, die Physiotherapie, Ergotherapie und edukative Strategien zur effizienten Nutzung individueller Ressourcen beinhalten, nachgewiesen werden.<sup>75,71</sup>

Zu beachten ist der möglicherweise unterschiedliche Effekt auf die Fatigue durch die verschiedenen zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika: Beispielsweise konnte für Glatirameracetat ein positiver Effekt auf die Fatigue nachgewiesen werden.<sup>76</sup> Unter einer Therapie mit Natalizumab sind unterschiedliche Effekte auf die Fatigue beschrieben.<sup>77,78</sup>

Neben beschriebenen nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten stehen verschiedene Präparate zur medikamentösen Therapie zur Verfügung. Positive Effekte auf die Fatigue konnten für Amantadin,<sup>79</sup> 4-Aminopyridin<sup>80</sup> und Modafinil<sup>81</sup> nachgewiesen werden. Gerade auch bei Vorliegen einer depressiven Begleitsymptomatik kommen Antidepressiva, vor allem aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, zum Einsatz.<sup>60</sup>

## **1.3 Fragestellung**

Viele Menschen mit Multipler Sklerose leiden unter körperlichen und kognitiven Erschöpfungssymptomen. Um diese Erschöpfung erfassen zu können, kommen vorwiegend Fragebögen wie der WEIMuS zur Anwendung, den zum Beispiel die Patienten im Rahmen ihrer Besuche in der Würzburger MS-Spezialambulanz regelmäßig ausfüllen. Dieser soll helfen, das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung

durch Fatigue im Alltag besser quantifizieren und gegebenenfalls behandeln zu können. Unklar war bislang allerdings, wie die WEIMuS-Befunde mit anderen Parametern, mit denen Einschränkungen durch eine Multiple Sklerose standardmäßig quantifiziert werden, korrelieren.

Es sollte daher untersucht werden, ob bestimmte klinische Parameter, wie der *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) bzw. dessen Subscores, der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) und ein 50-Meter-Gehversuch (GV50), die standardmäßig an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg sowie vielen anderen MS-Zentren erhoben werden und die in Abschnitt 2.3 näher erläutert werden, Aussagen über das Ausmaß körperlicher und kognitiver Fatigue erlauben bzw. wie sie hiermit korrelieren. Zudem sollte untersucht werden, welcher dieser klinischen Parameter am stärksten mit der subjektiven Fatigue, auch unterteilt in körperliche und kognitive Fatigue, zusammenhängt. Es galt ferner zu evaluieren, ob es Parameter gibt, die besser als andere Aussagen über die körperliche bzw. kognitive Erschöpfbarkeit erlauben.

Weiterhin sollte ermittelt werden, ob es für einzelne Patientengruppen (zum Beispiel verschiedene Altersgruppen und Geschlechter) bestimmte klinische Parameter gibt, die in der jeweiligen Gruppe zuverlässige Aussagen zur körperlichen und kognitiven Erschöpfung erlauben bzw. ob die körperliche und kognitive Erschöpfung in bestimmten Gruppen besser als in anderen durch diese klinischen Parameter vorhergesagt werden kann.

Zudem sollte der Zusammenhang zwischen dem WEIMuS bzw. dessen Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue und dem Geschlecht, dem Patientenalter und der Erkrankungsdauer untersucht werden.

Insgesamt sollte so ein besseres Verständnis des Zusammenhangs zwischen subjektiver körperlicher und kognitiver Fatigue und verschiedenen anderen Parametern zur Messung klinischer Einschränkungen durch eine Multiple Sklerose gewonnen werden.



## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Ethik**

Die rein retrospektive Auswertung im klinischen Routinebetrieb erhobener Daten erfolgte anonymisiert in Gruppenform. Eine Einverständniserklärung der in die Untersuchung einbezogenen Patienten war nach deutscher Rechtslage hierzu nicht erforderlich. Das Protokoll wurde geprüft und freigegeben durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Universität Würzburg (Antragsnummer 20191103 03).

### **2.2 Auswahl der Patienten**

Für diese Querschnittsstudie wurden die Patientenakten aller Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2012 die MS-Spezialambulanz des Universitätsklinikums Würzburg besuchten oder in diesem Zeitraum stationär in der Neurologischen Klinik behandelt wurden und in diesem Rahmen den WEIMuS-Fragebogen zur körperlichen und kognitiven Fatigue im Rahmen der klinischen Routinediagnostik ausfüllten, analysiert. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose einer Multiplen Sklerose gemäß der Revision der sogenannten McDonald-Kriterien aus dem Jahr 2010 oder eines Klinisch Isolierten Syndroms (KIS). Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen Erkrankungen oder Patienten, bei denen nach Aktenlage Evidenz bestand, dass neben der Multiplen Sklerose andere körperliche Erkrankungen auf gemessene Parameter, die in die Analyse einbezogen wurden, einen wesentlichen Einfluss ausgeübt haben könnten. Das Patientenalter stellte kein Ein- oder Ausschlusskriterium dar.

Bei allen Patienten waren MSFC-Testungen durchgeführt worden, wobei es teilweise vorkam, dass die Durchführung des 7,6-Meter-Gehversuchs oder des 9-Loch-Stecktests aufgrund einer fortgeschrittenen Behinderung nicht mehr möglich waren oder der *Paced Auditory Serial Addition Test* abgebrochen bzw. von Anfang an abgelehnt wurde. Sobald aber wenigstens ein Teilgebiet des MSFC absolviert worden war, erfolgte der

Einschluss in die Studie, da entsprechende Patientendaten trotzdem für Subgruppenanalysen verwendet werden konnten. Zusätzlich wurde der EDSS-Wert bestimmt und die Zeit, die für eine Gehstrecke von 50 Metern (50-Meter-Gehversuch, GV50) benötigt wurde, sofern diese bewältigbar war, dokumentiert.

Bei Patienten, die sich innerhalb dieses Zeitraums mehrfach in der Klinik vorstellten, wurde in diese Studie nur die Erstuntersuchung mit dem dabei ausgefüllten WEIMuS-Fragebogen und den zu diesem Zeitpunkt gemessenen klinischen Parametern eingeschlossen.

## **2.3 Klinische Untersuchungen**

### **2.3.1 Expanded Disability Status Scale**

Der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) stellt eine Möglichkeit zur Erfassung des Schweregrads der Behinderung bei Patienten mit MS dar. Diese standardisierte Skala wird bereits seit langem sowohl im klinischen Alltag zur Verlaufsbeurteilung des einzelnen Patienten und Einschätzung seines körperlichen Zustandes als auch in wissenschaftlichen Studien verwendet. Die Erhebung des EDSS-Wertes basiert auf einer neurologischen Untersuchung. Dabei wird die neurologische Beeinträchtigung in sieben Bereichen, die als Funktionelle Systeme (FS) bezeichnet werden, beurteilt. In den Funktionellen Systemen „Pyramidenbahn, Kleinhirn, Sensorium, Hirnstamm, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehvermögen und zerebrale Funktion“ werden jeweils anhand genau vorgegebener Einteilungen Punktwerte zwischen null und fünf bzw. sechs Punkten vergeben. Zusätzlich existiert ein weiteres System für sonstige MS-bezogene Symptome mit den Punktwerten null und eins. Dabei sind die einzelnen Funktionellen Systeme völlig unabhängig voneinander. Der EDSS-Wert setzt sich dann aus den Punktwerten der einzelnen Funktionellen Systeme kombiniert mit einer Beurteilung der maximal zu bewältigenden Gehstrecke und der für diese Gehstrecke benötigten Hilfsmittel zusammen, wobei Werte zwischen null (unauffällige neurologische Untersuchung) und zehn (Tod aufgrund von MS) in Abständen von 0,5 (mit Ausnahme zwischen null und eins) auftreten können.

Die Stufen eins bis vier sind vor allem geprägt durch Einschränkungen in einzelnen

Funktionellen Systemen oder eine Kombination von Einschränkungen in verschiedenen Funktionellen Systemen. Die maximale, am Stück frei zu bewältigende Gehstrecke muss hierbei mindestens 500 Meter betragen. Die Bereiche 4,5 bis 6,5 sind vor allem durch eine Einschränkung der Gehfähigkeit charakterisiert und durch die maximal am Stück zu bewältigende Gehstrecke bzw. durch die Verwendung verschiedener Hilfsmittel (ohne Gehhilfe, einseitige Unterstützung, beidseitige Unterstützung) abgestuft. Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen sieben und 9,5 sind vor allem durch Rollstuhlpflichtigkeit, Bettlägerigkeit, Angewiesensein auf Hilfe bei der Körperpflege oder der Nahrungsaufnahme und eine reduzierte Kommunikationsfähigkeit in ihrem Alltag eingeschränkt. Die einzelnen Stufen sind in folgender Tab. 2 beschrieben.<sup>82</sup>

EDSS-Wert	
0	Unauffällige neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen FS, Grad 1 bei zerebralen Funktionen möglich)
1	Keine Behinderung, minimale Auffälligkeit in einem FS (Grad 1 in einem FS außer zerebrale Funktionen)
1,5	Keine Behinderung, minimale Auffälligkeit in mehr als einem FS (Grad 1 in mehr als einem FS außer zerebrale Funktionen)
2	Minimale Behinderung in einem FS (Grad 2 in einem FS, andere FS Grad 0 oder 1)
2,5	Minimale Behinderung in zwei FS (Grad 2 in zwei FS, andere FS Grad 0 oder 1)
3	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3 in einem FS, andere FS Grad 0 oder 1) <i>oder</i> leichte Behinderung in drei oder vier FS (Grad 2 in drei oder vier FS, andere FS Grad 0 oder 1), aber uneingeschränkt gehfähig
3,5	Uneingeschränkt gehfähig, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3 in einem FS) und Grad 2 in einem oder zwei FS <i>oder</i> Grad 3 in zwei FS <i>oder</i> Grad 2 in fünf FS (andere FS Grad 0 oder 1)
4	Uneingeschränkt gehfähig ohne Hilfe und Pause mindestens 500 m ohne Hilfe, selbstständig, ca. 12 Stunden am Tag aktiv trotz relativ schwerer Behinderung in einem FS (Grad 4 in einem FS, andere FS Grad 0 oder 1) <i>oder</i> Kombination niedrigerer Grade, die aber die Beschränkungen niedrigerer Stufen überschreiten
4,5	Uneingeschränkt gehfähig mindestens 300 m ohne Hilfe und Pause, einen Großteil des Tages aktiv, ganztätig arbeitsfähig, leichte Einschränkungen bei bestimmten Aktivitäten und minimale Unterstützung benötigt, relativ schwere Behinderung in einem FS (Grad 4 in einem FS, andere FS Grad 0 oder 1) <i>oder</i> Kombination niedrigerer Grade, die aber die Beschränkungen niedrigerer Stufen überschreiten
5	Uneingeschränkt gehfähig mindestens 200 m ohne Hilfe und Pause, ganztägige

EDSS-Wert	
	Aktivität beeinträchtigt (normalerweise Grad 5 in einem FS, andere FS Grad 0 oder 1 <i>oder</i> Kombinationen niedrigerer Grade, die über Stufe 4,0 hinausgehen)
5,5	Uneingeschränkt gehfähig mindestens 100 m ohne Hilfe und Pause, ganztägige Aktivität nicht möglich (normalerweise Grad 5 in einem FS, andere FS Grad 0 oder 1 <i>oder</i> Kombinationen niedrigerer Grade, die über Stufe 4,0 hinausgehen)
6	Zeitweise oder dauerhafte einseitige Hilfsmittel für mindestens 100 m mit oder ohne Pause benötigt (normalerweise Grad 3 oder mehr in mehr als zwei FS)
6,5	Dauerhafte beidseitige Hilfsmittel für mindestens 20 m ohne Pause (normalerweise Grad 3 oder mehr in mehr als zwei FS)
7	Trotz beidseitiger Hilfsmittel maximal 5 m, weitgehend auf einen Rollstuhl angewiesen, selbstständiges Fahren und Transfers, zwölf Stunden pro Tag aktiv im Rollstuhl (normalerweise Grad 4 oder mehr in mehr als einem FS <i>oder</i> Grad 5 im FS Pyramidenbahn)
7,5	Maximal einige Schritte, auf einen Rollstuhl angewiesen, Hilfe beim Transfer möglich, selbstständiges Fahren, ganztägige Aktivität im Rollstuhl eingeschränkt, evtl. motorisierter Rollstuhl (normalerweise Grad 4 oder mehr in mehr als einem FS)
8	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden, weitgehend selbstständige Pflege, meist ausreichende Funktionsfähigkeit der Arme (normalerweise Grad 4 oder mehr in mehreren FS)
8,5	Weitgehend ans Bett gebunden, teilweise Funktionsfähigkeit der Arme, teilweise selbstständige Pflege (normalerweise Grad 4 oder mehr in mehreren FS)
9	Hilfloser bettlägeriger Patient, Kommunikation und Essen möglich (normalerweise Grad 4 oder mehr in den meisten FS)
9,5	Vollständig hilfloser bettlägeriger Patient, Kommunikation sowie Essen/Schlucken nicht möglich (normalerweise Grad 4 oder mehr in fast allen FS)
10	Tod durch MS

Tabelle 2: Stufen des EDSS nach Kurtzke<sup>82</sup>

### 2.3.2 Multiple Sclerosis Functional Composite

Der *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) stellt ebenfalls eine standardisierte Methode zur Erfassung des Schweregrads der Behinderung bei Patienten mit MS dar und wurde im Jahr 1999 erstmals publiziert. Er entstand in Folge der Kritik an bisher angewandten Verfahren, wie vor allem dem EDSS, der u. a. gemäß Cutter et al. nicht alle Aspekte der Krankheit erfasst. So werden beispielsweise kognitive Einschränkungen und die Funktion der oberen Extremitäten nur unzureichend darin berücksichtigt.<sup>83</sup>

Der MSFC setzt sich aus drei voneinander unabhängigen Teilbereichen zusammen, die

jeweils quantitative Messungen der Funktion der unteren Extremitäten bzw. der Gehfähigkeit (7,6-Meter-Gehversuch, T25W für englisch *timed 25-foot walk*), der Funktion der oberen Extremitäten (9-Loch-Stecktest, 9HPT für englisch *9-hole peg test*) und der kognitiven Funktion, vor allem der Rechenleistung und der Verarbeitungsfähigkeit auditiver Informationen (*Paced Auditory Serial Addition Test at 3-second interstimulus interval*, PASAT3), beinhalten. Diese Teilbereiche sind völlig unabhängig voneinander und gehen zu gleichen Anteilen in den Gesamtscore ein.

In der klinischen Anwendung wird zunächst der 7,6-Meter-Gehversuch durchgeführt, bei dem der Patient angehalten ist, eine Gehstrecke von 7,6 Metern (entsprechend 25 *feet*) möglichst schnell, trotzdem aber immer sicher, zurückzulegen. Der Gebrauch von Gehhilfen ist erlaubt, aber zu dokumentieren. Dieser Gehversuch wird zweimal direkt hintereinander durchgeführt. Gemessen wird die jeweils benötigte Zeit in Sekunden. Anschließend erfolgt der 9-Loch-Stecktest, dessen Aufgabe darin besteht, neun Stäbchen nacheinander und einzeln möglichst schnell mit einer Hand in eine Platte mit neun Löchern zu stecken und danach auch wieder einzeln aus den Löchern dieser Platte zu entfernen und zurück in ein Schälchen zu legen. Dieser Test wird insgesamt viermal durchgeführt, zweimal mit der dominanten Hand, zweimal mit der nicht-dominanten Hand. Auch hier wird bei allen vier Versuchen die jeweils benötigte Zeit in Sekunden gemessen. Der PASAT3 zur Beurteilung der kognitiven Fertigkeiten stellt den dritten Teil des MSFC dar. Hierbei werden dem Patienten Zahlen in einem Abstand von drei Sekunden vorgelesen, wobei jede neu vorgelesene Zahl zu der jeweils vorhergehenden Zahl addiert werden muss. Gezählt wird die Anzahl korrekt berechneter Summen der 60 gestellten Aufgaben.<sup>84</sup>

Die einzelnen so erfassten Werte werden zu Z-Scores für jede der drei Kategorien umgewandelt, um die Werte eines einzelnen Patienten bezogen auf das Gesamtkollektiv beurteilen zu können. Der Z-Score besagt dabei, wie weit der Wert eines einzelnen Patienten vom Mittelwert der Vergleichspopulation abweicht, und zwar gemessen in Standardabweichungen. Dabei können verschiedene Messwerte unabhängig von ihrer Einheit miteinander verglichen und in einem einheitlichen Gesamt-Z-Score zusammengefasst werden. Die Z-Scores der drei Teilbereiche ( $Z_{T25W}$ ,  $Z_{9HPT}$ ,  $Z_{PASAT3}$ ) werden nach folgenden Formeln berechnet:

$$Z_{T25W} = \frac{\text{Mittelwert der T25W} - \text{Mittelwert der Referenzpopulation}}{\text{Standardabweichung der Referenzpopulation}}$$

$$Z_{9HPT} = \frac{\text{Mittelwert}\left(\frac{1}{9HPT}\right) - \text{Mittelwert der Referenzpopulation}}{\text{Standardabweichung der Referenzpopulation}}$$

$$Z_{PASAT3} = \frac{PASAT3 - \text{Mittelwert der Referenzpopulation}}{\text{Standardabweichung der Referenzpopulation}}$$

Für die Mittelwerte und Standardabweichungen können die Werte einer beliebigen Referenzpopulation verwendet werden. In dieser Arbeit wurden für die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtpopulation die Referenzwerte der *Task Force* Datenbank verwendet,<sup>85</sup> die sich aus einem großen Spektrum von Patienten mit MS ergaben, so dass sich dementsprechend folgende Formeln ergaben:

$$Z_{T25W} = \frac{\text{Mittelwert der T25W} - 9,3535}{11,4058}$$

$$Z_{9HPT} = \frac{\text{Mittelwert}\left(\frac{1}{9HPT}\right) - 0,0439}{0,0101}$$

$$Z_{PASAT3} = \frac{PASAT3 - 45,0311}{12,0771}$$

Der MSFC Gesamt-Z-Score stellt den Mittelwert der drei Teil-Z-Scores dar und berechnet sich nach folgender Formel:

$$MSFC\ Z\text{-Score} = \frac{Z_{T25W} + Z_{9HPT} + Z_{PASAT3}}{3}$$

Spezielle Bedingungen werden an die Auswertung gestellt, wenn Datensätze unvollständig sind, falls ein Patient aufgrund seiner Behinderung unfähig ist, die ihm gestellten Aufgaben überhaupt auszuführen oder sie nur unvollständig erfüllen kann bzw. wenn Daten aus anderen Gründen wie beispielsweise Zeitmangel nicht erhoben werden können. Aufgrund fortgeschrittener Behinderung fehlende Daten werden wie folgt bewertet: Ein nicht erhobener Wert im 9-Loch-Stecktest wird mit 777 kodiert und als solcher zur Berechnung des Z-Score des 9HPT verwendet, unabhängig davon, ob nur einer von vier Versuchen oder bis zu alle der vier Versuche nicht oder nur unvollständig möglich waren. Durch diese Kodierung wird ein Wert erreicht, der weit

oberhalb einer realistischen Zeit, auch bei stark fortgeschrittener Beeinträchtigung, liegt. Falls der 7,6-Meter-Gehversuch nicht möglich ist, wird derjenige Z-Score verwendet, der aus der schlechtesten Gehstreckenzeit im vorhandenen *Task Force* Datensatz resultiert, was einem Z-Score des T25W von -13,7 entspricht. Die dazugehörige Zeit im 7,6-Meter-Gehversuch entspricht 166 Sekunden. Bezüglich des PASAT3 wird im *MSFC Administration and Scoring Manual* vorgegeben, bei fehlenden Daten keine Substitution durchzuführen mit der Begründung, dass jeder einige Aufgaben beantworten könne, auch wenn der erreichte Wert dann nahe null liegt.<sup>85</sup> Wenn Daten aus anderen Gründen als der fortgeschrittenen Behinderung fehlen, so ist eine Auswertung dennoch möglich, sofern beim 9-Loch-Stecktest mindestens mit jeder Hand ein Versuch abgeschlossen ist bzw. beim 7,6-Meter-Gehversuch mindestens ein Durchgang erfolgt ist. Dieser eine erhobene Wert wird dann als Mittelwert für die entsprechende Hand bzw. den Gehversuch verwendet.<sup>85</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde beim 7,6-Meter-Gehversuch und beim 9-Loch-Stecktest mit fehlenden Daten wie im *MSFC Administration and Scoring Manual* beschrieben verfahren. Allerdings traten auch andere, im *Manual* nicht aufgeführte Fälle auf: In einigen Fällen wurde der PASAT3 vom Patienten vollständig abgelehnt oder nach einiger Zeit abgebrochen, auch wenn die weitere Durchführung grundsätzlich möglich gewesen wäre. Bei vollständiger Ablehnung wurde für den kognitiven Teil des MSFC kein Teil-Z-Score berechnet und demzufolge dann auch kein MSFC Gesamt-Z-Score. Bei unvollständig durchgeführtem PASAT3 wurde der erreichte Wert zur Z-Score-Berechnung verwendet, auch wenn dieser sehr gering war.

### **2.3.3 Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose**

Das Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS) ist ein Fragebogen zur Erfassung des Schweregrads von Fatigue bei Patienten mit MS. Durch einen Selbstbeurteilungsfragebogen, bestehend aus 17 Einzelitems, deren Aussagen sich auf die letzten 14 Tage beziehen, soll sowohl das Ausmaß der körperlichen als auch der kognitiven Fatigue eingeschätzt werden können. Die Einzelitems sind jeweils von null bis vier skaliert, wobei ein höherer Wert eine stärkere Erschöpfbarkeit bedeutet. Acht der 17 Items beziehen sich auf die körperliche Fatigue, neun Fragen sind der kognitiven Fatigue zuzuordnen. Somit können insgesamt maximal 68 Punkte erreicht werden, in

der Subskala für körperliche Fatigue maximal 32 Punkte, in der Subskala für kognitive Fatigue maximal 36 Punkte. Oberhalb eines Wertes von 32 in der Gesamtwertung und oberhalb eines Wertes von 16 in der körperlichen Subskala und 17 in der kognitiven Subskala kann von Fatigue ausgegangen werden.<sup>19,86</sup>

Die einzelnen Fragen sind in der Tab. 3, jeweils mit ihrer Zuordnung zur körperlichen bzw. kognitiven Subskala, aufgeführt:

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

*Tabelle 3: Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose nach Flachenecker et al.<sup>19</sup>*



## 2.4 Erhobene Daten

Die für diese Arbeit notwendigen Patientendaten wurden den Patientenakten der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Würzburg entnommen. Die Sammlung der Datensätze erfolgte pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle.

Hierzu wurde jedem Patienten eine Patienten-ID (1-774) zugeteilt, jedem Datensatz eine Untersuchungs-ID (1-1128). Somit konnten zu einer Patienten-ID mehrere Untersuchungs-IDs gehören, wenn ein Patient im relevanten Zeitraum mehr als einmal untersucht wurde. Um mehrmalige Untersuchungen eines einzelnen Patienten in eine zeitliche Reihenfolge zu bringen, wurde jeder Einzeluntersuchung ein relatives Untersuchungsdatum zugeordnet. Dazu wurde die Erstuntersuchung mit null bezeichnet, die Folgeuntersuchungen relativ zur Erstuntersuchung mit der Anzahl der bis dahin vergangenen Tage. In die statistische Auswertung für diese Arbeit wurden allerdings schließlich nur die Erstuntersuchungen einbezogen.

An Basisdaten wurden das Patientenalter in Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung und das Geschlecht (männlich/weiblich) bestimmt. Bei Erhebung des klinischen Verlaufstyps der Multiplen Sklerose wurde unterschieden zwischen

- schubförmigem Verlauf (RR),
- sekundär chronisch-progredientem Verlauf (SP),
- sekundär chronisch-progredientem Verlauf mit überlagerten Schüben (SPR),
- primär chronisch-progredientem Verlauf (PP) und
- Klinisch Isoliertem Syndrom (KIS).

Die Zuteilung zu einem Verlaufstyp orientierte sich an oben beschriebener Definition nach Lublin und Reingold,<sup>2</sup> was den schubförmigen, den sekundär chronisch-progredienten und den primär chronisch-progredienten Verlaufstyp betrifft. Zusätzlich zu dieser Definition wurde der sekundär chronisch-progrediente Verlauf mit überlagerten Schüben definiert als sekundär chronisch-progredienter Verlauf, wobei innerhalb der letzten zwei Jahre mindestens ein abgrenzbares Schubereignis aufgetreten sein musste. Das Klinisch Isolierte Syndrom war definiert als einzelner klinischer Krankheitsschub, der mit einer MS kompatibel wäre, ohne dass die Kriterien hierfür bislang vollständig erfüllt sind. An weiteren Basisdaten wurden das Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Erstdiagnose der MS in Jahren erhoben. Zudem wurde

geprüft, ob beim jeweiligen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt ein Schubereignis vorlag (ja/nein). Dabei wurde nach oben aufgeführten Schubkriterien entschieden.

