



Foto: Warren Goldswain - Fotolia.com, nachgestellte Situation

## Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen bei der MS

Die Multiple Sklerose (MS): das Chamäleon in der Neurologie. Sie kann sehr unterschiedliche Symptome annehmen. Daher lässt sie sich nicht nach einem einheitlichen Schema (Schema F) behandeln. Vielleicht noch mehr als bei anderen neurologischen Erkrankungen kommt es darauf an, das *individuelle* Defizit und Partizipationsziel des Patienten zu erfassen. Aufgrund der motorischen Defizite sind Physio- und Ergotherapeuten gefragt, und sie werden häufig mit Formen der kognitiven und motorischen Fatigue konfrontiert. Der enge und regelmäßige Kontakt mit dem Patienten macht die Therapeuten zu Coaches und Trainern – eine Rolle, die ein hohes Maß an Wissen, Verantwortung und Kompetenz voraussetzt. Motorische Therapeuten können die Fatigue beeinflussen; wie, lesen Sie jetzt in der neuroreha.

*Aida Sehle, Micha Neumann, Stefan Spiteri und Christian Dettmers*

### — Einleitung

Die Multiple Sklerose kann mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen aufwarten. Am Anfang stehen häufig Sehnervenentzündungen und sensible Defizite oder Missempfindungen (Parästhesien). Im Laufe der Erkrankung kommen fast immer motorische Ausfallerscheinungen hinzu. Spätestens zu diesem Zeitpunkt treten der Physiotherapeut und Ergotherapeut als Behandler auf den Plan. Wenn die Patienten deutliche Defizite haben, die Erkrankung möglicherweise fünf bis zehn Jahre besteht und die Gehfähigkeit noch erhalten ist, ist auch meist ein Symptom beteiligt, das Anlass zu vielen Missverständnissen und kontroversen Diskussionen gibt: die Fatigue. Der Begriff ist schillernd und wird sicherlich von unterschiedlichen Personen unterschiedlich gebraucht [5]. Daher ist es sinnvoll, ihn mit Bedacht zu wählen und sich über die Definition zu verständigen bzw. darüber, was man mit dem Begriff meint. Auch treten bei der Behandlung der MS häufig leichte kognitive Defizite in Erscheinung, vor allem Aufmerksamkeitsstörungen und Gedächtnisstörungen. Formen der Demenz sind selten und nur im Spätstadium zu finden.

### — Fatigue

#### Begriffsdefinition

Seit 1998 wird die MS-Fatigue als „über das übliche Funktionsniveau im Alltag hinausgehende, anhaltende und subjektive Empfindung von physischer und mentaler Erschöpfung und Mangel an Energie in Zusammenhang mit MS“ definiert (National Multiple Sclerosis Council NMSC) (zitiert nach [31] S. 6). Die in den USA geläufige Definition lautet: „A subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregivers to interfere with usual and desired activities“ (MS Council for Clinical Practice Guidelines, 1998). Irritierend finden wir an dieser Definition, dass sie Fatigue als subjektives Phänomen erklärt und damit bei organisch ausgerichteten Neurologen und Therapeuten den Eindruck erweckt, dass es möglicherweise nichts wirklich Ernstzunehmendes oder Beeinträchtigendes ist. Dies ist unserer Meinung nach falsch. Es gibt eine subjektive Komponente der Fatigue (die subjektive Wahrnehmung), aber auch eine objektive Leistungsminde- rung (Änderung der Performance) [21]. In einer deutschen Übersichtsarbeit stehen andere Gesichtspunkte im Vordergrund: Da-

nach bedeutet Fatigue ein „...erheblicher Verlust an mentaler und/oder physischer Energie, der plötzlich, unvorhersehbar und ohne äußere Ursache eintritt und mit ihren bisherigen Aktivitäten interferiert...“. Auch wenn es Patienten gibt, die Fatigue als sehr prominent erleben, häufig auch auslösende Ursachen als nicht adäquat empfinden, manchmal Fatigue als „wie angeflogen“ erleben, so erscheint uns Fatigue bei genauem Nachfragen doch überwiegend durch Anstrengung provoziert – häufig jedoch durch inadäquate. Nicht einheitlich beurteilt wird also von den Experten, wie häufig Fatigue ein Dauerphänomen (trait) ist und wie häufig es durch Anstrengung provoziert (state) ist [13]. Gemeinsam erscheint diesen Definitionen, dass die Fatigue so ausgeprägt ist, dass sie mit den normalen Tagesaktivitäten interferiert und die berufliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt [26][27].