Die Aufzeichnung der MSFC-Testung erfolgte folgendermaßen: Die benötigte Zeit für den ersten und zweiten Versuch des 7,6-Meter-Gehversuchs wurde in Sekunden erfasst. Falls der 7,6-Meter-Gehversuch aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht absolviert werden konnte, wurden die beiden fehlenden Werte gemäß *MSFC Administration and Scoring Manual* durch 166 Sekunden, was einem Z-Score von -13,7 entspricht, substituiert. Falls nur ein Versuch absolviert wurde, wurde der hierbei erreichte Wert auch für den zweiten nicht absolvierten Versuch angenommen. Zusätzlich wurde die für den Gehversuch benötigte Gehhilfe notiert, wobei unterschieden wurde zwischen frei, einseitige Gehhilfe, beidseitige Gehhilfe und Rollator. Die benötigten Zeiten für die vier Versuche des 9-Loch-Stecktests (erster und zweiter Versuch der dominanten Hand sowie erster und zweiter Versuch der nicht-dominanten Hand) wurden ebenfalls in Sekunden erfasst. Falls einer oder mehrere der vier Versuche aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht möglich waren, wurden diese fehlenden Werte durch 777 Sekunden substituiert. Dies entspricht dem oben erläuterten Vorgehen nach dem *MSFC Administration and Scoring Manual*.<sup>85</sup> Zusätzlich wurde die Händigkeit des Patienten (rechts/links) erhoben. Zur Dokumentation des PASAT3 wurde die Anzahl der korrekt beantworteten Aufgaben der ersten 30 Aufgaben, die Anzahl der korrekt beantworteten Aufgaben der zweiten 30 Aufgaben, die Anzahl insgesamt korrekt beantworteter Aufgaben (also die Summe der vorhergehenden beiden Werte) und die Anzahl insgesamt beantworteter Aufgaben (also richtiger und falscher Antworten) festgehalten. Wie im *MSFC Administration and Scoring Manual* empfohlen, wurde hier bei unvollständiger oder verweigerter Ausführung des PASAT3 keine Substitution vorgenommen. Aus allen im Rahmen der MSFC-Testung erhobenen Werten wurde dann der MSFC Z-Score nach oben erläuterter Formel berechnet. Keine Berechnung des MSFC Z-Score konnte erfolgen, wenn der PASAT3 nicht durchgeführt wurde.

Ein zusätzlicher nicht im MSFC vorkommender Wert wurde im Rahmen des 7,6-Meter-Gehversuchs erhoben: Es wurde die für eine Gehstrecke von 50 Metern benötigte Zeit in Sekunden gemessen und die hierzu benötigte Gehhilfe ebenfalls erfasst, wobei wie im 7,6-Meter-Gehversuch unterschieden wurde zwischen frei, einseitige Gehhilfe, beidseitige Gehhilfe und Rollator. Falls der 50-Meter-Gehversuch aufgrund

fortgeschrittener Behinderung nicht möglich war bzw. aus anderen Gründen nicht durchgeführt wurde, wurde dies ebenfalls festgehalten (nicht erhoben).

Zur Erfassung des WEIMuS wurden die Punktwerte der Subskala für körperliche Fatigue (0-32), die Punktwerte der Subskala für kognitive Fatigue (0-36) sowie die Gesamtpunktzahl (0-68, also die Summe der Punktwerte beider Subskalen) erfasst.

Aus den Untersuchungsbefunden und der maximal möglichen Gehstrecke bzw. den dafür benötigten Hilfsmitteln wurde der EDSS-Wert (0-10) bestimmt.

Zusätzlich zu diesen Werten wurden therapeutische Informationen erhoben: Es wurde die zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuelle Immuntherapie festgehalten, wobei unterschieden wurde zwischen

- keine Immuntherapie,
- Interferon- $\beta$ -Präparat,
- Glatirameracetat,
- Natalizumab,
- Fingolimod,
- Mitoxantron,
- Methotrexat,
- Azathioprin und
- Cyclophosphamid.

Außerdem wurde erhoben, ob innerhalb der letzten 30 Tage ein Steroidpuls und/oder eine Plasmaphereseserie stattgefunden hatten (ja/nein). Falls dies nicht zu eruieren war, wurde dies ebenfalls festgehalten (nicht erhoben).

Zudem wurde die symptomatische Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung erfasst: Es wurde die Einnahme von Antispastika festgehalten (ja/nein), wobei Baclofen, Tetrazepam, Tizanidin, Bromazepam, Tolperison, Dantrolen, Orphenadrin, Sativex®, Lorazepam, Clonazepam, Oxazepam, Diazepam und Alprazolam vorkamen. Die Einnahme von Fampridin, das zur symptomatischen Therapie einer Gangstörung bei MS zugelassen ist, wurde ebenfalls dokumentiert (ja/nein). Weiterhin wurde evaluiert, ob ein Antidepressivum oder Psychostimulans eingenommen wurde (ja/nein). Dabei kamen Citalopram, Duloxetine, Venlafaxin, Agomelatin, Escitalopram, Opipramol, Trimipramin, Fluoxetin, Clomipramin, Paroxetin, Mirtazapin, Sertralin, Amitriptylin, Johanniskraut, Maprotilin, Reboxetin, Trazodon, Bupropion, Imipramin und Doxepin

als Antidepressiva und Methylphenidat, Amantadin, Modafinil und Memantin als Psychostimulanzien vor. Falls sich aufgrund fehlender Angaben im Arztbrief oder aufgrund unvollständiger Patientenangaben nur eine unvollständige Medikamentenanamnese erheben ließ, wurde dies ebenfalls festgehalten (nicht erhoben). Letztlich wurde noch bestimmt, ob zum Zeitpunkt der Untersuchung regelmäßige Krankengymnastik stattfand (ja/nein) bzw. ob dies nicht erhoben worden war (nicht erhoben).

## **2.5 Statistische Datenanalyse**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Anwendung des Softwarepakets IBM SPSS Statistics 22. Zur Analyse der Häufigkeiten nominaler Daten (Geschlecht, Verlaufstyp, Immuntherapie, symptomatische Therapie, Vorliegen eines Schubereignisses) erfolgte eine deskriptive Statistik mit Häufigkeitsverteilung der einzelnen Kategorien. Eine deskriptive Statistik mit Evaluation von Mittelwert und Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum wurde für das Alter, die WEIMuS-Gesamtskala, die WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue, die WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue, den MSFC Z-Score und dessen Subscores, den EDSS und die Zeiten der einzelnen Gehversuche bzw. Stecktests und den PASAT3 durchgeführt.

Zur Beschreibung der Zusammenhänge zwischen WEIMuS und klinischen Parametern bzw. Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt, da der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman im Gegensatz zum Korrelationskoeffizienten nach Pearson auch für nicht-lineare Zusammenhänge, nicht-normalverteilte sowie ordinale Daten verwendet werden darf. Die Korrelationskoeffizienten wurden folgendermaßen gewertet:

r	Stärke der Korrelation
$\leq 0,2$	sehr gering
$\leq 0,5$	gering
$\leq 0,7$	mittelstark
$\leq 0,9$	stark
$> 0,9$	sehr stark

*Tabelle 4: Wertung der Korrelationskoeffizienten*

Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als signifikant angenommen.

Zum Vergleich der Mittelwerte verschiedener Gruppen wurde zunächst der Levene-Test zur Prüfung der Varianzhomogenität durchgeführt. Falls die Nullhypothese gleicher Varianzen bei einem  $p > 0,05$  nicht abgelehnt werden konnte, folgte anschließend eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), da die Mittelwerte mehrerer Gruppen verglichen werden sollten. Ein einfacher t-Test war hier ungeeignet, da dieser nur zwei Gruppen bezüglich ihrer Mittelwerte vergleicht. Falls die Nullhypothese gleicher Varianzen bei einem  $p \leq 0,05$  abgelehnt werden konnte, folgte zunächst ein Welch-Test und anschließend die ANOVA. Mit diesem Globaltest wurde zunächst getestet, ob zwischen den Gruppen überhaupt Unterschiede in den Mittelwerten gefunden werden konnten. Falls die ANOVA ein  $p \leq 0,05$  ergab, also die Nullhypothese gleicher Mittelwerte abgelehnt werden konnte, folgte anschließend als Post-hoc-Test die Bonferroni-Methode, um zu untersuchen, zwischen welchen Gruppen signifikante Mittelwertsunterschiede vorlagen. Auch hier wurde ein p-Wert  $\leq 0,05$  als signifikant angenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Population

#### 3.1.1 Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufstypen der MS

Es wurden insgesamt 774 Patienten untersucht, davon waren 230 Männer und 544 Frauen. Dies entspricht 29,7% Männern und 70,3% Frauen. Das Alter der Patienten betrug im Mittelwert 42,56 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,92 Jahren. Die Spannweite des Alters lag zwischen 15,83 und 79,78 Jahren. Das Alter bei Erstmanifestation der MS lag im Mittelwert bei 31,50 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,50 Jahren - bei 707 Patienten (91,3%), für die sich diese Information ermitteln ließ. Bei 67 Patienten (8,7%) lag entsprechend keine Angabe zum Zeitpunkt der Erstmanifestation vor (Abb. 1).

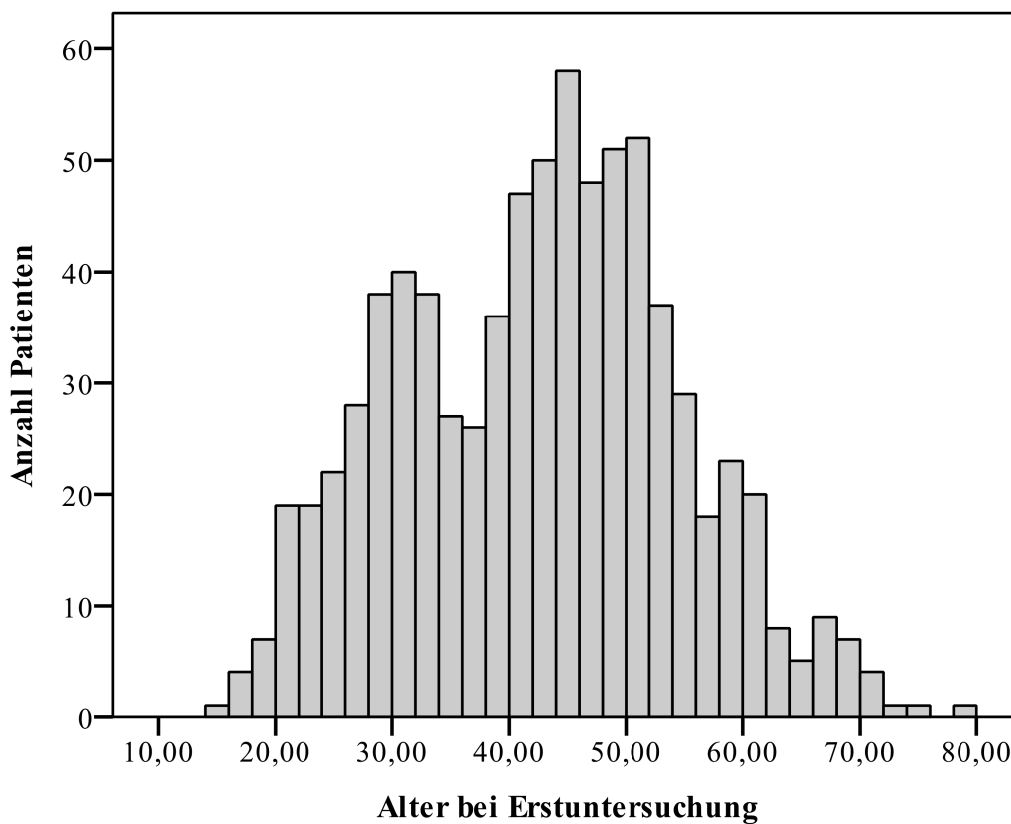


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters in Jahren (Mittelwert ( $M$ ) = 42,56; Standardabweichung ( $SD$ ) = 11,92;  $n$  = 774)

Unter den 774 Patienten fanden sich 51 Patienten mit Klinisch Isoliertem Syndrom, was einem Anteil von 6,6% entspricht. Bei 494 Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt eine MS vom schubförmigen Verlaufstyp vor. Das entspricht 63,8%. Einhundertvierundvierzig Patienten wiesen eine MS vom sekundär chronisch-progredienten Typ ohne überlagerte Krankheitsschübe auf, was 18,6% entspricht. Bei 50 Patienten (6,5%) zeigte sich ein sekundär chronisch-progredienter Verlaufstyp mit überlagerten Schüben. Ein primär chronisch-progredienter Verlaufstyp war bei 35 Patienten (4,5%) diagnostiziert (Abb. 2).

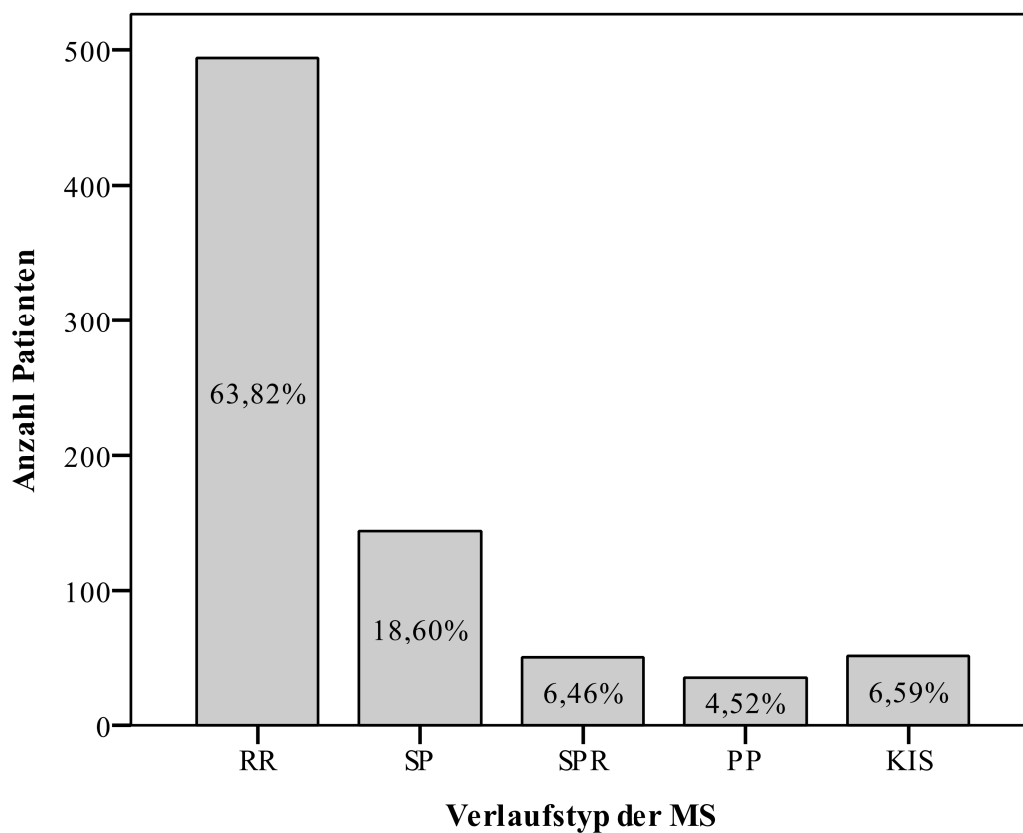


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung des Verlaufstyps der MS

Bei 6,6% der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung ein akuter Schub vor im Sinne eines Symptombeginns vor weniger als vier Wochen.

Eine Übersicht über die Patientendemographie findet sich in Tab. 5.

		n = 774
Geschlecht	Männlich	230 (29,72%)
	Weiblich	544 (70,28%)
Alter (Jahre)		42,56 ± 11,92 (Median 43,55; Spannweite 15,83-79,78)
Erkrankungsdauer (Jahre)		10,56 ± 8,83
Verlaufstyp der MS	KIS	51 (6,59%)
	RR	494 (63,82%)
	SP	144 (18,60%)
	SPR	50 (6,46%)
	PP	35 (4,52%)

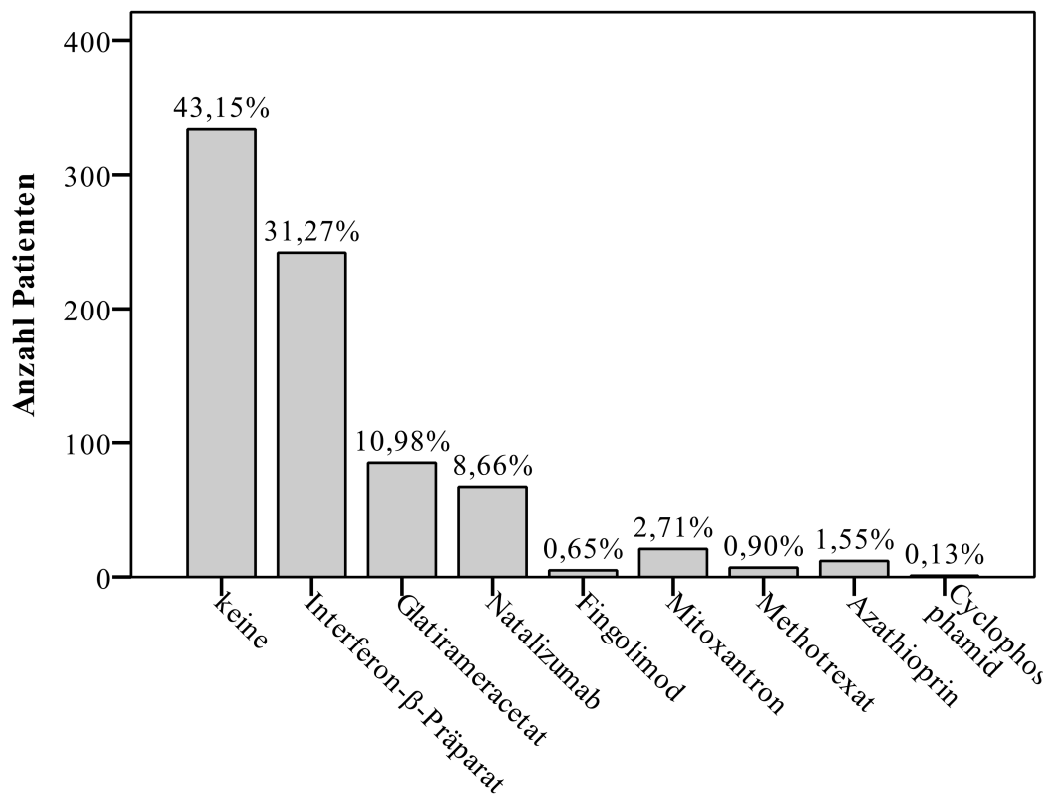
*Tabelle 5: Patientendemographie (angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung bzw. Median und Spannweite)*

### **3.1.2 Immuntherapie**

#### **3.1.2.1 Aktuelle Immuntherapie**

Von den 774 Patienten erhielten 242 (31,3%) zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Interferon-β-Präparat, 85 Patienten (11,0%) erhielten Glatirameracetat. Siebenundsechzig Patienten (8,7%) wurden mit Natalizumab behandelt, fünf Patienten (0,6%) mit Fingolimod, 21 Patienten (2,7%) mit Mitoxantron. Methotrexat erhielten sieben Patienten (0,9%), Azathioprin erhielten 12 Patienten (1,6%). Ein Patient (0,1%) wurde mit Cyclophosphamid behandelt. Dreihundertvierunddreißig Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Immuntherapie, was einem Anteil von 43,2% entspricht (Abb. 3).





### Aktuelle Immuntherapie

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der aktuellen Immuntherapie

#### 3.1.2.2 Steroidpulstherapie und/oder Plasmapherese innerhalb des letzten Monats vor Untersuchung

Vierundachtzig Patienten (10,9%) erhielten innerhalb des letzten Monats vor der Untersuchung eine Steroidpulstherapie oder bzw. zusätzlich eine Plasmaphereseserie. Bei 665 Patienten (85,9%) war dies nicht der Fall. Bei 25 Patienten (3,2%) lag hierzu keine Information vor.

#### 3.1.3 Symptomatische Therapie

Ein Patient konnte keine Aussage machen hinsichtlich seiner symptomatischen Therapie. Von den somit bezüglich der symptomatischen Therapie beurteilbaren 773 Patienten wurden 131 Patienten (16,9% aller Patienten) mit einem Antispastikum behandelt, 11 Patienten (1,4%) erhielten Fampridin. Antidepressiv behandelt wurden 132 Patienten (17,1%), 35 Patienten (4,5%) erhielten ein Psychostimulans.

Eine Aussage bezüglich regelmäßig stattfindender Krankengymnastik lag von 258 der 774 Patienten vor. Bei 516 Patienten wurde dieser Aspekt nicht erhoben. Laut den 258

erhobenen Aussagen erhielten 159 Patienten (20,5% aller Patienten bzw. 61,6% der hierzu dokumentiert Befragten) Krankengymnastik, 99 Patienten (12,8% aller Patienten) gaben explizit an, keine Krankengymnastik zu erhalten.

## 3.2 Verteilung verschiedener klinischer Parameter

### 3.2.1 Verteilung des WEIMuS

Bei 772 Patienten konnte der WEIMuS-Fragebogen ausgewertet werden. Bei zwei Patienten war dies aufgrund eines unvollständig ausgefüllten Fragebogens nicht möglich. Dabei zeigte die WEIMuS-Gesamtskala (WEIMuS ges) einen Mittelwert von 28,72 Punkten mit einer Standardabweichung von 18,36 Punkten und einer Spannweite zwischen 0 und 68 Punkten (Abb. 4). Nach Aufteilung der Gesamt-Fatigueskala in die Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue ergab sich folgendes Bild: In der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue (WEIMuS kör) betrug der Mittelwert 15,78 Punkte mit einer Standardabweichung von 9,64 Punkten und einer Spannweite zwischen 0 und 32 Punkten (Abb. 5). In der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue (WEIMuS kog) lag der Mittelwert bei 12,84 Punkten mit einer Standardabweichung von 9,86 Punkten und einer Spannweite zwischen 0 und 36 Punkten (Abb. 6).

Die Verteilung der WEIMuS-Skalen ist in Tab. 6 nochmals dargestellt.