Wir sehen demgegenüber bei der Fatigue den Aspekt im Vordergrund, dass sie üblicherweise durch Anstrengung provoziert ist. Fatigue bedeutet für uns, dass die Leistungsfähigkeit in einem bestimmten Funktionsbereich mit zunehmendem Gebrauch rapide – bzw. schneller, als bei Gesunden zu erwarten wäre – abfällt. Fatigue kann sich so äußern, dass eine junge Patientin mit MS im ausgeruhten Zustand sehr wenig Ausfallerscheinungen hat und ein unauffälliges Gangbild zeigt, nach 500 bis 1000 m jedoch anfängt, ein Bein nachzuziehen und eine deutliche Hüftbeuge-, Kniestrecker- oder Fußheberschwäche entwickelt. Wenn sie sich zehn Minuten ausruht bzw. auf eine Bank setzt, kann sie erneut weitergehen, die Gehstrecke ist jedoch häufig nicht mehr so lang wie beim ersten Mal. Wir erklären diesen Patienten damit, dass es dem Phänomen ähnelt, als ob eine elektrische Leitung heiß läuft. Im ausgeruhten Zustand und ohne Funktion kann der Ruhestoffwechsel der geschädigten Nervenbahnen erfüllt werden, bei hochfrequentem, repetitivem Gebrauch kann der Stoffwechsel möglicherweise nicht gedeckt werden, und es kommt zum Funktionsausfall. Dies ist lediglich ein sehr stark vereinfachendes Bild, das mit Sicherheit nicht der Realität entspricht, aber das Bild des „Heißlaufens einer Leitung“ kann dem Patienten ganz gut erklären und vermitteln, warum es im Laufe des Gebrauchs zu einem Funktionsausfall kommt und dann häufig nur die Pause („das Abkühlen“) hilft.

#### Literaturinformationen zu Fatigue

- Ein deutschsprachiges Buch zum Thema Fatigue wurde von I.K. Penner herausgegeben [37].
- Informativ für Patienten ist die entsprechende Broschüre „Fatigue Energie Manager“ der AMSEL (Aktion Multipler Sklerose Erkrankter, Landesverband der DMSG in Baden-Württemberg e.V., Regestr.18, 70195 Stuttgart).

Man unterscheidet häufig zwischen der motorischen und der kognitiven Fatigue. Motorische Fatigue bezieht sich vor allem auf das Gehen, weil es hier zu repetitiven monotonen und monomorphen Bewegungen kommt. Es gibt jedoch auch MS-Patienten, die repetitiv stereotype Armbewegungen z.B. beruflich durchführen müssen und dann ebenfalls über eine Fatigue ihrer Arme klagen. Überwiegend sind jedoch die Beine und das Gehen betroffen. Bei der kognitiven Fatigue kommt es nach Phasen der Konzentration zu einer vorzeitigen Erschöpfung mit Nachlassen von Aufmerksamkeit, Sehfähigkeit, Lesefähigkeit und anderem. Auch hier hilft üblicherweise vor allem eine längere Pause. Typisch ist jedoch, dass diese Pause deutlich länger sein muss als bei einem Patienten mit Schlaganfall oder einem Gesunden. Meistens klagen die Patienten über kognitive und motorische Fatigue gleichzeitig. Einige Patienten scheinen auch nur eines zu haben, nur motorische oder nur kognitive Fatigue.

#### Das Uthhoff-Phänomen

Abgegrenzt wird Fatigue üblicherweise vom Uthhoff-Phänomen. Der Augenarzt Uthhoff (1890) hatte bemerkt, dass einige seiner Patienten mit MS nach Anstrengung schlechter sehen konnten. Dies wurde später als Uthhoff-Phänomen bezeichnet und damit erklärt, dass die Leitfähigkeit der geschädigten Nerven bei Erwärmung kritisch absinken kann. Dies erleben wir häufig bei Patienten in der Klinik, dass sie nach körperlicher Anstrengung, z.B. dem Ergometertraining, schlechter sehen können bzw. erst einmal ihren Behandlungsplan nicht lesen können. Nach 10–20 Minuten bildet sich die Sehkraft zurück. Ob es sich hierbei tatsächlich um ein Uthhoff-Phänomen handelt bzw. der Effekt Temperatur vermittelt ist, sei dahingestellt. Eindeutiger ist eine Wärmeabhängigkeit mit der Frage zu eruieren, ob Patienten aus einer

heißen Badewanne wieder herauskommen bzw. anschließend schwächer sind oder in der Badewanne körperliche Einschränkungen wie die Paresen unter der Erwärmung zunehmen. Hier ist sicherlich im Liegen und Ausruhen keine körperliche Anstrengung beteiligt. Auf dem Uthhoff-Phänomen beruht auch, dass sich einige Patienten nach einer Eiswasserbehandlung oder Abkühlung in einem Kühlraum deutlich besser bewegen können. Die Eiswasserbehandlung hat natürlich nur kurzfristige Effekte, lässt sich aber durchaus im therapeutischen/klinischen Rahmen nutzen.