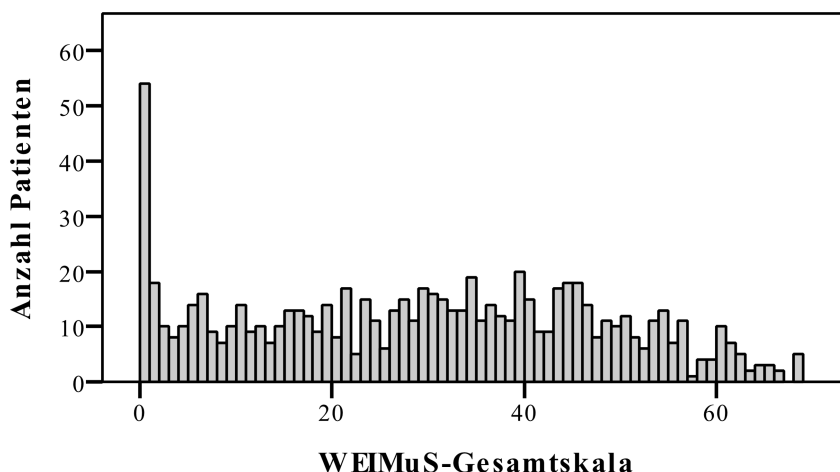


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Gesamtskala ( $M = 28,72$ ;  $SD = 18,36$ ;  $n = 772$ )

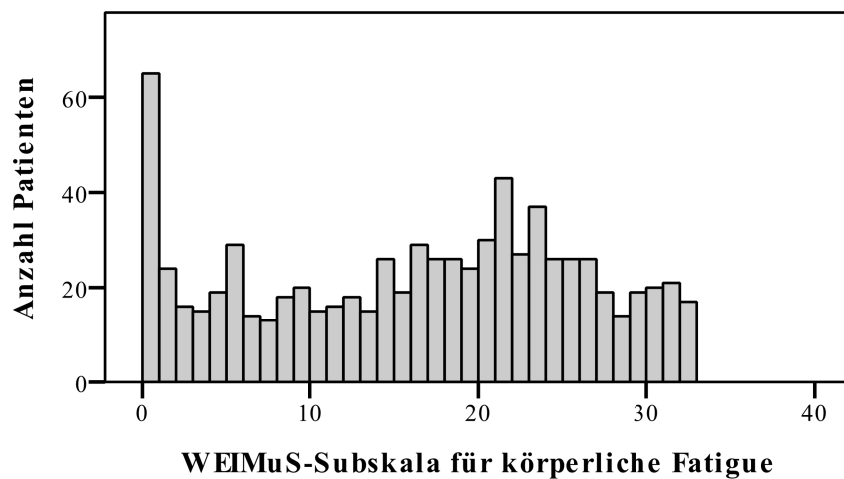


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue ( $M = 15,78$ ;  $SD = 9,64$ ;  $n = 772$ )

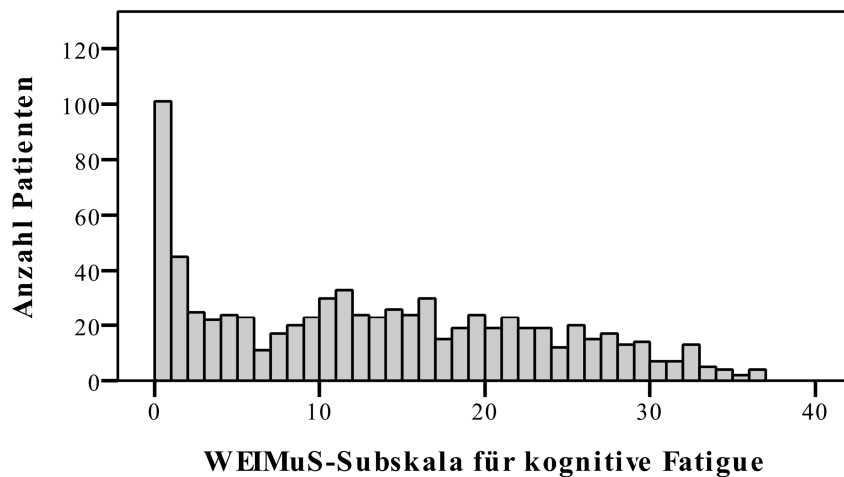


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue ( $M = 12,84$ ;  $SD = 9,86$ ;  $n = 772$ )

	n	M ± SD (Median; Spannweite)
WEIMuS ges	772	28,72 ± 18,36 (Median 30; 0-68)
WEIMuS kör	772	15,78 ± 9,64 (Median 17; 0-32)
WEIMuS kog	772	12,84 ± 9,86 (Median 12; 0-36)

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der WEIMuS-Skalen

### 3.2.2 Verteilung des MSFC Z-Score und der Subscores des MSFC

Ein MSFC Gesamt-Z-Score konnte bei 642 Patienten berechnet werden. Bei 132 Patienten fehlten zur Berechnung notwendige Werte, die gemäß den Vorgaben des *Manuals* nicht substituiert werden konnten. Dabei zeigte sich ein Mittelwert von 0,10 mit einer Standardabweichung von 1,19 und einer Spannweite zwischen -6,83 und 1,51 (Abb. 7).

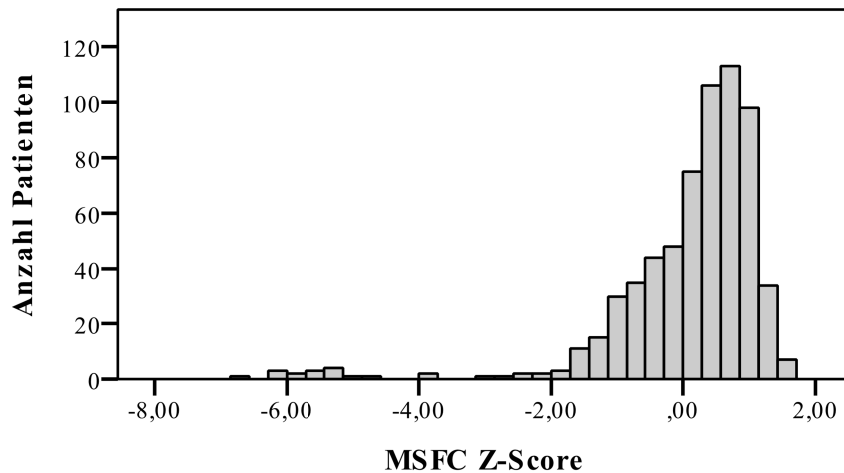


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des MSFC Z-Score ( $M = 0,10$ ;  $SD = 1,19$ ;  $n = 642$ )

Mit dem Ziel einer anschaulicheren Darstellung wurden die Absolutwerte der Gesamt-Z-Scores gemäß Tab. 7 in Kategorien eingeteilt. Die Häufigkeitsverteilung der Kategorien ist in Abb. 8 dargestellt.

MSFC Z-Score	Kategorie	Häufigkeit	Prozentwert
$\leq -2$	1	23	2,97
$> -2$ und $\leq -1$	2	40	5,17
$> -1$ und $\leq 0$	3	146	18,86
$> 0$ und $\leq 1$	4	337	43,54
$> 1$	5	96	12,4
Fehlende Werte	9	132	17,05

Tabelle 7: Kategorien des MSFC Z-Score

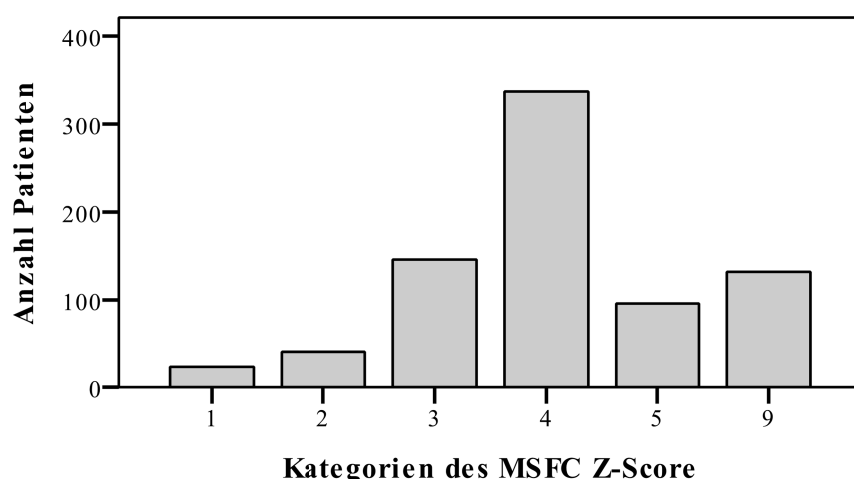


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Kategorien des MSFC Z-Score

### 3.2.2.1 Verteilung des T25W und dessen Z-Score

Siebenhunderteinundfünfzig Patienten konnten den 7,6-Meter-Gehversuch absolvieren. Bei 22 Patienten war dieser Gehversuch aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht möglich. Bei einem Patienten war aus anderen Gründen keine Messung möglich. Daraus ergab sich bei den 751 durchgeführten Gehversuchen für den ersten Versuch ein Mittelwert von 6,36 Sekunden mit einer Standardabweichung von 7,01 Sekunden und einer Spannweite zwischen drei und 88 Sekunden. Beim zweiten Versuch zeigte sich bei ebenfalls 751 durchgeführten Versuchen ein Mittelwert von 6,39 Sekunden mit einer Standardabweichung von 7,53 Sekunden und einer Spannweite zwischen drei und 88 Sekunden (Tab. 8).

	n	M ± SD (Spannweite)
1. Versuch des T25W (s)	751	6,36 ± 7,01 (3-88)
2. Versuch des T25W (s)	751	6,39 ± 7,53 (3-88)

Tabelle 8: Deskriptive Statistik des 7,6-Meter-Gehversuchs

Da laut *MSFC Administration and Scoring Manual* bei Patienten, bei denen dieser Gehversuch aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht möglich ist, der fehlende Wert substituiert werden soll, um trotzdem einen Gesamt-Z-Score berechnen zu können, wurde für die 22 aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht erhobenen Messungen

ein Wert von jeweils 166 Sekunden substituiert, was einem Z-Score von -13,7 entspricht. Dieser Wert wird für den Fall einer fortgeschrittenen Behinderung und somit nicht durchführbaren Gehversuchen vom *Manual* vorgegeben. Die diesem Z-Score entsprechenden 166 Sekunden wurden gemäß der Formel zur Berechnung der Z-Scores erhoben. Durch diese Substitution lagen nun 773 gültige Werte bei einem ungültigen Versuch vor. Daraus ergab sich für den Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs ein Mittelwert von -0,12 mit einer Standardabweichung von 2,41 und einer Spannweite zwischen -13,72 und 0,57 (Abb. 9).

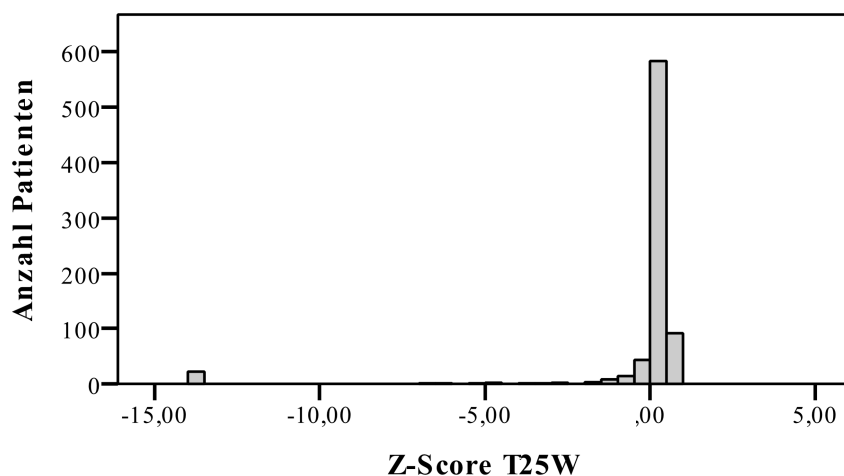


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs ( $M = -0,12$ ;  $SD = 2,41$ ;  $n = 773$ )

### 3.2.2.2 Verteilung des 9HPT und dessen Z-Score

Siebenhundertsiebenundsechzig Patienten konnten den ersten Versuch des 9-Loch-Stecktests mit der jeweils dominanten Hand absolvieren. Bei sieben Patienten war dieser Versuch aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht möglich. Daraus ergab sich bei den durchgeführten 767 Stecktests für den ersten Versuch ein Mittelwert von 22,63 Sekunden mit einer Standardabweichung von 12,91 Sekunden und einer Spannweite zwischen zwölf und 166 Sekunden.

Siebenhundertfünfundsechzig Patienten konnten den zweiten Versuch des 9-Loch-Stecktests mit der jeweils dominanten Hand absolvieren. Bei neun Patienten war dieser Versuch aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht möglich. Daraus ergab sich bei den durchgeführten 765 Stecktests für den zweiten Versuch ein Mittelwert von 21,38 Sekunden mit einer Standardabweichung von 10,39 Sekunden und einer Spannweite

zwischen 13 und 135 Sekunden.

Siebenhundertfünfundsechzig Patienten konnten den ersten Versuch des 9-Loch-Stecktests mit der jeweils nicht-dominanten Hand absolvieren. Bei neun Patienten war dieser Versuch aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht möglich. Daraus ergab sich bei den durchgeführten 765 Stecktests für den ersten Versuch ein Mittelwert von 23,52 Sekunden mit einer Standardabweichung von 11,30 Sekunden und einer Spannweite zwischen 13 und 195 Sekunden.

Siebenhundertvierundsechzig Patienten konnten den zweiten Versuch des 9-Loch-Stecktests mit der jeweils nicht-dominanten Hand absolvieren. Bei zehn Patienten war dieser Versuch aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht möglich. Daraus ergab sich bei den durchgeführten 764 Stecktests für den zweiten Versuch ein Mittelwert von 22,49 Sekunden mit einer Standardabweichung von 9,29 Sekunden und einer Spannweite zwischen 13 und 139 Sekunden (Tab. 9).

	n	M ± SD (Spannweite)
1. Versuch 9HPT, dominante Hand (s)	767	22,63 ± 12,91 (12-166)
2. Versuch 9HPT, dominante Hand (s)	765	21,38 ± 10,39 (13-135)
1. Versuch 9HPT, nicht- dominante Hand (s)	765	23,52 ± 11,30 (13-195)
2. Versuch 9HPT, nicht- dominante Hand (s)	764	22,49 ± 9,29 (13-139)

*Tabelle 9: Deskriptive Statistik des 9-Loch-Stecktests*

Beim 9-Loch-Stecktest sollen gemäß den Angaben im *MSFC Administration and Scoring Manual* bei Patienten, die den kompletten Stecktest oder einen bzw. mehrere der insgesamt vier Versuche aufgrund fortgeschrittener Behinderung nicht durchführen können, die fehlenden Versuche mit 777 Sekunden substituiert werden, um trotz der fehlenden Werte einen Gesamt-Z-Score berechnen zu können. Durch diese Substitution ergaben sich 774 gültige Werte. Insgesamt ergab sich so für den Z-Score des 9-Loch-Stecktests ein Mittelwert von 0,47 mit einer Standardabweichung von 1,24 und einer Spannweite zwischen -4,22 und 3,27 (Abb. 10).

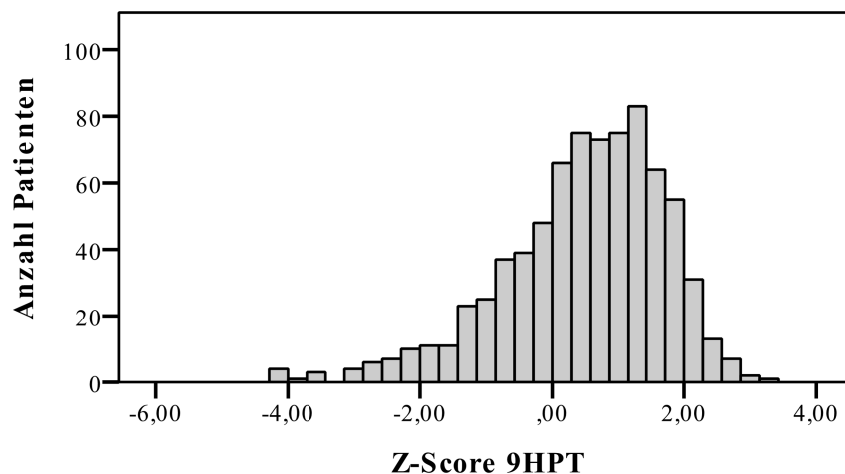


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung des Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $M = 0,47$ ;  $SD = 1,24$ ;  $n = 774$ )

### 3.2.2.3 Verteilung des PASAT3 und dessen Z-Score

Sechshundertzweiundvierzig Patienten absolvierten den PASAT3. Einhunderteinunddreißig Patienten verweigerten diesen Teil der MSFC-Testung. Bei einem Patienten fehlte der PASAT3 aus anderen Gründen. Daraus ergab sich für die durchgeführten 642 PASAT3-Tests ein Mittelwert von 42,34 richtig beantworteten Aufgaben mit einer Standardabweichung von 17,88 und einer Spannweite zwischen einer und 60 korrekt beantworteten Aufgaben.

Da laut *MSFC Administration and Scoring Manual* beim PASAT3, falls dieser nicht durchgeführt werden kann oder die Patienten diesen Test verweigern, für fehlende Werte keine Substitution durchgeführt werden soll, blieb es auch für die Berechnung des Z-Score des PASAT3 bei 642 gültigen Werten. Für den Z-Score des PASAT3 ergab sich somit ein Mittelwert von -0,22 mit einer Standardabweichung von 1,48 und einer Spannweite zwischen -3,65 und 1,24 (Abb. 11).



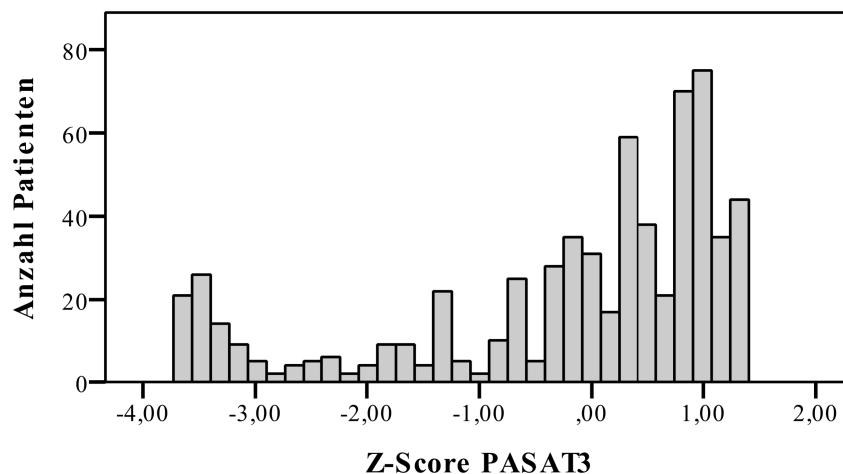


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung des Z-Score des PASAT3 ( $M = -0,22$ ;  $SD = 1,48$ ;  $n = 642$ )

### 3.2.3 Verteilung des 50-Meter-Gehversuchs

Sechshundertsiebenundneunzig Patienten konnten den 50-Meter-Gehversuch absolvieren. Bei 77 Patienten war dieser Versuch nicht möglich. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 37,44 Sekunden mit einer Standardabweichung von 28,51 Sekunden und einer Spannweite zwischen 15 und 460 Sekunden (Abb. 12).

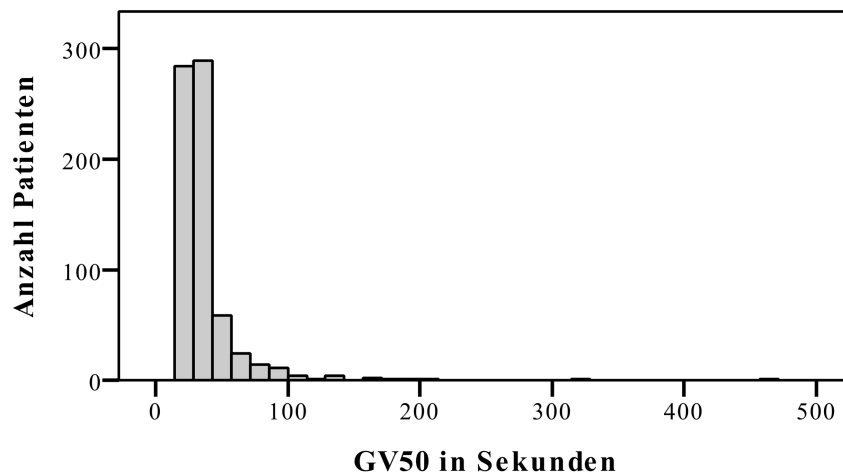


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der für den 50-Meter-Gehversuch benötigten Zeit in Sekunden ( $M = 37,44$ ;  $SD = 28,51$ ;  $n = 697$ )

### 3.2.4 Verteilung des EDSS

Bei 773 Patienten konnte durch eine neurologische Untersuchung der EDSS-Wert

bestimmt werden. Bei einem Patienten war dies nicht möglich, da die neurologische Untersuchung abgelehnt wurde. Dabei lag der Mittelwert des EDSS bei 3,17 mit einer Standardabweichung von 1,87 und einer Spannweite zwischen 0 und 8,5 (Abb. 13).

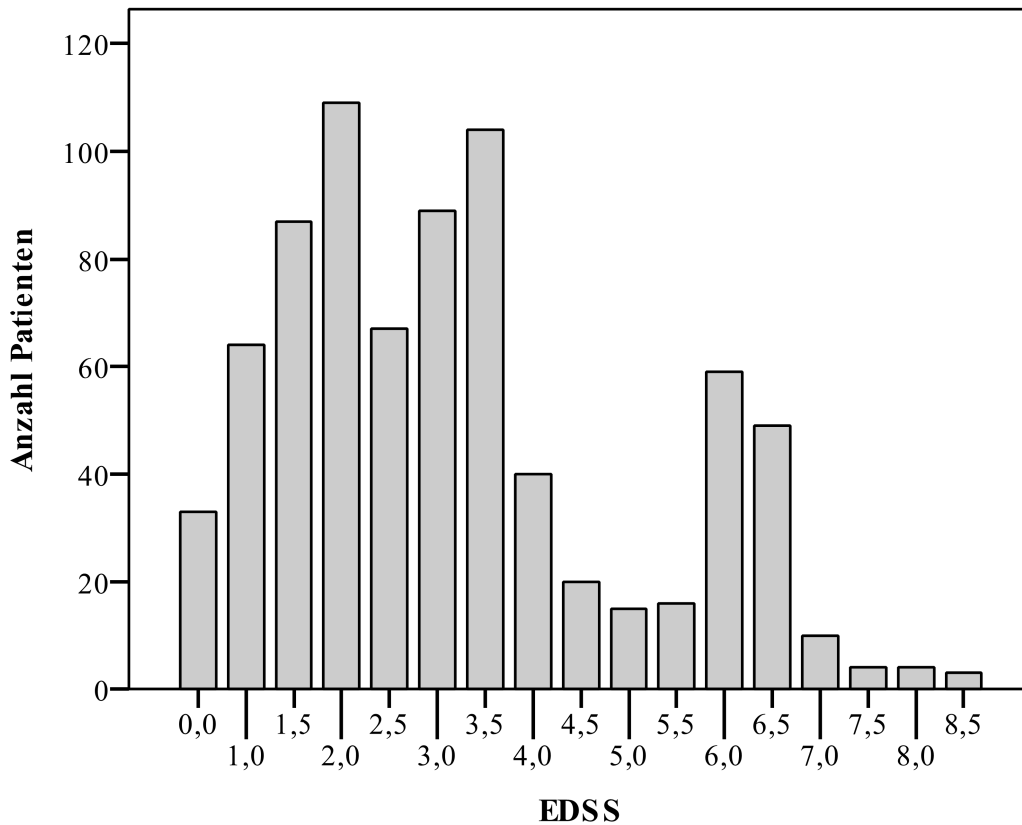


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der EDSS-Werte ( $M = 3,17$ ;  $SD = 1,87$ ;  $n = 773$ )

Analog zu oben beschriebener Kategorienbildung für den MSFC Z-Score wurden auch für den EDSS Kategorien gebildet. Hierzu wurden aufgrund der geringen Fallzahlen die EDSS-Werte zwischen 7,0 und 8,5 zur Kategorie 7,0 zusammengefasst (Abb. 14).

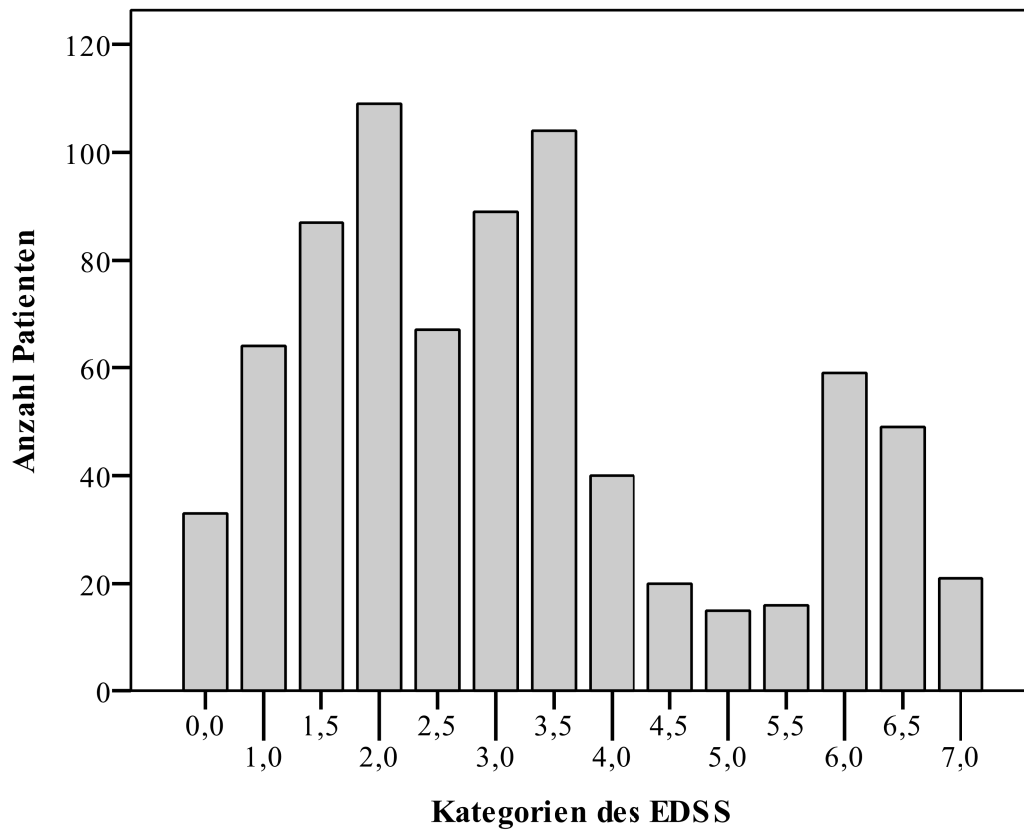


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Kategorien des EDSS

### 3.3 Korrelationsanalysen zwischen WEIMuS und klinischen Parametern

Um herauszufinden, wie klinische Parameter mit der subjektiven Fatigue von Patienten mit MS zusammenhängen, wurden die WEIMuS-Gesamtskala bzw. deren Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue mit verschiedenen im klinischen Alltag erhobenen Parametern in Korrelationsanalysen untersucht. Tab. 10 zeigt zunächst eine Übersicht aller bestimmten Korrelationskoeffizienten. Alle Einzelkorrelationen waren auf dem 0,01 Niveau statistisch signifikant, ohne dass in dieser explorativen Analyse allerdings eine statistische Korrektur der Testung multipler Korrelationen erfolgte.

	n	WEIMuS ges	WEIMuS kör	WEIMuS kog
MSFC Z-Score	641	r = -0,342 p < 0,01	r = -0,367 p < 0,01	r = -0,291 p < 0,01
Z-Score T25W	771	r = -0,405 p < 0,01	r = -0,482 p < 0,01	r = -0,293 p < 0,01
Z-Score 9HPT	772	r = -0,357 p < 0,01	r = -0,416 p < 0,01	r = -0,270 p < 0,01
Z-Score PASAT3	641	r = -0,240 p < 0,01	r = -0,181 p < 0,01	r = -0,276 p < 0,01
EDSS	771	r = 0,449 p < 0,01	r = 0,535 p < 0,01	r = 0,329 p < 0,01
GV50	696	r = 0,436 p < 0,01	r = 0,504 p < 0,01	r = 0,336 p < 0,01

*Tabelle 10: Korrelationen nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und deren Subskalen mit klinischen Parametern*

### **3.3.1 Korrelationen zwischen WEIMuS und MSFC Z-Score bzw. dessen Subscores**

#### **3.3.1.1 Korrelationen zwischen WEIMuS und MSFC Z-Score**

Bei der Korrelationsanalyse zwischen der WEIMuS-Gesamtskala und dem MSFC Gesamt-Z-Score ergab sich ein Korrelationskoeffizient  $r$  von -0,342 (Abb. 15). Ein minimal stärkerer Zusammenhang zeigte sich zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem MSFC Gesamt-Z-Score ( $r = -0,367$ , Abb. 16). Etwas geringer war hingegen die Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem MSFC Gesamt-Z-Score ( $r = -0,291$ , Abb. 17).

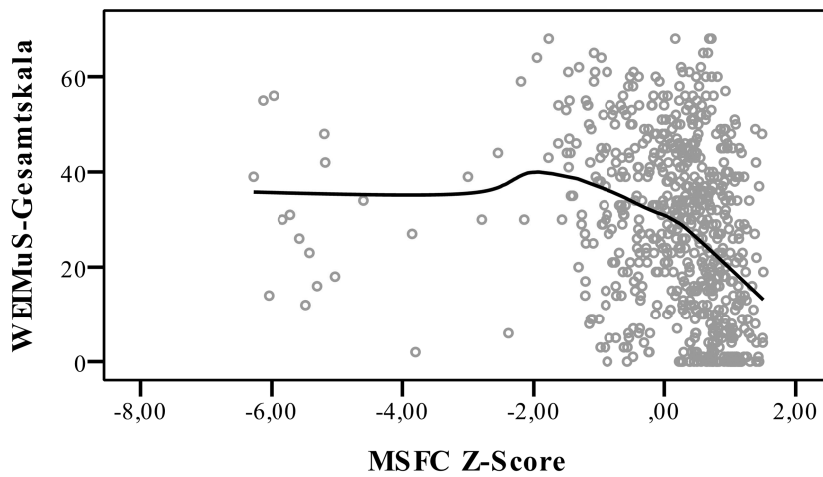


Abbildung 15: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und MSFC Z-Score ( $r = -0,342$ ;  $p < 0,01$ )

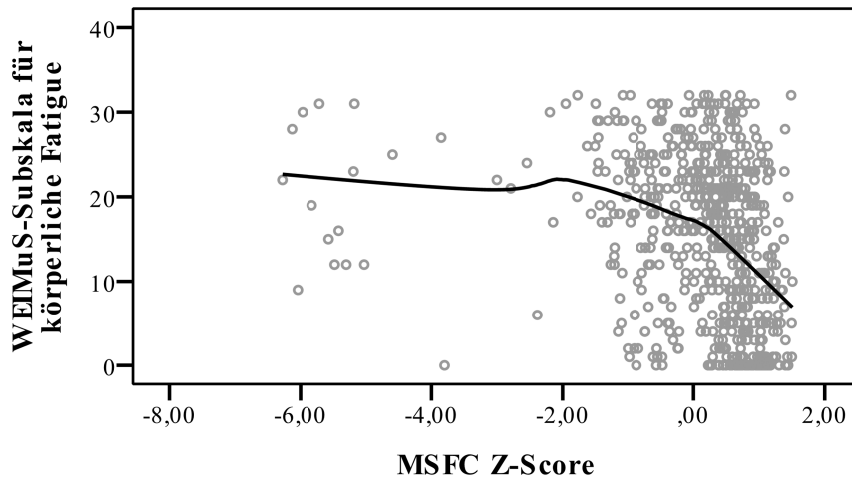


Abbildung 16: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und MSFC Z-Score ( $r = -0,367$ ;  $p < 0,01$ )

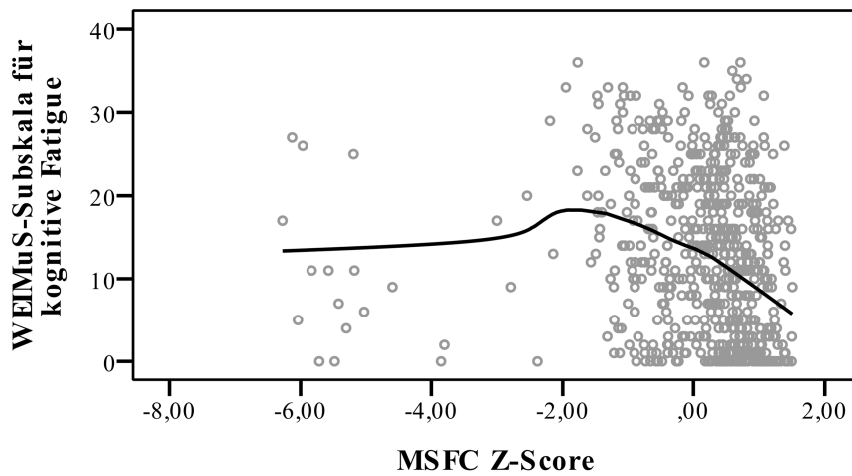


Abbildung 17: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und MSFC Z-Score ( $r = -0,291$ ;  $p < 0,01$ )

Anschließend erfolgte die Aufteilung des MSFC Gesamt-Z-Score in seine Teil-Z-Scores, bestehend aus dem Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs, dem Z-Score des 9-Loch-Stecktests und dem Z-Score des PASAT3.

### 3.3.1.2 Korrelationen zwischen WEIMuS und Z-Score des T25W

Hier ergab sich die stärkste Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs ( $r = -0,482$ , Abb. 19). Der schwächste Zusammenhang zeigte sich zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs ( $r = -0,293$ , Abb. 20). Der Korrelationskoeffizient  $r$  der Korrelation zwischen der WEIMuS-Gesamtskala und dem Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs lag zwischen den vorherigen Werten ( $r = -0,405$ , Abb. 18).

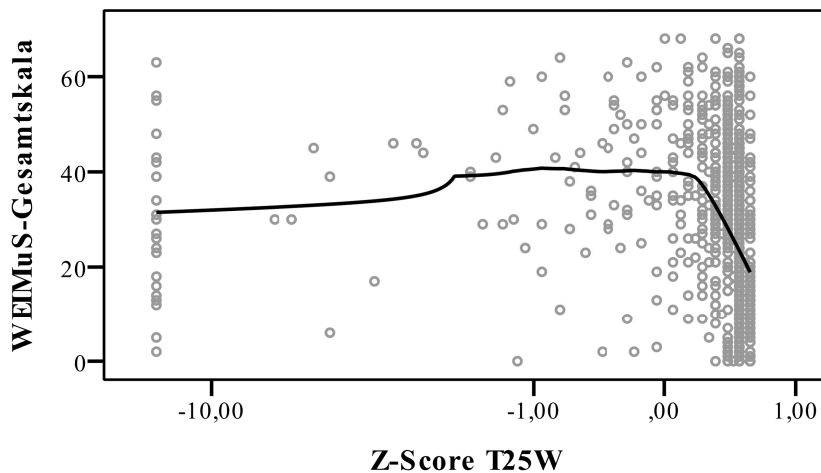


Abbildung 18: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch;  $r = -0,405$ ;  $p < 0,01$ )

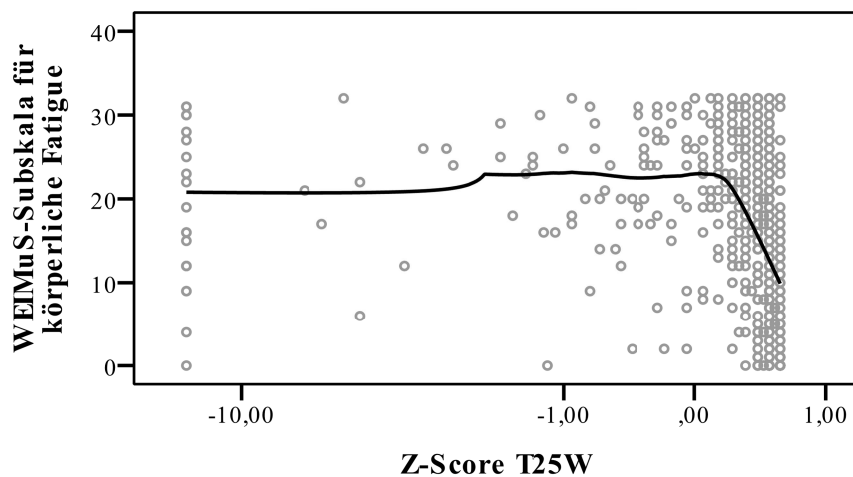


Abbildung 19: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch;  $r = -0,482$ ;  $p < 0,01$ )

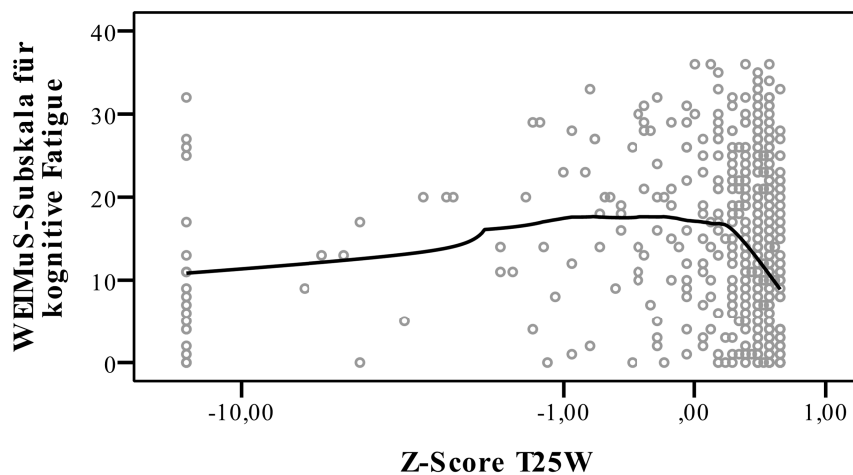


Abbildung 20: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch;  $r = -0,293$ ;  $p < 0,01$ )

### 3.3.1.3 Korrelationen zwischen WEIMuS und Z-Score des 9HPT

Auch in dieser Korrelationsanalyse zeigte sich der stärkste Zusammenhang zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem klinischen Parameter, hier dem Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,416$ , Abb. 22). Schwächer war die Korrelation zwischen der WEIMuS-Gesamtskala und dem Z-Score des 9-Loch-Stecktest ( $r = -0,357$ , Abb. 21). Der geringste Zusammenhang ergab sich zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,270$ , Abb. 23).

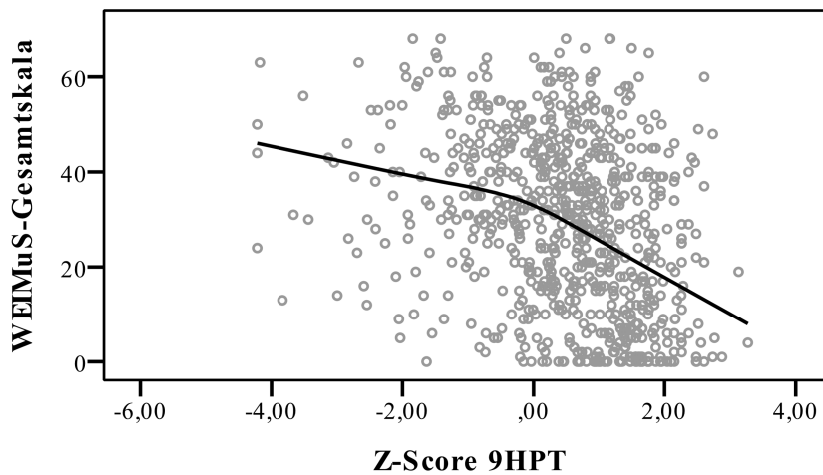


Abbildung 21: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,357$ ;  $p < 0,01$ )

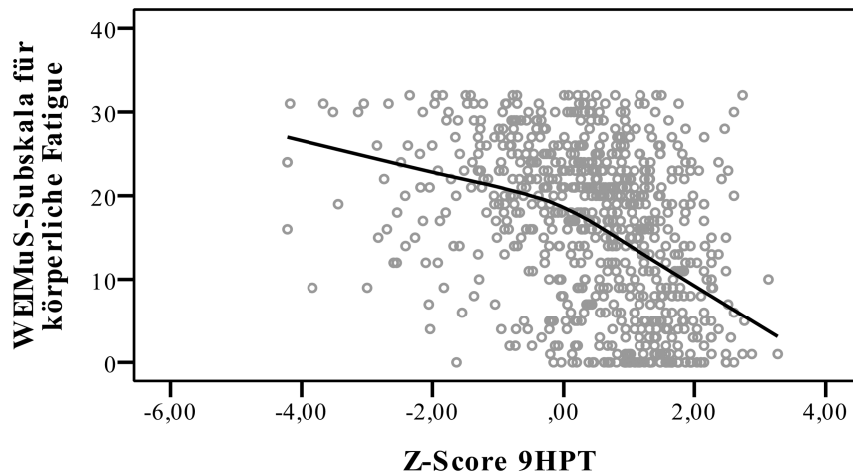


Abbildung 22: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,416$ ;  $p < 0,01$ )

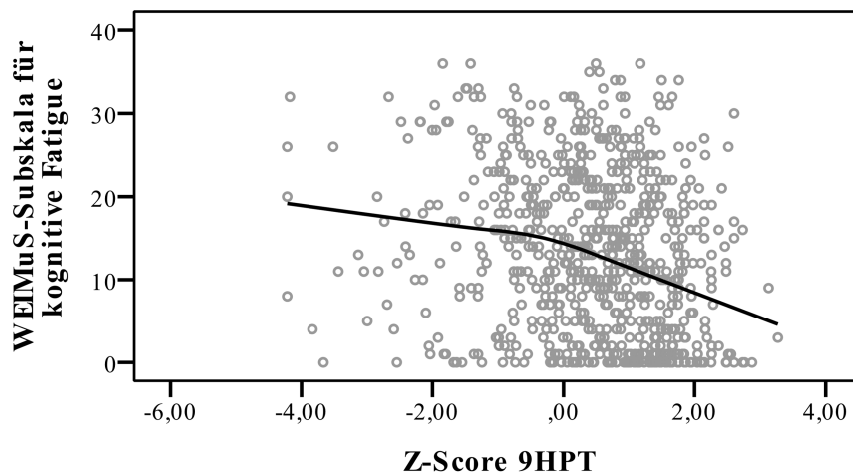


Abbildung 23: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,270$ ;  $p < 0,01$ )



### 3.3.1.4 Korrelationen zwischen WEIMuS und Z-Score des PASAT3

Insgesamt schwächere Zusammenhänge zeigten die WEIMuS-Gesamtskala bzw. die Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue mit dem Z-Score des PASAT3. Allerdings ist hier auffallend, dass der stärkste Zusammenhang innerhalb dieser Analyse im Gegensatz zu allen anderen Korrelationsanalysen zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem klinischen Parameter, hier dem Z-Score des PASAT3, besteht ( $r = -0,276$ , Abb. 26). Der Zusammenhang zwischen der WEIMuS-Gesamtskala und dem Z-Score des PASAT3 nahm auch hier eine Mittelstellung ein ( $r = -0,240$ , Abb. 24). Entsprechend zeigte sich die schwächste Korrelation in dieser Analyse zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,181$ , Abb. 25).

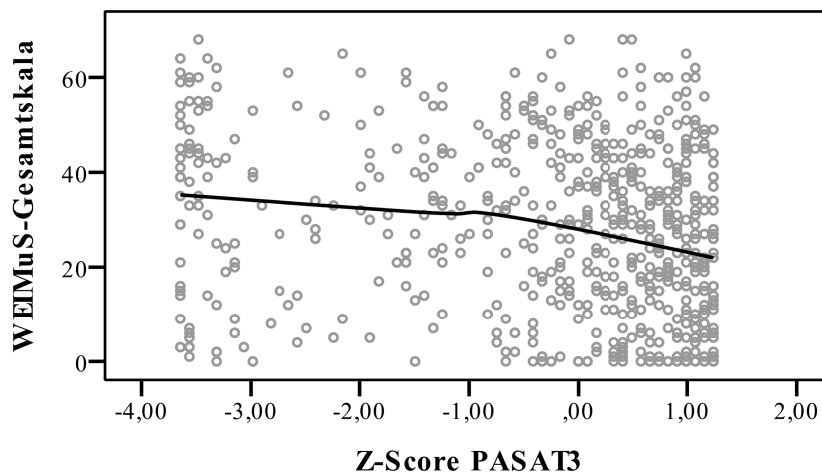


Abbildung 24: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,240$ ;  $p < 0,01$ )

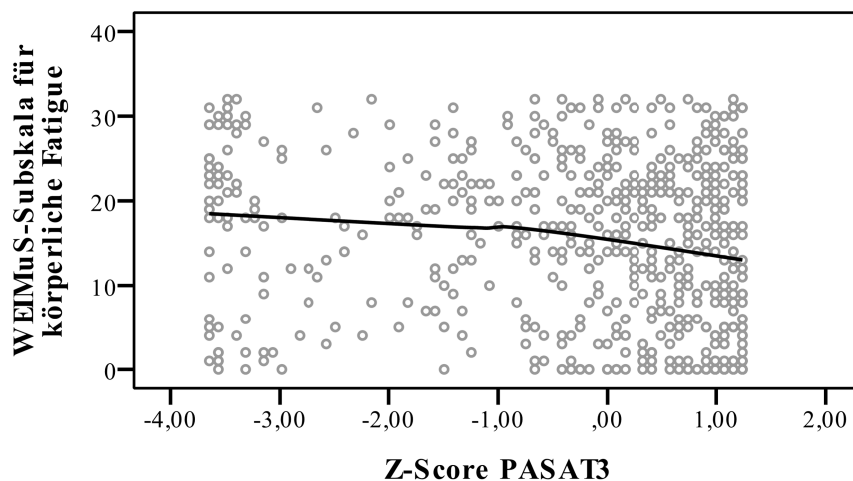


Abbildung 25: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,181$ ;  $p < 0,01$ )

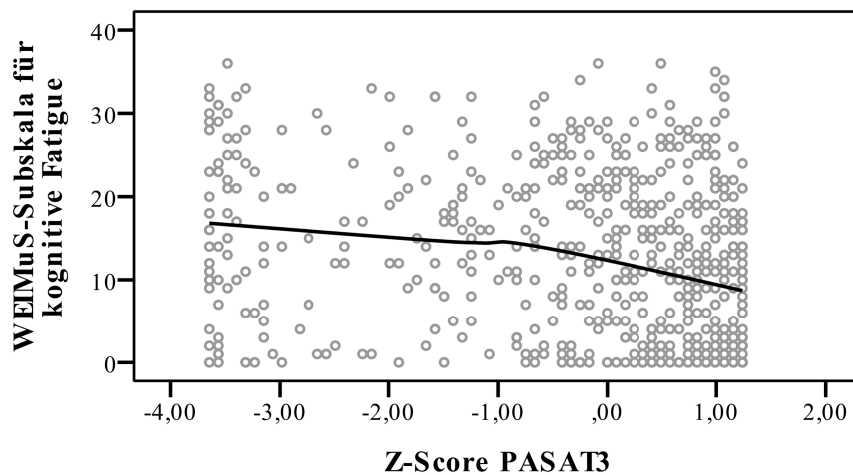


Abbildung 26: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,276$ ;  $p < 0,01$ )

### 3.3.2 Korrelationen zwischen WEIMuS und 50-Meter-Gehversuch

Insgesamt stärkere Korrelationen als zwischen dem WEIMuS und dem MSFC Gesamt-Z-Score bzw. dessen Subscores ließen sich zwischen der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue und dem Ergebnis des 50-Meter-Gehversuchs erkennen. Es ergab sich hier der stärkste Zusammenhang zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem 50-Meter-Gehversuch ( $r = 0,504$ , Abb. 28). Eine Mittelstellung nahm die Korrelation zwischen der WEIMuS-Gesamtskala und dem 50-Meter-Gehversuch ein ( $r = 0,436$ , Abb. 27). Der schwächste Zusammenhang in dieser Analyse zeigte sich zwischen der WEIMuS-Subskala für

kognitive Fatigue und dem 50-Meter-Gehversuch ( $r = 0,336$ , Abb. 29).

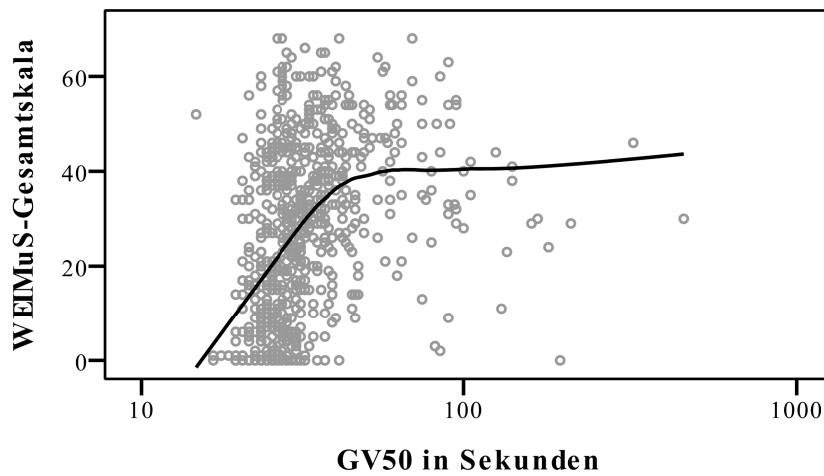


Abbildung 27: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und 50-Meter-Gehversuch in Sekunden (halblogarithmisch;  $r = 0,436$ ;  $p < 0,01$ )

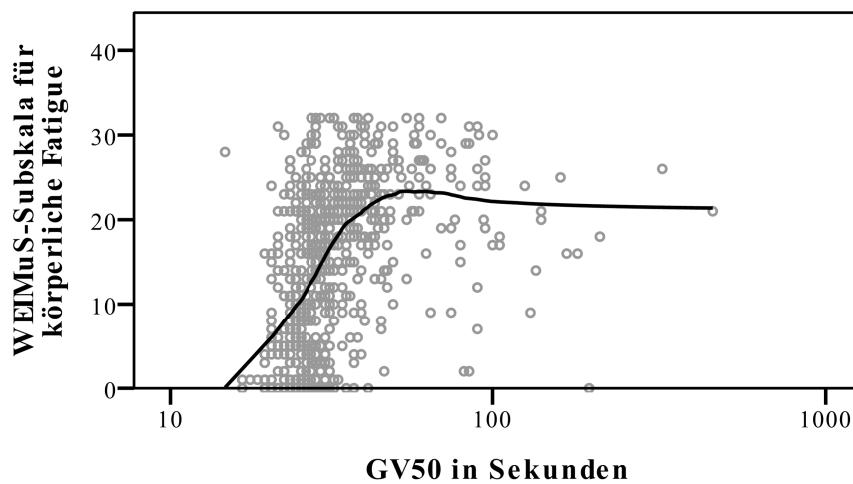


Abbildung 28: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und 50-Meter-Gehversuch in Sekunden (halblogarithmisch;  $r = 0,504$ ;  $p < 0,01$ )

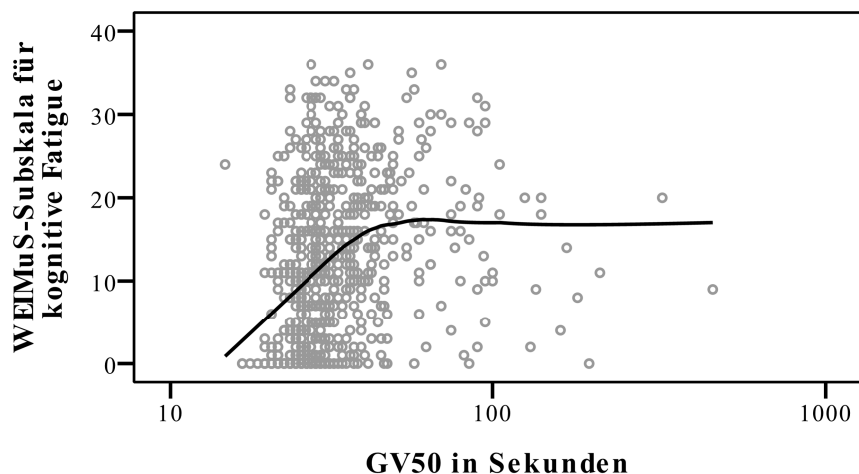


Abbildung 29: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und 50-Meter-Gehversuch in Sekunden (halblogarithmisch;  $r = 0,336$ ;  $p < 0,01$ )

### 3.3.3 Korrelationen zwischen WEIMuS und EDSS

Mit den Zusammenhängen zwischen dem WEIMuS und dem 50-Meter-Gehversuch vergleichbare Zusammenhänge zeigten sich zwischen der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue und dem EDSS. Dabei war auch hier der stärkste Zusammenhang zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem klinischen Parameter, hier dem EDSS, zu erkennen ( $r = 0,535$ , Abb. 31). Die Korrelation mit der WEIMuS-Gesamtskala nahm auch hier eine Mittelstellung ein ( $r = 0,449$ , Abb. 30). Der schwächste Zusammenhang zeigte sich zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem EDSS ( $r = 0,329$ , Abb. 32).

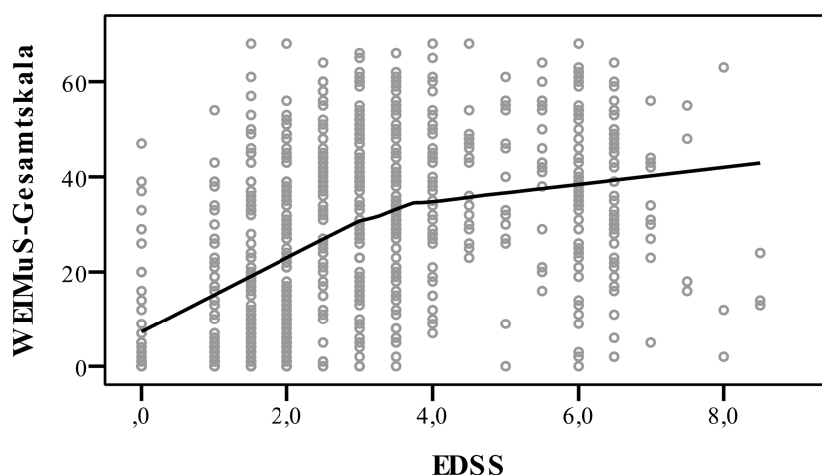


Abbildung 30: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und EDSS ( $r = 0,449$ ;  $p < 0,01$ )

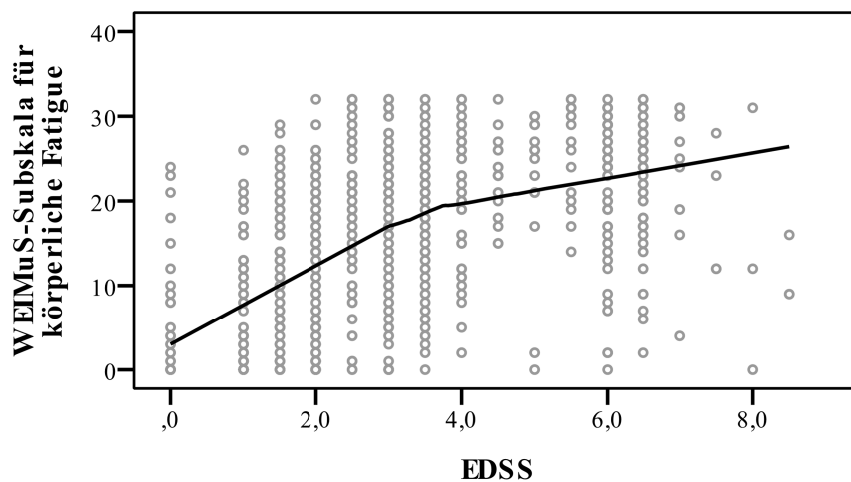


Abbildung 31: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und EDSS ( $r = 0,535$ ;  $p < 0,01$ )

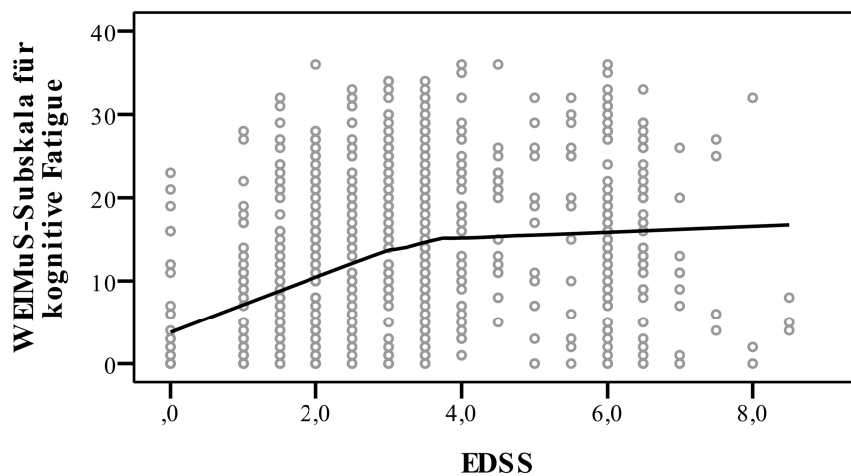


Abbildung 32: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und EDSS ( $r = 0,329$ ;  $p < 0,01$ )

### 3.4 Varianzanalysen

#### 3.4.1 Vergleich der einzelnen Kategorien des MSFC bezüglich ihrer Mittelwerte des WEIMuS

Um zu untersuchen, wie die einzelnen Kategorien des MSFC Z-Score, die verschieden starke körperliche und kognitive Einschränkungen darstellen, mit der Einschätzung der subjektiven körperlichen und kognitiven Fatigue zusammenhängen, wurden einfaktorielles Varianzanalysen zum Vergleich der Mittelwerte durchgeführt (Tab. 11).

Kategorien des MSFC Z-Score	Häufigkeit	Mittelwert WEIMuS ges	Mittelwert WEIMuS kör	Mittelwert WEIMuS kog
1	22	30,96	19,64	11,32
2	40	40,43	21,05	19,38
3	146	32,60	17,99	14,62
4	337	27,64	15,15	12,28
5	96	15,24	8,09	7,15
9	131	33,08	18,34	14,75

*Tabelle 11: Mittelwerte der WEIMuS-Skalen der einzelnen MSFC-Kategorien*

Die höchsten Mittelwerte der WEIMuS-Gesamtskala bzw. der Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue zeigten sich jeweils in Kategorie zwei ( $-2 < \text{MSFC} \leq -1$ ) mit Mittelwerten von 40,43 für die WEIMuS-Gesamtskala, 21,05 für die WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und 19,38 für die WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue. Von Kategorie zwei bis zu Kategorie fünf fiel jeweils ein Abfallen der Mittelwerte aller drei WEIMuS-Skalen bis zu Mittelwerten von 15,24 für die WEIMuS-Gesamtskala, 8,09 für die WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und 7,15 für die WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue auf. Von Kategorie zwei zu Kategorie eins zeigte sich ebenso ein Abfallen der Mittelwerte aller WEIMuS-Skalen auf Mittelwerte von 30,96 für die WEIMuS-Gesamtskala, 19,64 für die WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und 11,32 für die WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue.

Die Zusammenhänge zwischen den Kategorien des MSFC Z-Score und den Mittelwerten der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue wurden mittels der Fehlerbalkendiagramme in Abb. 33 bis 35 dargestellt.

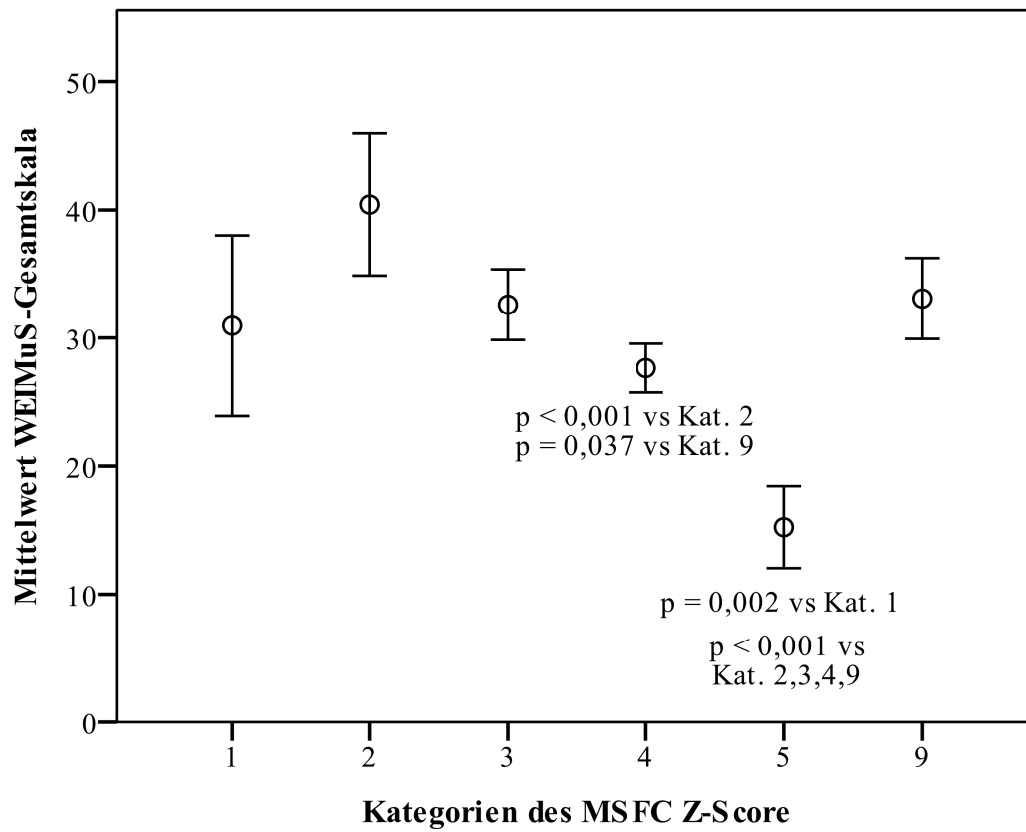


Abbildung 33: Mittelwerte der WEIMuS-Gesamtskala der Kategorien des MSFC Z-Score (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall)

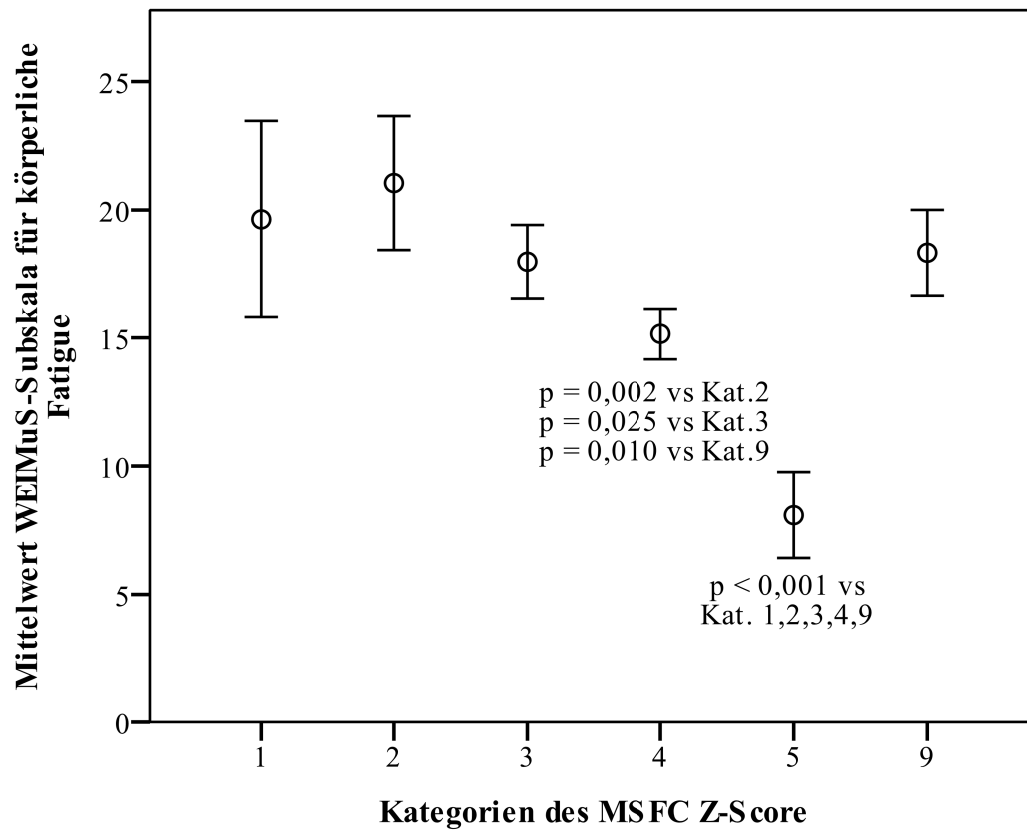


Abbildung 34: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue der Kategorien des MSFC Z-Score (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall)



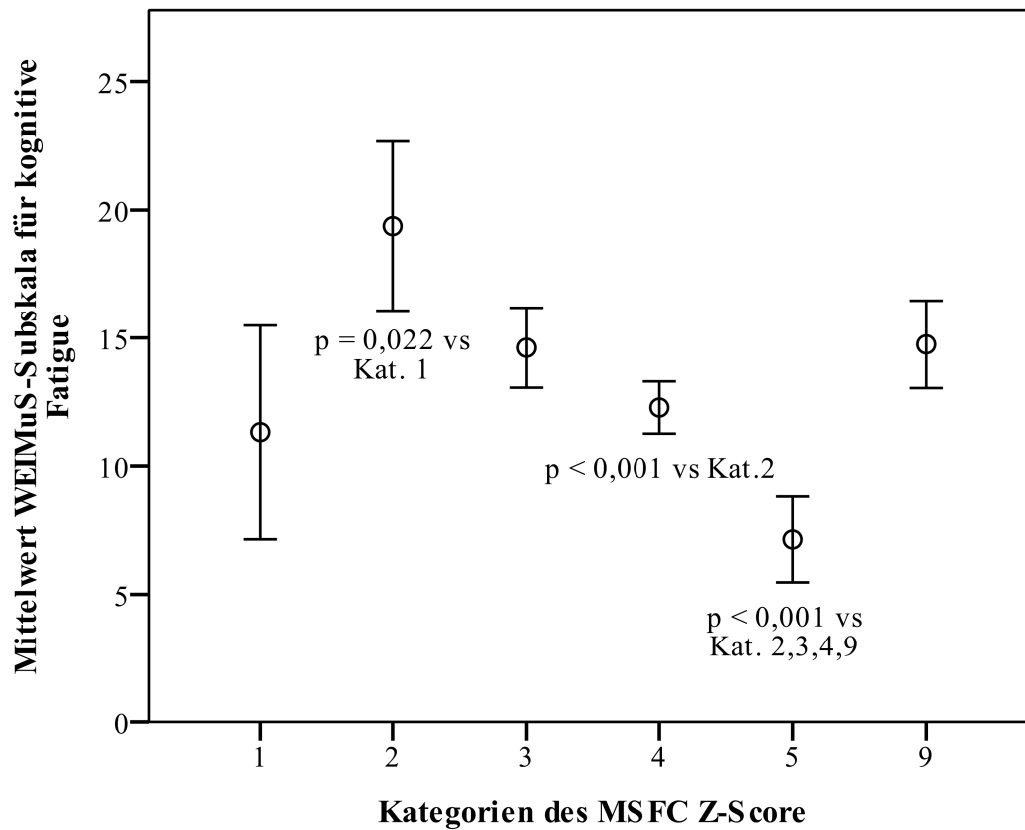


Abbildung 35: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue der Kategorien des MSFC Z-Score (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall)

Bei der Analyse der Mittelwertsunterschiede der WEIMuS-Gesamtskala hob sich die Kategorie fünf (Patienten mit einem MSFC > 1) statistisch signifikant von den Kategorien eins ( $p = 0,002$ ), zwei, drei, vier und neun ( $p < 0,001$ ) ab. Kategorie vier unterschied sich außerdem statistisch signifikant von den Kategorien zwei ( $p < 0,001$ ) und neun ( $p = 0,037$ ).

Bei der Analyse der Mittelwertsunterschiede der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue hob sich die Kategorie fünf statistisch signifikant von den Kategorien eins, zwei, drei, vier und neun ( $p < 0,001$ ) ab. Kategorie vier unterschied sich außerdem statistisch signifikant von den Kategorien zwei ( $p = 0,002$ ), drei ( $p = 0,025$ ) und neun ( $p = 0,010$ ).

Bei der Analyse der Mittelwertsunterschiede der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue hob sich die Kategorie fünf statistisch signifikant von den Kategorien zwei, drei, vier und neun ( $p < 0,001$ ) ab. Kategorie vier unterschied sich außerdem statistisch signifikant von Kategorie zwei ( $p < 0,001$ ). Kategorie zwei hob sich statistisch

signifikant von Kategorie eins ( $p = 0,022$ ) ab.

### 3.4.2 Vergleich der einzelnen Kategorien des EDSS bezüglich ihrer Mittelwerte des WEIMuS

Um zu untersuchen, wie die einzelnen Kategorien des EDSS, die verschieden starke vor allem körperliche Einschränkungen darstellen, mit der Einschätzung der subjektiven körperlichen und kognitiven Fatigue zusammenhängen, wurden einfaktorielle Varianzanalysen zum Vergleich der Mittelwerte durchgeführt (Tab. 12).

Kategorien des EDSS	Häufigkeit	Mittelwert WEIMuS ges	Mittelwert WEIMuS kör	Mittelwert WEIMuS kog
0	33	10,52	5,64	4,88
1	64	12,22	6,33	5,89
1,5	87	19,89	9,97	9,14
2	109	22,29	11,48	10,82
2,5	67	33,37	18,18	15,19
3	89	33,09	17,85	15,24
3,5	104	33,70	18,77	14,93
4	40	36,80	20,33	16,48
4,5	20	40,20	22,40	17,70
5	15	36,53	22,13	14,40
5,5	16	43,19	25,31	17,88
6	58	38,14	21,64	16,50
6,5	49	37,53	21,57	15,96
7	20	30,00	19,45	10,55

*Tabelle 12: Mittelwerte der WEIMuS-Skalen der Kategorien des EDSS*

Die Mittelwerte der WEIMuS-Gesamtskala stiegen zunächst von Kategorie null bis 2,5 an, befanden sich dann zwischen Kategorie 2,5 und 3,5 bei ähnlichen Werten und stiegen dann von Kategorie 3,5 bis 5,5 erneut an. Der höchste Mittelwert wurde bei Kategorie 5,5 mit 43,19 erreicht. Zwischen Kategorie 5,5 und sieben fiel ein Abfall der Mittelwerte auf.

Die Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue stiegen ebenfalls von Kategorie null bis 2,5 an, befanden sich dann zwischen Kategorie 2,5 und 3,5 auf einem ähnlichen Niveau und stiegen dann von Kategorie 3,5 bis 5,5 erneut an. Auch hier lag der höchste Mittelwert bei Kategorie 5,5 mit 25,31. Anschließend fielen die Mittelwerte

zwischen Kategorie 5,5 und sieben wieder ab.

Die Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue stiegen ebenfalls von Kategorie null bis 2,5 an, befanden sich dann zwischen 2,5 und 3,5 bei ähnlichen Werten und stiegen dann bis Kategorie 5,5 erneut an. Auch hier wurde der höchste Mittelwert mit 17,88 bei Kategorie 5,5 erreicht. Zwischen Kategorie 5,5 und 7 fiel dann auch hier ein Abfallen der Mittelwerte auf.

Die Zusammenhänge zwischen den Kategorien des EDSS und den Mittelwerten der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue wurden mittels der Fehlerbalkendiagramme in Abb. 36 bis 38 dargestellt.

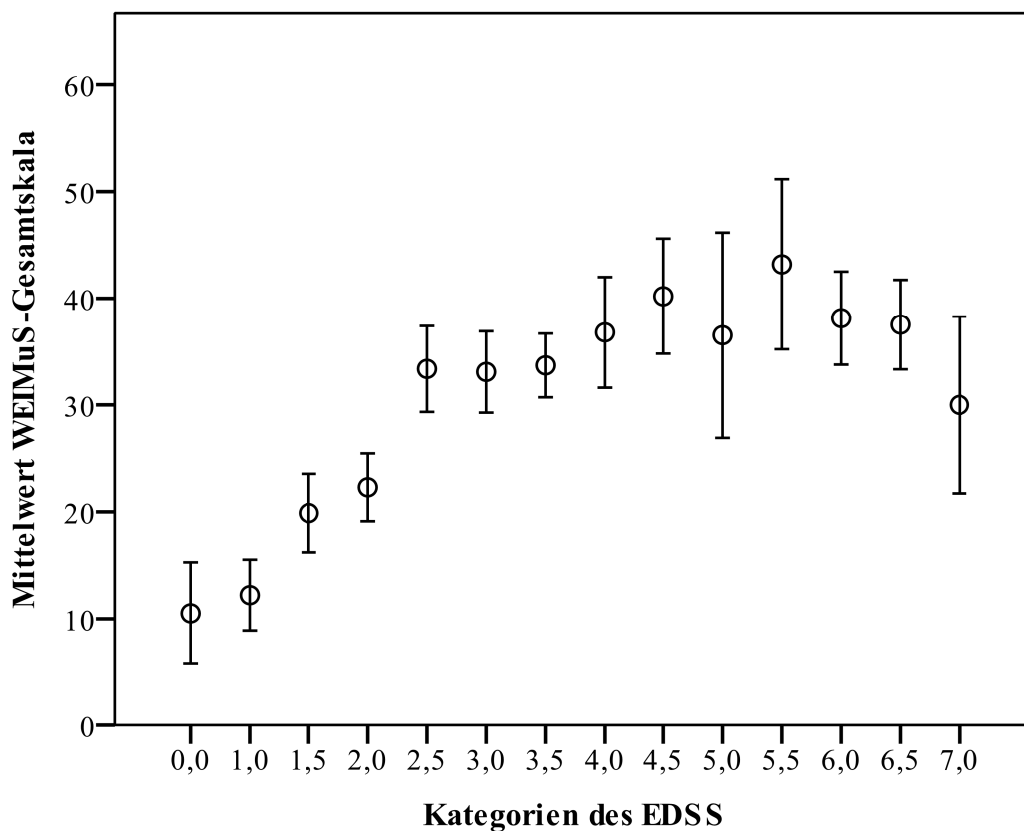


Abbildung 36: Mittelwerte der WEIMuS-Gesamtskala der Kategorien des EDSS (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall)

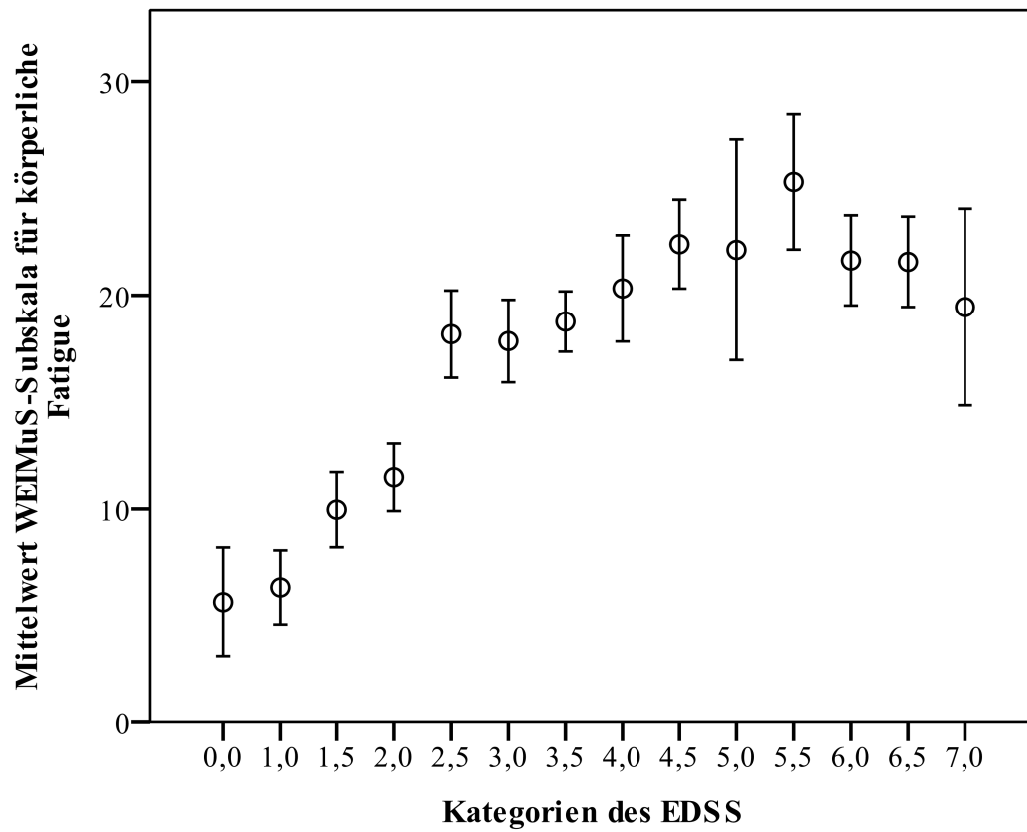


Abbildung 37: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue der Kategorien des EDSS (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall)

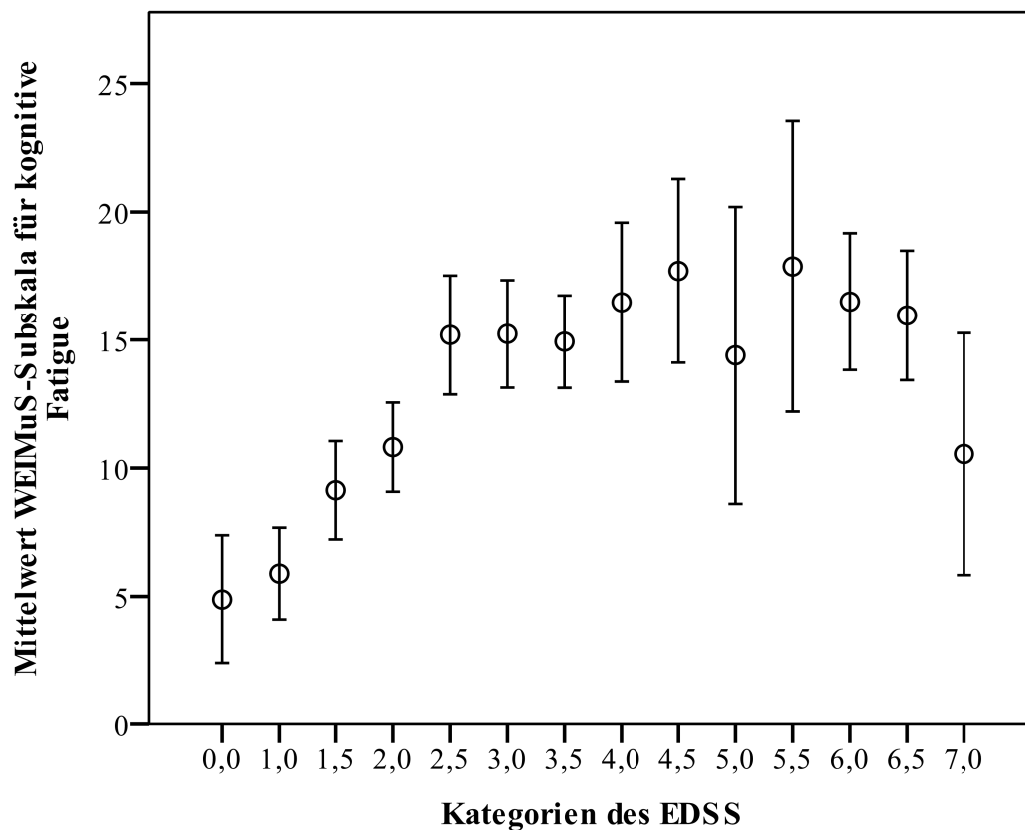


Abbildung 38: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue der Kategorien des EDSS (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall)

Bei der Analyse der Mittelwertsunterschiede der WEIMuS-Gesamtskala hoben sich die Kategorien null und eins statistisch signifikant von den Kategorien zwei bis sieben ab (alle  $p \leq 0,022$ ). Kategorie 1,5 unterschied sich statistisch signifikant von den Kategorien 2,5 bis 6,5 (alle  $p \leq 0,021$ ). Kategorie zwei hob sich statistisch signifikant von den Kategorien 2,5 bis 6,5 mit Ausnahme von Kategorie fünf ab (alle  $p \leq 0,001$ ).

Bei der Analyse der Mittelwertsunterschiede der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue hoben sich die Kategorien null und eins statistisch signifikant von den Kategorien zwei bis sieben ab (alle  $p \leq 0,022$ ). Die Kategorien 1,5 und zwei unterschieden sich statistisch signifikant von den Kategorien 2,5 bis sieben (alle  $p \leq 0,004$ ).

Bei der Analyse der Mittelwertsunterschiede der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue hoben sich die Kategorien null, eins und 1,5 statistisch signifikant von den Kategorien 2,5 bis 6,5 mit Ausnahme von Kategorie fünf ab (alle  $p \leq 0,046$ ). Kategorie zwei unterschied sich außerdem statistisch signifikant von Kategorie sechs ( $p = 0,014$ ).

### 3.5 Korrelationsanalysen zwischen WEIMuS und Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer

Um zu untersuchen, wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer mit der subjektiven Fatigue von Patienten mit MS zusammenhängen, wurden ebenfalls Korrelationsanalysen durchgeführt (Tab. 13).

Zwischen dem Geschlecht der Patienten und der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue zeigte sich kein Zusammenhang ( $r < 0,1$ ).

Ein geringer Zusammenhang ergab sich zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem Patientenalter ( $r = 0,262$ , Abb. 40), nur sehr geringe Korrelationen mit dem Alter konnten für die WEIMuS-Gesamtskala ( $r = 0,192$ , Abb. 39) bzw. die WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue ( $r = 0,121$ , Abb. 41) nachgewiesen werden. Vergleichbar damit waren die Korrelationen zwischen der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue und der Erkrankungsdauer (WEIMuS-Gesamtskala:  $r = 0,191$ , WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue:  $r = 0,242$ , WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue:  $r = 0,133$ ).

	n	WEIMuS ges	WEIMuS kör	WEIMuS kog
Geschlecht	772	$r = 0,094$ $p < 0,01$	$r = 0,083$ $p < 0,05$	$r = 0,096$ $p < 0,01$
Alter	772	$r = 0,192$ $p < 0,01$	$r = 0,262$ $p < 0,01$	$r = 0,121$ $p < 0,01$
Erkrankungs- dauer	705	$r = 0,191$ $p < 0,01$	$r = 0,242$ $p < 0,01$	$r = 0,133$ $p < 0,01$

*Tabelle 13: Korrelationen nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und deren Subskalen mit Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer*

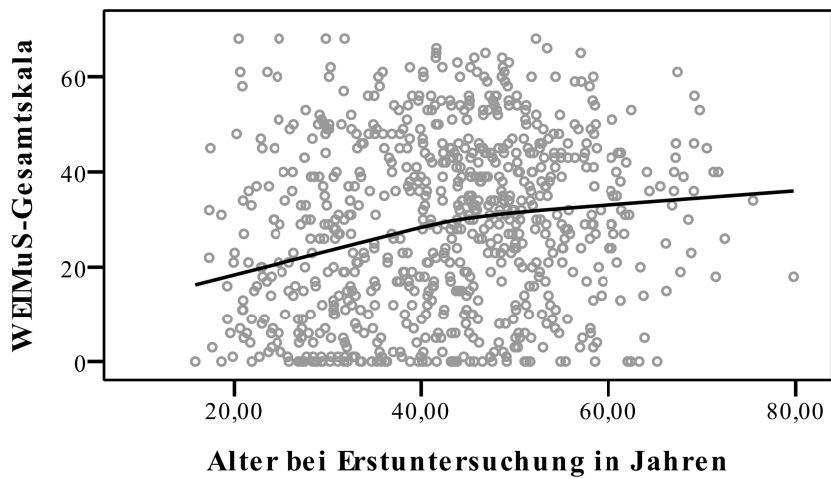


Abbildung 39: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Alter bei Erstuntersuchung in Jahren ( $r = 0,192$ ;  $p < 0,01$ )

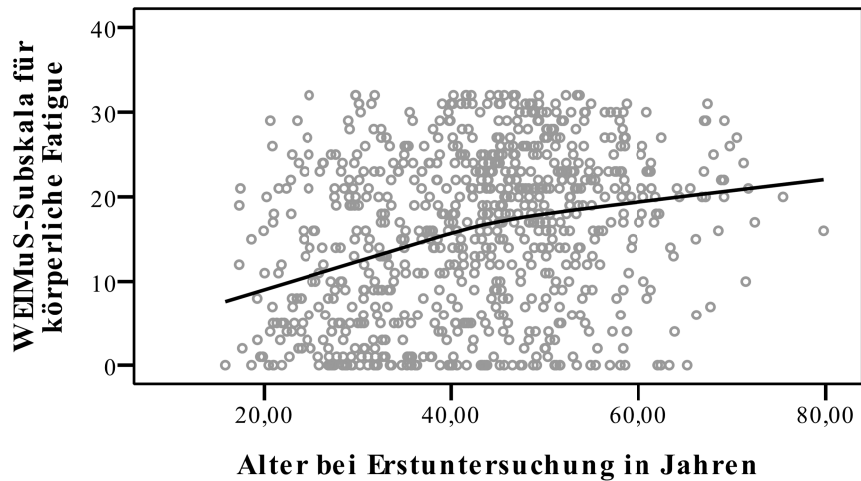


Abbildung 40: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Alter bei Erstuntersuchung in Jahren ( $r = 0,262$ ;  $p < 0,01$ )

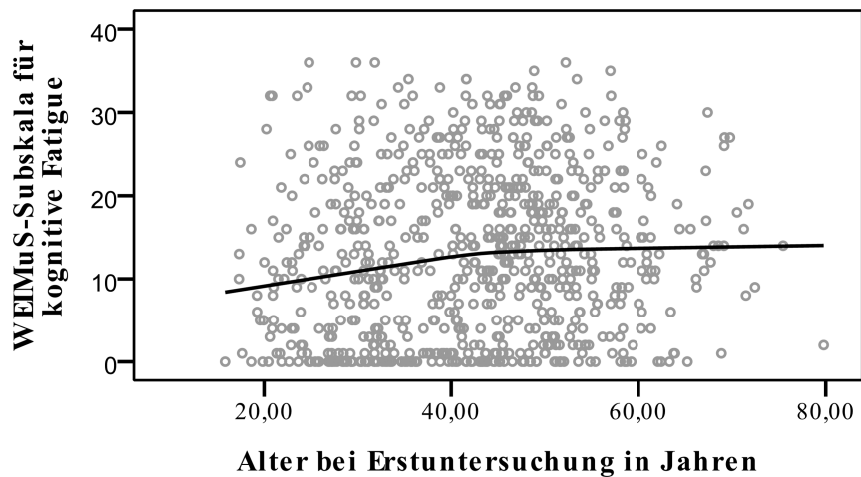


Abbildung 41: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Alter bei Erstuntersuchung in Jahren ( $r = 0,121$ ;  $p < 0,01$ )

### **3.6 Einfluss zusätzlicher Faktoren auf die Zusammenhänge zwischen WEIMuS und klinischen Parametern**

Um zu untersuchen, welchen Einfluss Alter und Geschlecht auf die Zusammenhänge zwischen der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue mit den klinischen Parametern haben, wurden Korrelationsanalysen für verschiedene Gruppen der insgesamt 774 Patienten durchgeführt. Bei allen Analysen wurden Alter und Geschlecht beachtet, indem entsprechend des Alters zwei Gruppen, nämlich jünger bzw. älter als 40 Jahre, gebildet wurden und das Geschlecht nach männlich und weiblich unterschieden wurde. Die Altersgrenze wurde anhand des mittleren Alters der Kohorte gewählt. Insgesamt ergaben sich so vier Gruppen (Tab. 14).

	Alter < 40 Jahre	Alter $\geq$ 40 Jahre
Männlich	Junge Männer (n = 95)	Alte Männer (n = 135)
Weiblich	Junge Frauen (n = 210)	Alte Frauen (n = 334)

*Tabelle 14: Gruppierung der Patienten nach Alter und Geschlecht*

So konnte untersucht werden, bei welcher dieser Gruppen die stärksten Zusammenhänge zwischen den klinischen Parametern und der subjektiven Fatigue bestehen. Zudem konnte untersucht werden, welcher klinische Parameter innerhalb der einzelnen Gruppe am stärksten mit der subjektiven Fatigue korreliert.

#### **3.6.1 Korrelationen zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und klinischen Parametern**

Tab. 15 und die Abb. 42 bis 47 stellen die Korrelationen zwischen dem jeweiligen klinischen Parameter und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue für die vier oben definierten Gruppen dar.



	EDSS	GV50	MSFC Z-Score	Z-Score T25W	Z-Score 9HPT	Z-Score PASAT3
Junge Männer	r = 0,588 p < 0,01 n = 95	r = 0,534 p < 0,01 n = 89	r = -0,435 p < 0,01 n = 86	r = -0,508 p < 0,01 n = 95	r = -0,450 p < 0,01 n = 95	r = -0,204 p > 0,05 n = 86
Junge Frauen	r = 0,555 p < 0,01 n = 208	r = 0,497 p < 0,01 n = 201	r = -0,317 p < 0,01 n = 186	r = -0,507 p < 0,01 n = 209	r = -0,403 p < 0,01 n = 209	r = -0,114 p > 0,05 n = 186
Alte Männer	r = 0,215 p < 0,05 n = 135	r = 0,066 p > 0,05 n = 118	r = -0,234 p < 0,05 n = 105	r = -0,093 p > 0,05 n = 134	r = -0,153 p > 0,05 n = 135	r = -0,146 p > 0,05 n = 106
Alte Frauen	r = 0,448 p < 0,01 n = 333	r = 0,468 p < 0,01 n = 288	r = -0,270 p < 0,01 n = 264	r = -0,424 p < 0,01 n = 333	r = -0,398 p < 0,01 n = 333	r = -0,114 p > 0,05 n = 263

*Tabelle 15: Korrelationen zwischen klinischen Parametern und WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue für die verschiedenen Gruppen*

In den Korrelationsanalysen zwischen den klinischen Parametern und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue zeigte sich der jeweils höchste Korrelationskoeffizient  $r$  für die Gruppe der jungen Männer ( $0,204 \leq |r| \leq 0,588$ ), dann folgten in der Stärke der Korrelation absteigend junge Frauen ( $0,114 \leq |r| \leq 0,555$ ), alte Frauen ( $0,114 \leq |r| \leq 0,468$ ) und schließlich mit den niedrigsten  $r$  alte Männer ( $0,066 \leq |r| \leq 0,234$ ). Die einzige Ausnahme bezüglich dieser Reihenfolge ergab sich in der Korrelationsanalyse zwischen dem Z-Score des PASAT3 und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue, wobei hier in keiner Gruppe eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden konnte. Bei jungen Männern bestand also der stärkste Zusammenhang zwischen den klinischen Parametern und der WEIMuS-Subskala für körperlichen Fatigue, bei alten Männern der schwächste Zusammenhang.

Die stärkste Korrelation innerhalb der Gruppe der jungen Männer zeigte sich zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem EDSS. Für die Gruppe der jungen Frauen ergab sich die stärkste Korrelation ebenfalls zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem EDSS. Bei alten Männern zeigte sich die stärkste Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem MSFC Z-Score, bei alten Frauen zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem 50-Meter-Gehversuch. In allen Gruppen mit Ausnahme der alten Männer fand sich die schwächste Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem Z-Score des PASAT3.

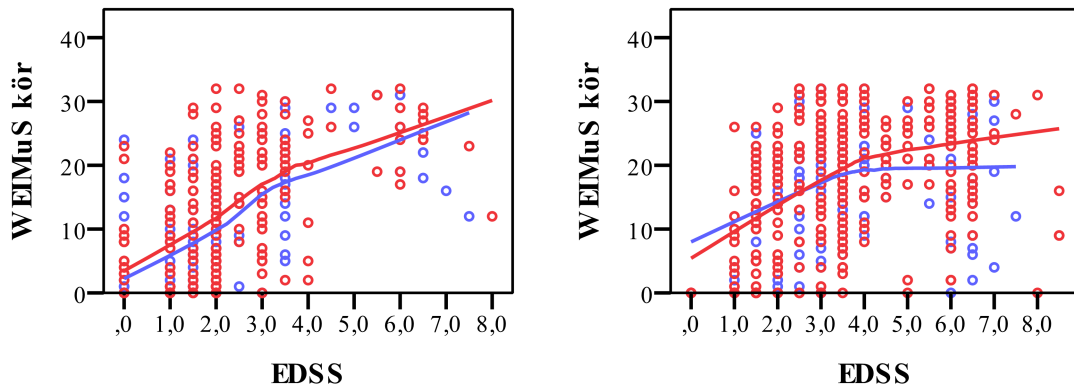


Abbildung 42: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und EDSS links für junge Männer (blau;  $r = 0,588$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,555$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = 0,215$ ;  $p < 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,448$ ;  $p < 0,01$ )

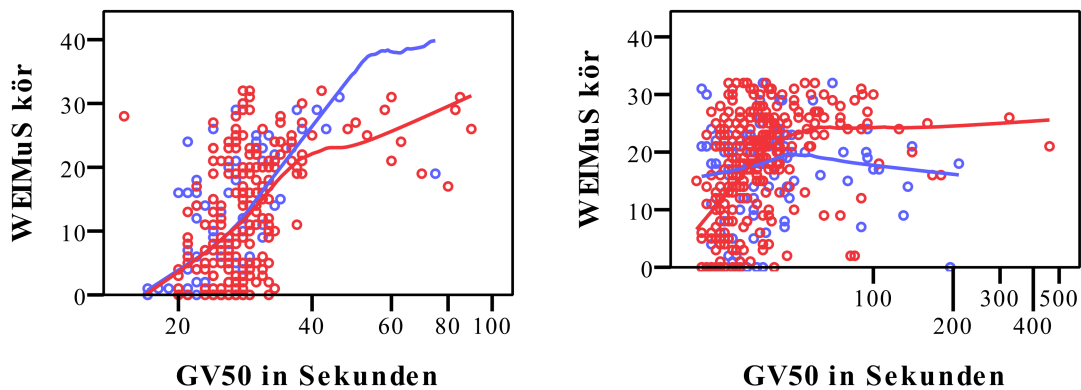


Abbildung 43: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Zeit des 50-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau;  $r = 0,534$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,497$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = 0,066$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,468$ ;  $p < 0,01$ )

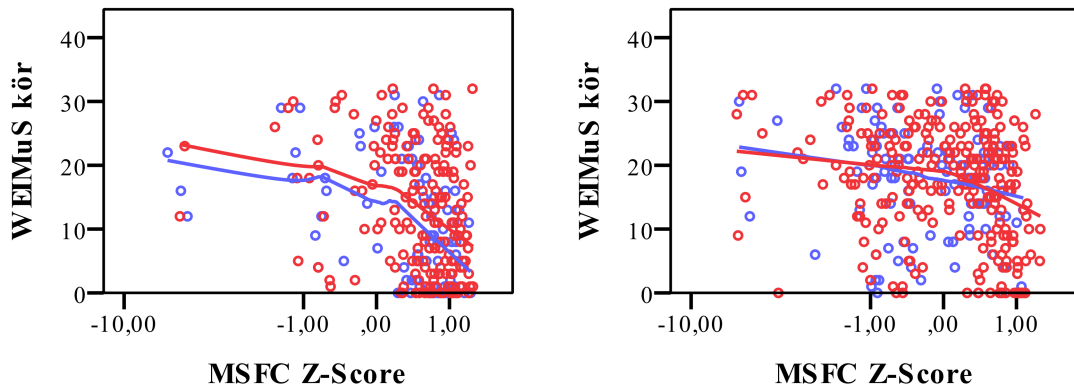


Abbildung 44: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und MSFC Z-Score (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau;  $r = -0,435$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,317$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,234$ ;  $p < 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,270$ ;  $p < 0,01$ )

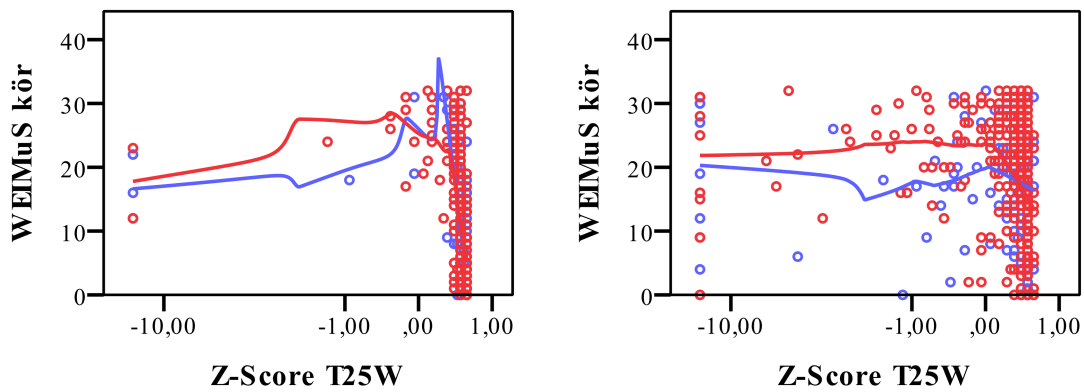


Abbildung 45: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblog.) links für junge Männer (blau;  $r = -0,508$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,507$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,093$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,424$ ;  $p < 0,01$ )

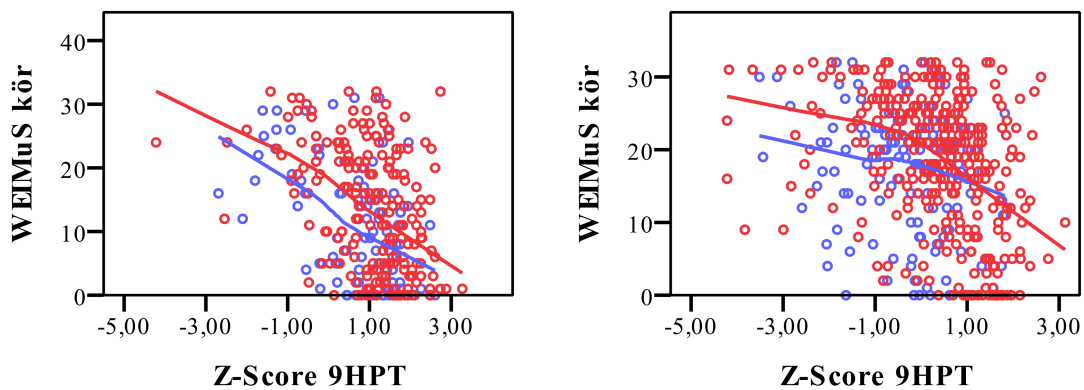


Abbildung 46: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Steckttests links für junge Männer (blau;  $r = -0,405$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,403$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,153$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,398$ ;  $p < 0,01$ )

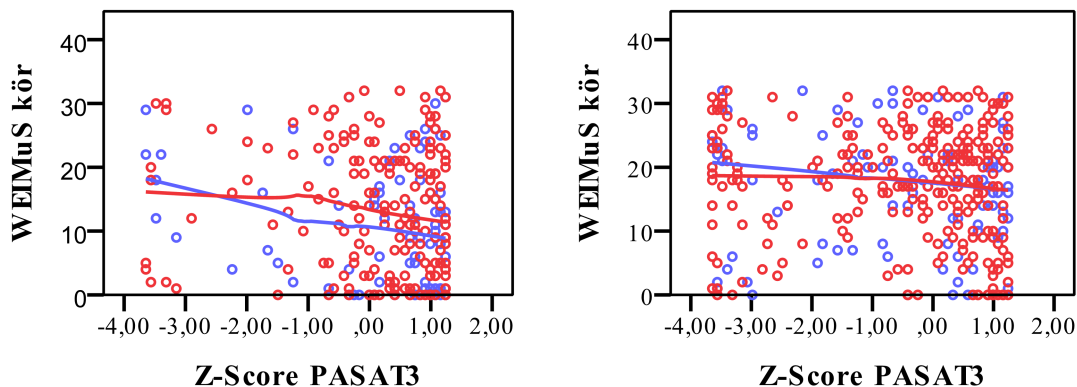


Abbildung 47: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des PASAT3 links für junge Männer (blau;  $r = -0,204$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,114$ ;  $p > 0,05$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,146$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,114$ ;  $p > 0,05$ )

### 3.6.2 Korrelationen zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und klinischen Parametern

Tab. 16 und die Abb. 48 bis 53 stellen die Korrelationen zwischen dem jeweiligen klinischen Parameter und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue für die vier oben definierten Gruppen dar.

	EDSS	GV50	MSFC Z-Score	Z-Score T25W	Z-Score 9HPT	Z-Score PASAT3
Junge Männer	$r = 0,346$ $p < 0,01$ $n = 95$	$r = 0,365$ $p < 0,01$ $n = 89$	$r = -0,327$ $p < 0,01$ $n = 86$	$r = -0,310$ $p < 0,01$ $n = 95$	$r = -0,205$ $p < 0,05$ $n = 95$	$r = -0,345$ $p < 0,01$ $n = 86$
Junge Frauen	$r = 0,469$ $p < 0,01$ $n = 208$	$r = 0,415$ $p < 0,01$ $n = 201$	$r = -0,329$ $p < 0,01$ $n = 186$	$r = -0,394$ $p < 0,01$ $n = 209$	$r = -0,338$ $p < 0,01$ $n = 209$	$r = -0,248$ $p < 0,01$ $n = 186$
Alte Männer	$r = -0,002$ $p > 0,05$ $n = 135$	$r = -0,050$ $p > 0,05$ $n = 118$	$r = -0,150$ $p > 0,05$ $n = 105$	$r = 0,107$ $p > 0,05$ $n = 134$	$r = -0,045$ $p > 0,05$ $n = 135$	$r = -0,276$ $p < 0,01$ $n = 106$
Alte Frauen	$r = 0,284$ $p < 0,01$ $n = 333$	$r = 0,344$ $p < 0,01$ $n = 288$	$r = -0,239$ $p < 0,01$ $n = 264$	$r = -0,298$ $p < 0,01$ $n = 333$	$r = -0,304$ $p < 0,01$ $n = 333$	$r = -0,206$ $p < 0,01$ $n = 263$

Tabelle 16: Korrelationen zwischen klinischen Parametern und WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue für die verschiedenen Gruppen

Bei den Korrelationsanalysen zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem EDSS, dem 50-Meter-Gehversuch, dem MSFC Z-Score, dem Z-Score des

T25W und dem Z-Score des 9HPT zeigte sich die stärkste Korrelation jeweils für die Gruppe der jungen Frauen ( $0,329 \leq |r| \leq 0,469$ ). Jeweils in der Stärke der Korrelation absteigend folgten dann junge Männer ( $0,205 \leq |r| \leq 0,365$ ) und alte Frauen ( $0,239 \leq |r| \leq 0,344$ ). Für die Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem EDSS, dem 50-Meter-Gehversuch, dem MSFC Z-Score und dem Z-Score des T25W folgte zunächst die Gruppe der jungen Männer und anschließend die Gruppe der alten Frauen, für die Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem Z-Score des 9HPT zunächst die Gruppe der alten Frauen, dann die Gruppe der jungen Männer. Die Gruppe mit den schwächsten Korrelationen war die Gruppe der alten Männer in allen Korrelationsanalysen ( $0,002 \leq |r| \leq 0,150$ ).

Bei der Korrelationsanalyse zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem Z-Score des PASAT3 ergab sich die stärkste Korrelation für die Gruppe der jungen Männer ( $r = -0,345$ ), in der Stärke der Korrelation absteigend folgten dann alte Männer ( $r = -0,276$ ), junge Frauen ( $r = -0,248$ ) und letztlich alte Frauen ( $r = -0,206$ ).

Innerhalb der Gruppe der jungen Männer ergab sich die stärkste Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem 50-Meter-Gehversuch ( $r = 0,365$ ). Für die Gruppe der jungen Frauen stellte sich die stärkste Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem EDSS ( $r = 0,469$ ) dar. Bei alten Männern zeigte sich der höchste Korrelationskoeffizient  $r$  bei der Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,276$ ), bei alten Frauen zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem 50-Meter-Gehversuch ( $r = 0,344$ ).

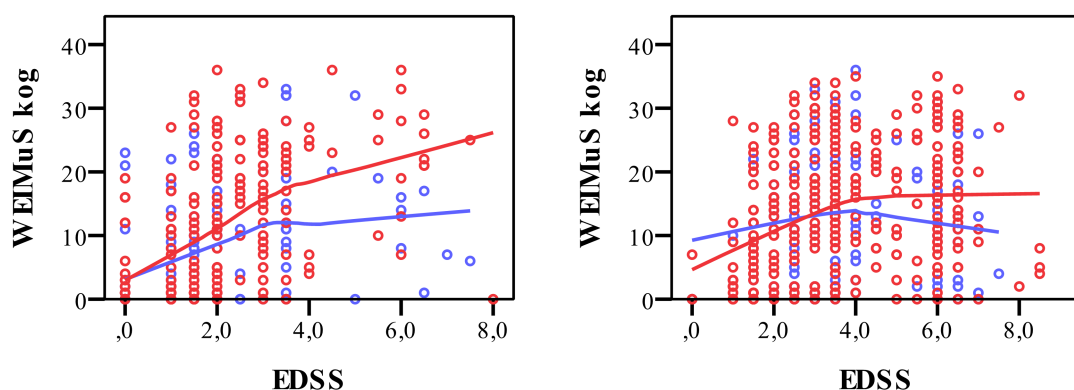


Abbildung 48: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und EDSS links für junge Männer (blau;  $r = 0,346$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,469$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,002$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,284$ ;  $p < 0,01$ )

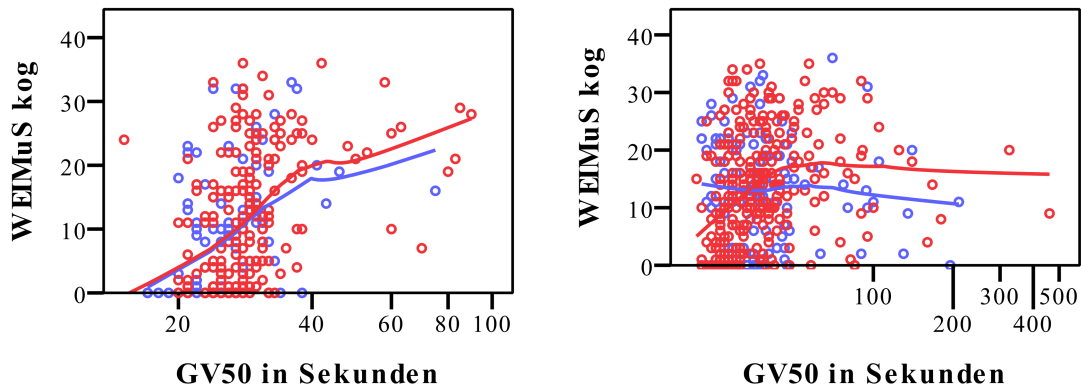


Abbildung 49: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und 50-Meter-Gehversuch (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau;  $r = 0,365$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,415$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,050$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = 0,344$ ;  $p < 0,01$ )

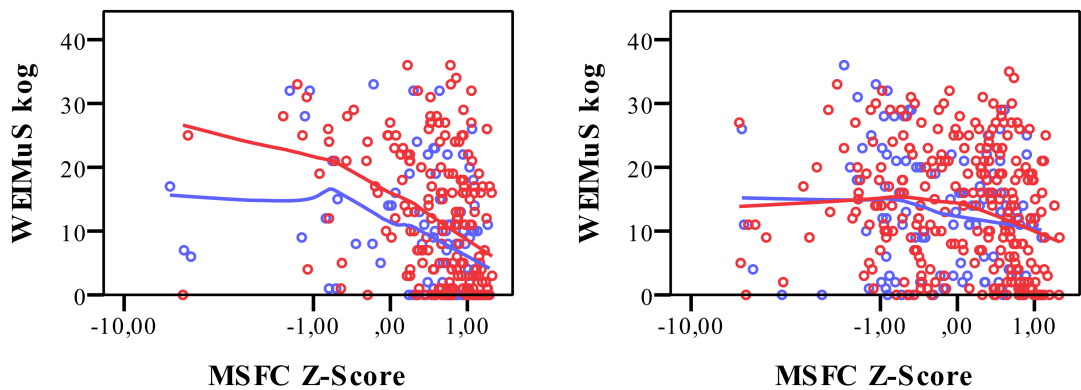


Abbildung 50: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und MSFC Z-Score (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau;  $r = -0,327$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,329$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,150$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,239$ ;  $p < 0,01$ )

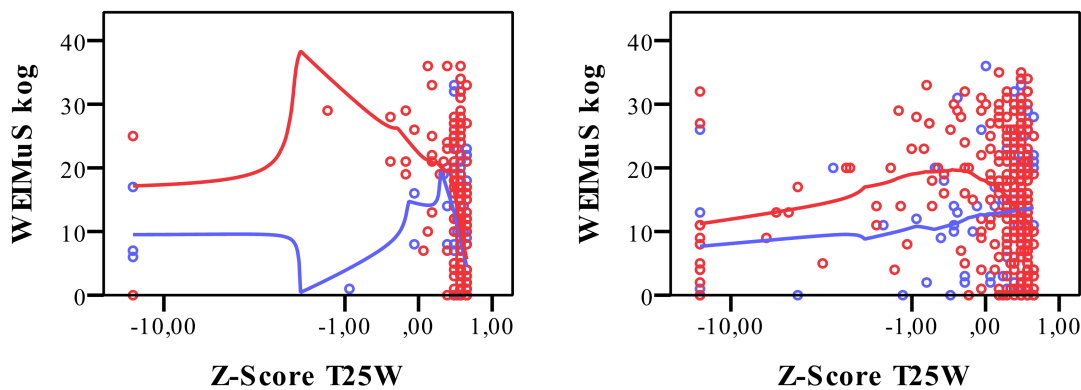


Abbildung 51: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblog.) links für junge Männer (blau;  $r = -0,310$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,394$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = 0,107$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,298$ ;  $p < 0,01$ )

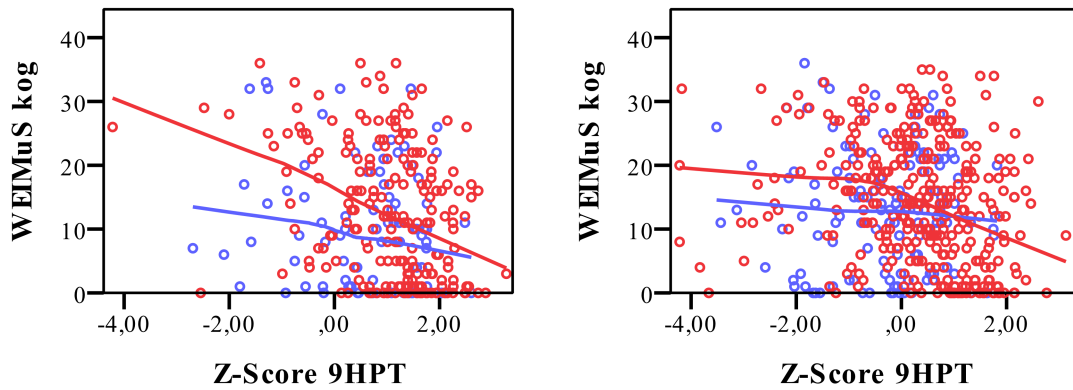


Abbildung 52: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Stecktests links für junge Männer (blau;  $r = -0,205$ ;  $p < 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,338$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,045$ ;  $p > 0,05$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,304$ ;  $p < 0,01$ )

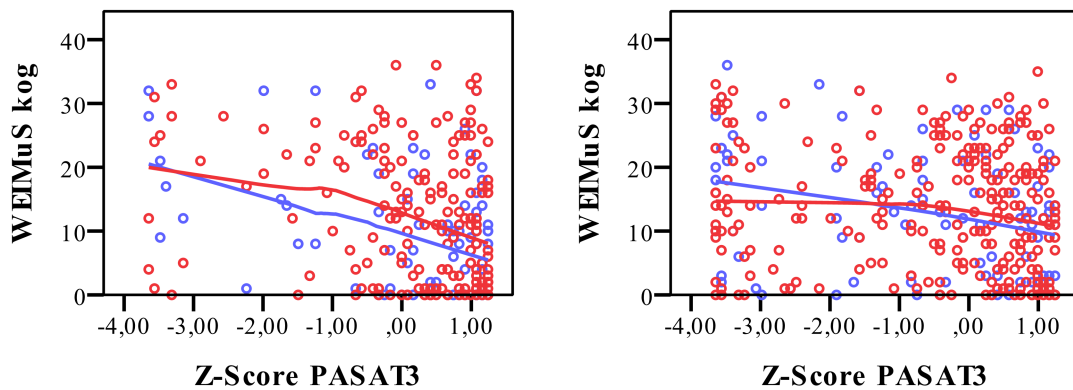


Abbildung 53: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des PASAT3 links für junge Männer (blau;  $r = -0,345$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,248$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,276$ ;  $p < 0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,206$ ;  $p < 0,01$ )

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und subjektiver Fatigue

In den Korrelationsanalysen, die untersuchten, wie klinische Parameter, die eher körperliche als kognitive Funktionen widerspiegeln (MSFC Gesamt-Z-Score, Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs, Z-Score des 9-Loch-Stecktests, EDSS und 50-Meter-Gehversuch, im Folgenden auch als körperliche klinische Parameter bezeichnet) mit der subjektiven Fatigue von MS-Patienten, gemessen durch den WEIMuS, einhergehen, zeigten sich jeweils die stärksten Zusammenhänge zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem jeweiligen klinischen Parameter, wobei der Korrelationskoeffizient  $|r|$  zwischen 0,367 und 0,535 lag. Dies bedeutet, dass längere Zeiten in den Gehversuchen oder im Stecktest, die eine schlechtere Bein- oder Armfunktion widerspiegeln, mit dem Gefühl einer stärkeren körperlichen als kognitiven Erschöpfung korreliert sind. Auch der EDSS spiegelt vor allem körperliche Funktionen wider. Dass die Korrelation zwischen dem MSFC Gesamt-Z-Score und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue in diesem Vergleich mit einem Korrelationskoeffizienten  $|r|$  von 0,367 die schwächste ist, könnte dadurch zu erklären sein, dass sich der MSFC nur zu zwei Drittel auf körperliche Fertigkeiten und durch den PASAT3 immerhin zu einem Drittel auf kognitive Fertigkeiten bezieht. Die stärkste Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und einem klinischem Parameter zeigte sich zwischen dem EDSS und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue mit einem Korrelationskoeffizienten  $|r|$  von 0,535. Insgesamt sind alle diese Korrelationen jedoch bestenfalls als mittelstarke Zusammenhänge zu werten. Die schwächsten Zusammenhänge innerhalb dieser Analysen ließen sich zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem jeweiligen klinischen Parameter erkennen, wobei der Korrelationskoeffizient  $|r|$  zwischen 0,270 und 0,336 lag. Dies kann dadurch zu erklären sein, dass sich gerade diese klinischen Parameter auf körperliche Funktionen beziehen. Die Werte der Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen



zwischen der WEIMuS-Gesamtskala und dem jeweiligen klinischen Parameter lagen jeweils zwischen den Werten der beiden anderen Korrelationskoeffizienten.

Ein gegensätzliches Bild zeigte sich in den Korrelationsanalysen, die untersuchten, wie der einzige klinische Parameter, der die kognitive Funktion widerspiegelt (Z-Score des PASAT3) mit der subjektiven Fatigue von MS-Patienten einhergeht. Dabei ergab sich der mit einem Korrelationskoeffizienten  $|r|$  von 0,276 stärkste Zusammenhang zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem Z-Score des PASAT3. Der mit einem Korrelationskoeffizienten  $|r|$  von 0,181 schwächste Zusammenhang lag zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem Z-Score des PASAT3 vor. Dies bedeutet, dass eine schlechtere Rechen- bzw. Konzentrationsleistung im PASAT3 eher mit dem Gefühl einer kognitiven als einer körperlichen Erschöpfung einhergeht. Allerdings spiegelt ein Korrelationskoeffizient  $|r|$  von 0,276 einen vergleichsweise geringen Zusammenhang wider. Der Zusammenhang zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem Z-Score des PASAT3 ist somit schwächer als die Zusammenhänge zwischen allen körperlichen klinischen Parametern (MSFC Gesamt-Z-Score, Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs, Z-Score des 9-Loch-Steckttests, EDSS und 50-Meter-Gehversuch) und der körperlichen Fatigue und paradoxerweise sogar schwächer als die meisten Zusammenhänge zwischen körperlichen Parametern und der kognitiven Fatigue. Die einzige Ausnahme stellt hierbei die Korrelation zwischen dem Z-Score des 9-Loch-Steckttests und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue dar.

Dies lässt den Schluss zu, dass klinische Parameter (vor allem EDSS und 50-Meter-Gehversuch) existieren, die die körperliche Fatigue von MS-Patienten in einem gewissen Maß widerspiegeln. Um Aussagen über die kognitive Fatigue machen zu können, gibt es allerdings keinen geeigneten klinischen Parameter, insbesondere spiegelt gerade der PASAT3 als klinisches Maß für die Rechen- und Konzentrationsleistung die kognitive Fatigue nicht ausreichend wider.

Hierfür lassen sich verschiedene Erklärungsmöglichkeiten finden. Ein Ansatz ist, dass Patienten ihre körperliche Fatigue anhand der Fragen des WEIMuS möglicherweise besser einschätzen können als ihre kognitive Fatigue. Dies würde wiederum bedeuten, dass der WEIMuS besser geeignet ist, Aussagen über die körperliche als über die kognitive Fatigue zu machen. Eine andere Erklärung könnte sein, dass gerade der PASAT3 ungeeignet ist, Aussagen über die kognitive Fatigue zu machen,

möglicherweise, weil er zu anspruchsvoll ist oder weil er vor allem die Rechenfähigkeit und das auditive Verarbeitungsvermögen prüft, andere Aspekte der kognitiven Fatigue, die für die Patienten im Alltag aber ausschlaggebender sind, jedoch nicht beachtet. Ziel weiterer Untersuchungen könnte es sein, einen klinischen Parameter zu finden, der die kognitive Fatigue besser widerspiegelt.

Marrie und Goldman konnten in einer Studie, in der es um die Validierung eines Selbstbeurteilungsfragebogens zur MS-assoziierten Einschränkung ging, eine starke Korrelation zwischen dem 7,6-Meter-Gehversuch und der selbsteingeschätzten Mobilität ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,0001$ ) sowie eine mittelstarke Korrelation zwischen dem 9-Loch-Stecktest und der selbstbeurteilten Handfunktion ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,0001$ ) nachweisen. Zwischen dem PASAT3 und der selbstbeurteilten kognitiven Leistung ergab sich auch hier nur eine sehr geringe Korrelation ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,26$ ).<sup>87</sup>

In einer Studie von Robinson et al. wurden Korrelationen zwischen den klinischen Parametern EDSS, Gesamt-Z-Score, Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs, Z-Score des 9-Loch-Stecktests und Z-Score des PASAT3 mit der subjektiven Fatigue, hier gemessen anhand der *Fatigue Severity Scale* (FSS), untersucht. Dabei ergaben sich mit den Korrelationen zwischen denselben klinischen Parametern und der WEIMuS-Gesamtskala vergleichbare Ergebnisse. Im Einzelnen lagen die Korrelationskoeffizienten bei der Korrelation zwischen EDSS und FSS bei  $r = 0,49$ , zwischen Gesamt-Z-Score und FSS bei  $r = -0,37$ , zwischen Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs und FSS bei  $r = -0,39$ , zwischen Z-Score des 9-Loch-Stecktests und FSS bei  $r = -0,34$  und zwischen Z-Score des PASAT3 und FSS bei  $-0,24$ .<sup>88</sup> Dass die Korrelationen zwischen den körperlichen klinischen Parametern EDSS, Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs und Z-Score des 9-Loch-Stecktests und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue bzw. die Korrelation zwischen dem Z-Score des PASAT3 und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue geringfügig stärker sind, untermauert die Tatsache, dass der WEIMuS mit seinen Subskalen unterschiedliche Aspekte des Fatigue-Syndroms, nämlich getrennt die körperliche und kognitive Fatigue, misst.

Flachenecker et al. konnten eine etwas geringere Korrelation zwischen EDSS und FSS mit  $r = 0,33$  nachweisen.<sup>70</sup>

Schon bei Betrachtung der Scatterplots, die den Zusammenhang zwischen dem MSFC Gesamt-Z-Score und der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche

und kognitive Fatigue darstellen, scheint die Korrelation jeweils im Bereich der MSFC-Werte zwischen minus zwei und zwei stärker zu sein als in den Bereichen der niedrigeren MSFC-Werte. Noch deutlicher ergibt sich dieser Eindruck bei Betrachtung der Fehlerbalkendiagramme, die den Zusammenhang zwischen den einzelnen Kategorien der MSFC-Werte und den jeweiligen Mittelwerten der WEIMuS-Gesamtskala bzw. der Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue darstellen: Hier nimmt der Mittelwert der WEIMuS-Gesamtskala bzw. der Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue zwischen Kategorie zwei und fünf, also von  $> -2$  bis  $> 1$  ansteigenden MSFC-Werten deutlich ab. Auffällig ist nun, dass der Mittelwert der WEIMuS-Gesamtskala bzw. der Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue der Kategorie eins, also MSFC-Werten  $\leq -2$ , geringer ist als die Mittelwerte der Kategorie zwei. Dieser Verlauf der Mittelwerte ist bei der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue stärker als bei der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue ausgeprägt. Bei Betrachtung der Scatterplots, die den Zusammenhang zwischen dem EDSS und der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue darstellen, findet sich ein ähnliches Bild, das sich auch hier noch deutlicher bei Betrachtung der Fehlerbalkendiagramme, die den Zusammenhang zwischen den einzelnen Kategorien des EDSS und den Mittelwerten der WEIMuS-Gesamtskala bzw. der Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue beschreiben, darstellt: Bis zu einem EDSS von ca. vier scheint die Korrelation stärker zu sein als im Bereich höherer EDSS-Werte. Die Mittelwerte der WEIMuS-Gesamtskala bzw. der Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue nehmen zunächst mit ansteigenden EDSS-Werten zu, und fallen dann im Bereich höherer EDSS-Werte wieder ab. Dies bedeutet, dass eine zunehmende körperliche und kognitive Beeinträchtigung zunächst mit einem zunehmenden Gefühl der körperlichen und kognitiven Erschöpfung einhergeht. Nachdem allerdings ein gewisses Maß an Beeinträchtigung erreicht ist, nimmt das Gefühl der körperlichen und kognitiven Fatigue nicht mehr weiter zu bzw. ist im Ausmaß sogar rückläufig.

Für diese Beobachtungen sind mehrere Erklärungen denkbar. Einerseits könnte mit zunehmender Einschränkung der körperlichen und kognitiven Funktionen (widerspiegelt in einem höheren EDSS-Wert und niedrigeren MSFC-Wert) das Einschätzungsvermögen der körperlichen und kognitiven Erschöpfung abnehmen. Denkbar wäre auch, dass die körperliche und kognitive Erschöpfung als weniger

gravierend empfunden wird, da in Bereichen dieser EDSS- und MSFC-Werte die Beeinträchtigung durch körperliche und kognitive Funktionseinschränkungen das Gefühl der Erschöpfung überwiegen oder aber sich die Patienten bereits an ihre Einschränkungen angepasst haben. Andererseits sind in den Bereichen einer stärkeren Einschränkung möglicherweise der MSFC und der EDSS keine geeigneten Parameter mehr, die Fatigue widerzuspiegeln. Dass diese Beobachtung bei der Ausprägung der kognitiven Fatigue stärker vorhanden ist als bei der körperlichen, könnte bedeuten, dass gerade die kognitive Fatigue mit zunehmender Einschränkung schlechter eingeschätzt werden kann bzw. als weniger gravierend empfunden wird oder aber dass MSFC und EDSS in diesen Bereichen gerade die kognitive Fatigue schlechter widerspiegeln. Bedacht werden muss aber, dass die Fallzahl im Bereich der MSFC-Werte  $< -2$  bzw. im Bereich höherer EDSS-Werte nur noch gering ist und deswegen diese Beobachtungen sicher nicht überinterpretiert werden dürfen.

Marrie et al. konnten in einer Studie an 136 Patienten mit MS, die den Zusammenhang zwischen der objektiv gemessenen und der subjektiv empfundenen kognitiven Beeinträchtigung untersuchte, ähnliche Beobachtungen machen. Hier empfanden Patienten mit nur geringer kognitiver Beeinträchtigung eine stärkere subjektive Einschränkung als Patienten mit normalen oder aber deutlich eingeschränkteren kognitiven Funktionen.<sup>89</sup>

Die geringen Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter bzw. der Erkrankungsdauer und der WEIMuS-Gesamtskala bzw. den Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass vor allem die Einschränkung der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit ein stärkeres Gefühl der Erschöpfung bedingt als das absolute Alter oder die Erkrankungsdauer. Dass die Korrelationen vergleichbar sind, ist dadurch zu erklären, dass ein höheres Alter meist mit einer längeren Erkrankungsdauer einhergeht.

Auch Flachenecker et al. konnten in einer Studie mit 151 Patienten mit MS keinen Zusammenhang zwischen der Fatigue, gemessen anhand des FSS, und dem Alter ( $r = 0$ ;  $p = 0,99$ ) bzw. der Erkrankungsdauer ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,16$ ) nachweisen.<sup>70</sup> In einer Studie von Fisk und Pontefract ergaben sich ebenso keine signifikanten Korrelationen zwischen der Fatigue, hier gemessen anhand der *Fatigue Impact Scale* (FIS), und dem Alter ( $r = 0,059$ ;  $p = 0,590$ ) bzw. der Erkrankungsdauer ( $r = -0,062$ ;  $p = 0,569$ ).<sup>48</sup>

## **4.2 Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und subjektiver Fatigue in verschiedenen Patientengruppen**

Ein höherer Korrelationskoeffizient  $|r|$  in den Korrelationsanalysen zwischen körperlichen klinischen Parametern (EDSS, Zeit für den 50-Meter-Gehversuch, Gesamt-Z-Score, Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs, Z-Score des 9-Loch-Stecktests) und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue als in der Analyse zwischen dem einzigen kognitiven klinischen Parameter (Z-Score des PASAT3) und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue lässt darauf schließen, dass die körperlichen klinischen Parameter in den Gruppen der jungen und alten Frauen sowie der jungen Männer mehr über die körperliche Fatigue aussagen als der PASAT3. Eine Ausnahme ergab sich für die Gruppe der alten Männer: Hier zeigte sich in den Korrelationsanalysen zwischen zwei körperlichen klinischen Parametern (Zeit für den 50-Meter-Gehversuch und dem Z-Score des T25W) und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue ein niedrigerer Korrelationskoeffizient  $|r|$  als in der Analyse zwischen dem Z-Score des PASAT3 und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue. Dem darf sicher aber auch kein zu großer Wert beigemessen werden, da sich für die Gruppe der alten Männer insgesamt keine auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikanten Korrelationen ergaben.

Für die Gruppe der jungen Männer ergab sich in allen Korrelationsanalysen zwischen dem jeweiligen körperlichen klinischen Parameter und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue der höchste Korrelationskoeffizient  $|r|$  verglichen mit den anderen drei Gruppen für jeweils dieselben Korrelationsanalysen. Die jeweils niedrigsten Korrelationskoeffizienten ergaben sich in diesen Analysen für die Gruppe der alten Männer. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten für die Gruppen der jungen und alten Frauen nahmen eine Mittelstellung ein, wobei für die Gruppe der jungen Frauen insgesamt höhere Korrelationskoeffizienten erhoben werden konnten als für die Gruppe der alten Frauen. Dies könnte bedeuten, dass jüngere Patienten ihre körperliche Fatigue besser einschätzen können als ältere Patienten. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass bei jungen Patienten diese klinischen Parameter besser geeignet sind, Aussagen über die subjektive körperliche Fatigue zu machen als bei älteren Patienten. Eventuell messen jüngere Patienten ihrer körperlichen Erschöpfung auch nur eine größere Bedeutung bei als ältere Patienten.

Dass innerhalb der Gruppe der jungen Männer der höchste Korrelationskoeffizient  $|r|$

bei der Korrelationsanalyse zwischen dem EDSS und der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue auftrat, könnte bedeuten, dass für diese Gruppe der EDSS den geeignetsten Parameter zur Einschätzung der subjektiven körperlichen Fatigue darstellt. Für die Gruppe der jungen Frauen wäre dies analog ebenfalls der EDSS, für die Gruppe der alten Männer der MSFC Gesamt-Z-Score, für die Gruppe der alten Frauen der 50-Meter-Gehversuch.

Ein höherer Korrelationskoeffizient  $|r|$  in der Korrelationsanalyse zwischen dem Z-Score des PASAT3 und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue als in den Analysen zwischen den körperlichen klinischen Parametern und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue bei der Gruppe der alten Männer lässt darauf schließen, dass der PASAT3 bei alten Männern mehr über die kognitive Fatigue aussagt als die körperlichen klinischen Parameter. Die Korrelation zwischen dem Z-Score des PASAT3 und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue ist innerhalb der Gruppe der alten Männer auch die einzige auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikante Korrelation. Dass sich bei Frauen und jungen Männern in den Analysen zwischen körperlichen klinischen Parametern und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue meist höhere Korrelationskoeffizienten  $|r|$  zeigten als in der Analyse zwischen dem Z-Score des PASAT3 und der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue, könnte bedeuten, dass bei Frauen und jungen Männern paradoxerweise körperliche Parameter mehr über die subjektive kognitive Fatigue aussagen als der PASAT3. Dies könnte aber auch bedeuten, dass Frauen und junge Männer ihre kognitive Fatigue schlechter einschätzen können als alte Männer.

Für die einzelnen Gruppen der geeignetste Parameter zur Einschätzung der subjektiven kognitiven Fatigue wäre für die Gruppe der jungen Männer die Zeit für den 50-Meter-Gehversuch, für die Gruppe der alten Männer der PASAT3, für die Gruppe der jungen Frauen der EDSS und für die Gruppe der alten Frauen die Zeit für den 50-Meter-Gehversuch.

Marrie et al. konnten in ihrer Studie über den Zusammenhang zwischen objektiver und subjektiver kognitiver Beeinträchtigung ebenfalls eine Abhängigkeit vom Alter feststellen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass eine abnehmende Gedächtnisleistung bei jüngeren Patienten mit einer stärkeren subjektiven Einschränkung einhergeht als bei älteren Patienten.<sup>89</sup>

## 5 Zusammenfassung

Fatigue als ein „überwältigendes Gefühl von Müdigkeit, Energielosigkeit und Erschöpfung“<sup>47</sup> stellt bei Patienten mit MS ein häufig auftretendes und oft im Alltag beeinträchtigendes Symptom dar, das sowohl mit körperlichen als auch mit kognitiven Erschöpfungssymptomen einhergeht. Die objektive Erfassung des Schweregrades der Fatigue beim einzelnen Patienten stellt ein Problem dar, da bisher keine objektiven Messverfahren zur Erfassung der Fatigue existieren. Im klinischen Alltag kommen meist Fragebögen zum Einsatz, die das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung durch Fatigue im Alltag quantifizieren sollen.

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, inwieweit bestimmte im klinischen Alltag erhobene Parameter Rückschlüsse auf die subjektive Fatigue bei Patienten mit MS erlauben, auch im Hinblick darauf, ob sich einzelne Parameter besonders zur Einschätzung der körperlichen bzw. kognitiven Fatigue eignen. Zudem sollte untersucht werden, ob die untersuchten klinischen Parameter bei bestimmten Patientengruppen besser als bei anderen Rückschlüsse auf die subjektive Fatigue erlauben. Erfasst wurde die subjektive Fatigue durch das Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS), einer Serie von Fragen, die zwischen körperlicher und kognitiver Fatigue unterscheiden.

Dazu wurden Korrelationsanalysen zwischen der WEIMuS-Gesamtskala bzw. deren Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue und EDSS-Wert, MSFC Z-Score einschließlich dessen Subscores und der Zeit des 50-Meter-Gehversuchs durchgeführt. Bezüglich der körperlichen Fatigue ergaben sich zwischen der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und dem EDSS sowie der Zeit des 50-Meter-Gehversuchs im Vergleich die stärksten, absolut gesehen als mittelstark zu wertende, Korrelationen. Bezüglich der kognitiven Fatigue ergab sich die stärkste Korrelation zwischen der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und dem PASAT3, die allerdings trotzdem als gering zu werten ist. Mit EDSS und 50-Meter-Gehversuch scheinen also zwei objektive klinische Parameter zu existieren, die in einem gewissen Maß auf die subjektive Fatigue rückschließen lassen. Ziel weiterer Untersuchungen wird es sein müssen, einen geeigneten klinischen Parameter zu finden, der bessere Rückschlüsse auf die subjektive

kognitive Fatigue erlaubt als der PASAT3.

Zwischen der WEIMuS-Gesamtskala bzw. deren Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue und Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer fanden sich bestenfalls geringe Korrelationen, weshalb diese Parameter ungeeignet erscheinen, Aussagen über die subjektive Fatigue zu machen.

Durch die Einteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht konnte untersucht werden, inwieweit diese Parameter Einfluss auf die untersuchten Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und subjektiver Fatigue haben. Die Korrelationen zwischen den WEIMuS-Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue mit den untersuchten klinischen Parametern waren für junge Patienten überwiegend stärker als für ältere Patienten, insbesondere ältere Männer. Somit scheinen die untersuchten klinischen Parameter bei jüngeren Patienten besser geeignet, Aussagen über die subjektive Fatigue zu machen als bei älteren.

Insgesamt ist festzuhalten, dass EDSS und 50-Meter-Gehversuch insbesondere bei jungen Patienten zu einer besseren objektiven Beurteilbarkeit vor allem der körperlichen Fatigue im klinischen Alltag beitragen können.



## Literaturverzeichnis

- [1] Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*. 2006; 13:700-722.
- [2] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996; 46:907-911.
- [3] Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(20):1430-1438.
- [4] Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 1989; 112:133-146.
- [5] Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trails of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965; 122:552-568.
- [6] Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 256:5-13.
- [7] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002; 359:1221-1231.
- [8] Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Nervenarzt*. 2014; 85:990–998.
- [9] Gold R, Rieckmann P. Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. 4. Auflage Bremen: UNI-MED; 2011.
- [10] Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *Journal of NeuroVirology*. 2000; 6:134-140.
- [11] Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1990; 53:906-911.
- [12] Martyn CN, Cruddas M, Compston DA. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1993;

56(2):167-168.

- [13] Sundström P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis - from epidemiology to prevention. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015; 132(199):56–61.
- [14] Sommer N, Zipp F, Rösener M, Dichgans J, Martin R. Influence of genetic factors on multiple sclerosis. *Der Nervenarzt*. 1996; 67(6):457-464.
- [15] Rosche B, Kieseier B, Hartung HP, Hemmer B. Neue Einblicke in die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt*. 2003; 74:654-663.
- [16] Lassmann H, Raine CS, Antel J, Prineas JW. Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *Journal of neuroimmunology*. 1998; 86(2):213-217.
- [17] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011; 69:292-302.
- [18] Lassmann, H. New Concepts on Progressive Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2007; 7:239-244.
- [19] Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka K, Rieckmann P. "Fatigue" bei Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt*. 2006; 77:165-174.
- [20] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*. 1983; 1:227-231.
- [21] McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2001; 50(1):121-127.
- [22] Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 2005; 58(6):840-846.
- [23] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale

- J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*. 2018; 17(2):162-173.
- [24] Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kompetenznetz Multiple Sklerose. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. 2014.
- [25] Milligan NM, Newcome R, Compston DAS. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1987; 50:511-516.
- [26] Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, Zagnoli F, Wiertlewski S, Deburghgraeve V, Coustans M, Edan G. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386:974-981.
- [27] Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, Fera F, Gambardella A, Zappia M, Pardatscher K, Quattrone A. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998; 50(6):1833-1836.
- [28] Schilling S, Linker RA, König FB, Koziolok M, Bähr M, Müller GA, Paulus W, Gärtner J, Brück W, Chan A, Gold R. Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. *Der Nervenarzt*. 2006; 77(4):430-438.
- [29] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Annals of neurology*. 1996; 39(3):285-294.
- [30] Anon. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability

by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139):1498-1504.

[31] Anon. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993; 43(4):655-661.

[32] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1268-1276.

[33] Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Mertin J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991; 338(8774):1051-1055.

[34] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet. Neurology*. 2014; 13(7):657-665.

[35] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(12):1098-1107.

[36] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(14):1293-1303.

[37] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):899-910.

[38] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*.

2010; 362(5):387-401.

[39] Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856):1829-1839.

[40] Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Vigiotta V, Musch B, Greenberg SJ. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(5):578-593.

[41] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017; 376(3):221-234.

[42] European Medicines Agency. Fragen und Antworten zu Novantrone und zugehörigen Bezeichnungen (Mitoxantron 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-novantrone-associated-names-mitoxantrone-2-mg/ml-concentrate-solution-infusion\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-novantrone-associated-names-mitoxantrone-2-mg/ml-concentrate-solution-infusion_de.pdf), abgerufen am 12.11.2019.

[43] Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004; 63(10):1779-1787.

[44] European Medicines Agency. Mavenclad: EPAR - Product Information, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf), abgerufen am 12.11.2019.

[45] Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017; 376(3):209-220.

- [46] Shah P. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015; 18(1):35-42.
- [47] Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Current Opinion in Neurology*. 1996; 9:456-460.
- [48] Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1994; 21:9-14.
- [49] Greim B, Engel C, Apel A, Zettl UK. Fatigue in neuroimmunological diseases. *Journal of neurology*. 2007; 254(2):II/102-II/106.
- [50] Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of neurology*. 1988; 45:435-437.
- [51] Rocca MA, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, Comi G, Falini A, Filippi M. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology*. 2014; 273(2):511-520.
- [52] Codella M, Rocca MA, Colombo B, Rossi P, Comi G, Filippi M. A preliminary study of magnetization transfer and diffusion tensor MRI of multiple sclerosis patients with fatigue. *Journal of neurology*. 2002; 249(5):535-537.
- [53] Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, Gallo P. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):1220-1228.
- [54] Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J, Arrondo G, Vélez de Mendizábal N, Bejarano B, Villoslada P. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(3):337-344.
- [55] Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, Jenkinson M, Antel J, Matthews PM, Arnold DL. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain*. 2000; 123(11):2314-2320.
- [56] Niepel G, Bibani RH, Vilisaar J, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E, Constantinescu CS. Association of a deficit of arousal with fatigue in multiple sclerosis: effect of modafinil. *Neuropharmacology*. 2013; 64:380-388.
- [57] Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2005; 62(2):277-280.

- [58] Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(2):165-169.
- [59] Fleming WE, Pollak CP. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Seminars in neurology*. 2005; 25(1):64-68.
- [60] Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose-Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2015; 83:211-220.
- [61] Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2001; 248:174-179.
- [62] Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14:274-277.
- [63] Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, McDermott MP, Goodman AD. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*. 1999; 53(4):743-750.
- [64] Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000; 55(7):934-939.
- [65] Schwid SR, Murray TJ. Treating fatigue in patients with MS: One step forward, one step back. *Neurology*. 2005; 64:1111-1112.
- [66] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of neurology*. 1989; 46(10):1121-1123.
- [67] Kotterba S, Eren E, Fangerau T, Malin J-P, Sindern E. Differenzierung von Müdigkeit und Fatigue bei Multipler Sklerose-Vergleich unterschiedlicher Messinstrumente. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2003; 71:590-594.
- [68] Krupp LB, Wiedermann G, Rhode U, Backmund H, Sonntag A. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995; 45:1956-1961.
- [69] Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. 1998.
- [70] Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different

- rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8:523-526.
- [71] Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt*. 2004; 75:2-39.
- [72] Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pelligrino R, Roberts A, Harper-Bennie J, Milan MD, Guisado R, Luna B, Montgomery L, Lamparter R, Ku YT, Lee H, Goldwater D, Cutter G, Webbon B; NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology*. 2003; 60(12):1955-1960.
- [73] Beenakker EA, Oparina TI, Hartgring A, Teelken A, Arutjunyan AV, De Keyser J. Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology*. 2001; 57(5):892-894.
- [74] Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(2):161-168.
- [75] Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, Reggio A. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2002; 249(8):1027-1033.
- [76] Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, Kern S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. 2008; 6:67.
- [77] Putzki N, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC. Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 285(1-2):109-113.
- [78] Khademi M, Stol D, Olsson T, Wallström E. Induction of systemic TNFalpha in natalizumab-treated multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2008; 15(3):309-312.
- [79] Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1989; 46(6):676-680.
- [80] Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A, Carlesimo GA, Zibellini G, Caltagirone C. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Multiple Sclerosis*. 2001; 7(6):354-358.



- [81] Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002; 72(2):179-183.
- [82] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33:1444-1452.
- [83] Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux, C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E . Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999; 122:871-882.
- [84] Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC and National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis*. 1999; 5:244-250.
- [85] Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G. Multiple Sclerosis Functional Composite Administration and scoring manual. 2001.
- [86] Flachenecker P, König H, Meissner H, Müller G, Rieckmann P. Fatigue in multiple sclerosis: Validation of the WEIMuS scale ("Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose"). *Neurologie und Rehabilitation*. 2008; 14:299-306.
- [87] Marrie RA, Goldman M. Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13:1176-1182.
- [88] Robinson Jr. D, Zhao N, Gathany T, Kim L-L, Cella D, Revicki D. Health perceptions and clinical characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: baseline data from an international clinical trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25(5):1121-1130.
- [89] Marrie RA, Chelune GJ, Miller DM, Cohen JA. Subjective cognitive complaints relate to mild impairment of cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11:69-75.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters in Jahren (Mittelwert (M) = 42,56; Standardabweichung (SD) = 11,92; n = 774).....	27
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung des Verlaufstyps der MS.....	28
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der aktuellen Immuntherapie.....	30
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Gesamtskala (M = 28,72; SD = 18,36; n = 772).....	31
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue (M = 15,78; SD = 9,64; n = 772).....	32
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue (M = 12,84; SD = 9,86; n = 772).....	32
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des MSFC Z-Score (M = 0,10; SD = 1,19; n = 642).....	33
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Kategorien des MSFC Z-Score.....	34
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (M = -0,12; SD = 2,41; n = 773).....	35
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung des Z-Score des 9-Loch-Stecktests (M = 0,47; SD = 1,24; n = 774).....	37
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung des Z-Score des PASAT3 (M = -0,22; SD = 1,48; n = 642).....	38
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der für den 50-Meter-Gehversuch benötigten Zeit in Sekunden (M = 37,44; SD = 28,51; n = 697).....	38
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der EDSS-Werte (M = 3,17; SD = 1,87; n = 773).....	39
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Kategorien des EDSS.....	40
Abbildung 15: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und MSFC Z-Score (r = -0,342; p < 0,01).....	42
Abbildung 16: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und MSFC Z-Score (r = -0,367; p < 0,01).....	42
Abbildung 17: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und MSFC Z-Score (r = -0,291; p < 0,01).....	42

Abbildung 18: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch; $r = -0,405$ ; $p < 0,01$ ).....	43
Abbildung 19: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch; $r = -0,482$ ; $p < 0,01$ ).....	44
Abbildung 20: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch; $r = -0,293$ ; $p < 0,01$ ).....	44
Abbildung 21: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,357$ ; $p < 0,01$ ).....	45
Abbildung 22: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,416$ ; $p < 0,01$ ).....	45
Abbildung 23: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Stecktests ( $r = -0,270$ ; $p < 0,01$ ).....	45
Abbildung 24: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,240$ ; $p < 0,01$ ).....	46
Abbildung 25: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,181$ ; $p < 0,01$ ).....	47
Abbildung 26: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des PASAT3 ( $r = -0,276$ ; $p < 0,01$ ).....	47
Abbildung 27: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und 50-Meter-Gehversuch in Sekunden (halblogarithmisch; $r = 0,436$ ; $p < 0,01$ ).....	48
Abbildung 28: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und 50-Meter-Gehversuch in Sekunden (halblogarithmisch; $r = 0,504$ ; $p < 0,01$ ).....	48
Abbildung 29: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und 50-Meter-Gehversuch in Sekunden (halblogarithmisch; $r = 0,336$ ; $p < 0,01$ ).....	49
Abbildung 30: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und EDSS ( $r = 0,449$ ; $p < 0,01$ ).....	49
Abbildung 31: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und EDSS ( $r = 0,535$ ; $p < 0,01$ ).....	50

Abbildung 32: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und EDSS ( $r = 0,329$ ; $p < 0,01$ ).....	50
Abbildung 33: Mittelwerte der WEIMuS-Gesamtskala der Kategorien des MSFC Z-Score (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall).....	52
Abbildung 34: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue der Kategorien des MSFC Z-Score (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall).....	53
Abbildung 35: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue der Kategorien des MSFC Z-Score (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall).....	54
Abbildung 36: Mittelwerte der WEIMuS-Gesamtskala der Kategorien des EDSS (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall).....	56
Abbildung 37: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue der Kategorien des EDSS (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall).....	57
Abbildung 38: Mittelwerte der WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue der Kategorien des EDSS (Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall).....	58
Abbildung 39: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Gesamtskala und Alter bei Erstuntersuchung in Jahren ( $r = 0,192$ ; $p < 0,01$ ).....	60
Abbildung 40: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Alter bei Erstuntersuchung in Jahren ( $r = 0,262$ ; $p < 0,01$ ).....	60
Abbildung 41: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Alter bei Erstuntersuchung in Jahren ( $r = 0,121$ ; $p < 0,01$ ).....	60
Abbildung 42: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und EDSS links für junge Männer (blau; $r = 0,588$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = 0,555$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = 0,215$ ; $p < 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = 0,448$ ; $p < 0,01$ ).....	63
Abbildung 43: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Zeit des 50-Meter-Gehversuchs (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau; $r = 0,534$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = 0,497$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = 0,066$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = 0,468$ ; $p < 0,01$ ).....	63
Abbildung 44: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und MSFC Z-Score (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau; $r = -0,435$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = -0,317$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,234$ ; $p < 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,270$ ; $p < 0,01$ ).....	64

Abbildung 45: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblog.) links für junge Männer (blau; $r = -0,508$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = -0,507$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,093$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,424$ ; $p < 0,01$ ).....	64
Abbildung 46: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Stecktests links für junge Männer (blau; $r = -0,405$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = -0,403$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,153$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,398$ ; $p < 0,01$ ).....	64
Abbildung 47: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue und Z-Score des PASAT3 links für junge Männer (blau; $r = -0,204$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,114$ ; $p > 0,05$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,146$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,114$ ; $p > 0,05$ ).....	65
Abbildung 48: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und EDSS links für junge Männer (blau; $r = 0,346$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = 0,469$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,002$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = 0,284$ ; $p < 0,01$ ).....	66
Abbildung 49: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und 50-Meter-Gehversuch (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau; $r = 0,365$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = 0,415$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,050$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = 0,344$ ; $p < 0,01$ ).....	67
Abbildung 50: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und MSFC Z-Score (halblogarithmisch) links für junge Männer (blau; $r = -0,327$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = -0,329$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,150$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,239$ ; $p < 0,01$ ).....	67
Abbildung 51: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 7,6-Meter-Gehversuchs (halblog.) links für junge Männer (blau; $r = -0,310$ ; $p < 0,01$ ) und Frauen (rot; $r = -0,394$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = 0,107$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,298$ ; $p < 0,01$ ).....	67
Abbildung 52: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue und Z-Score des 9-Loch-Stecktests links für junge Männer (blau; $r = -0,205$ ; $p < 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,338$ ; $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau; $r = -0,045$ ; $p > 0,05$ ) und Frauen (rot; $r = -0,304$ ; $p < 0,01$ ).....	68

Abbildung 53: Korrelation nach Spearman zwischen WEIMuS-Subskala für kognitive  
Fatigue und Z-Score des PASAT3 links für junge Männer (blau;  $r = -0,345$ ;  $p < 0,01$ )  
und Frauen (rot;  $r = -0,248$ ;  $p < 0,01$ ) sowie rechts für alte Männer (blau;  $r = -0,276$ ;  $p <$   
 $0,01$ ) und Frauen (rot;  $r = -0,206$ ;  $p < 0,01$ ).....68

## Abkürzungsverzeichnis

9HPT	9-Loch-Stecktest ( <i>9-hole peg test</i> )
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
FS	Funktionelle Systeme
FIS	<i>Fatigue Impact Scale</i>
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
GV50	50-Meter-Gehversuch
KIS	Klinisch Isoliertes Syndrom
M	Mittelwert
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>
MFSS	MS-spezifische <i>Fatigue Severity Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
n	Anzahl
p	<i>p value</i>
PASAT3	<i>Paced Auditory Serial Addition Test at 3-second interstimulus interval</i>
PP	primär chronisch-progredient
r	Korrelationskoeffizient
RR	schubförmig
s	Sekunden
SD	Standardabweichung
SP	sekundär chronisch-progredient
SPR	sekundär chronisch-progredient mit überlagerten Schüben
T25W	7,6-Meter-Gehversuch ( <i>timed 25-foot walk</i> )
WEIMuS	Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose
WEIMuS ges	WEIMuS-Gesamtskala
WEIMuS kog	WEIMuS-Subskala für kognitive Fatigue
WEIMuS kör	WEIMuS-Subskala für körperliche Fatigue
ZNS	Zentrales Nervensystem





## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. Mathias Buttman für die engagierte und gewissenhafte Betreuung meiner gesamten Doktorandenzeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Guido Stoll bedanken, der vorübergehend die Doktorvaterschaft übernommen hat.

Bei den Mitarbeitern des Lehrstuhls für klinische Epidemiologie und Biometrie bedanke ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der MS-Ambulanz sowie des Archivs der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg für die Bereitstellung der Patientenakten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Ehemann Michael für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und der Formatierung sowie vor allem für die Motivation während der gesamten Arbeit bedanken.

Abschließend gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und Motivation.