#### Fatigue und Belastbarkeitsminderung

Kontrovers wird diskutiert, ob die Fatigue etwas vollkommen Unspezifisches ist, was nach jeder Art der Hirnschädigung auftritt, oder doch relativ typisch und ausgeprägt bei der MS vorkommt. Grundsätzlich ist es so, dass nach jeder Art von Hirnschädigung eine Belastbarkeitsminderung auftreten kann. Dies ist sicherlich auch häufig so bei Patienten mit Schlaganfall [29][30]. Unser subjektiver Eindruck ist jedoch, dass dieses Phänomen der vorzeitigen oder abnormen oder pathologischen Erschöpfbarkeit bei sehr vielen Patienten mit MS ausgeprägter ist als bei den meisten Patienten mit Schlaganfall. Zum Beispiel finden sich viele junge Patienten, die im ausgeruhten Zustand ein unauffälliges Gangbild haben, trotzdem jedoch nur ein bis zwei Kilometer gehen können und dann deutliche Ausfallerscheinungen entwickeln. Dies wäre eher ungewöhnlich für eine Patientin mit einem Schlaganfall. Trotzdem bleibt der Punkt kontrovers, inwiefern Fatigue unspezifisch bei verschiedenen Arten der Hirnschädigung auftreten kann oder spezifisch oder zumindest typisch für die MS ist. In unserem Hause versuchen wir, den Begriff der Fatigue auf Patienten mit MS zu begrenzen; bei den übrigen neurologischen oder zentralnervösen Erkrankungen sprechen wir lieber von Belastbarkeitsminderung. Ob sich dahinter ein wirklicher pathophysiologischer Unterschied verbirgt, wird die Zukunft zeigen. Ähnlich starke Erschöpfungsphänomene findet man möglicherweise auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie bei der Sarkoidose oder bei Vaskulitiden, die manchmal primär durch kognitive Defizite oder Persönlichkeitsveränderungen auffallen und nicht durch fokale motorische Defizite.

### Pathogenese der Fatigue

Die Pathogenese der Fatigue ist bisher nicht gut verstanden, möglicherweise auch nicht einheitlich. Verschiedene Schädigungsmechanismen sind vorstellbar:

1. Denkbar ist, dass die diffuse Beeinträchtigung der Leitfähigkeit ein Grund für die schnelle Erschöpfbarkeit ist, d.h. die diffuse Demyelinisierung, die sekundär auch axonale Schädigungen sowie eine neuronale Diskonnektion verursacht [32].
2. Weiterer Grund für die rasche Erschöpfbarkeit könnte auch sein, dass bei den Patienten aufgrund der diffusen Schädigung eine umfangreiche Reorganisation stattgefunden hat. Verloren gegangene Funktion muss kompensiert werden, was möglicherweise mit einem erhöhten Anstrengungsgrad oder einer ineffektiveren Verschaltung zusammenhängt [9][10].
3. Denkbar sind auch immunologische Faktoren und Zytokine im Rahmen der Entzündung. Dies mag verdeutlichen, dass die Fatigue sich besonders auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie der Sarkoidose oder Vaskulitiden finden [15][16].
4. Beteiligt kann auch eine Dysregulation auf hormonaler Ebene sein. Es kommt zu Aktivitätsverschiebungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [14][17].

Insgesamt gibt es derzeit kein einheitliches, von allen Experten anerkanntes Konzept hinsichtlich der Pathophysiologie der Fatigue. Für die Patienten verständlich ist das Bild, dass die Leitung „heiß läuft“.

### Prävalenz der Fatigue

Im fortgeschrittenen Stadium geht man davon aus, dass 80–90% der MS-Betroffenen mit Fatigue zu tun haben [11]. Die Fatigue kann außerordentlich beeinträchtigend sein und ist häufig der Grund für die Frühberentung [42]. Bemerkenswert ist, dass man immer wieder Patienten trifft, die auf den ersten Blick zunächst wenig betroffen erscheinen, jedoch aufgrund der Fatigue berentet sind. Hier ist man tatsächlich angehalten, sehr genau nachzufragen und sich die Erschöpfbarkeit schildern zu lassen.

### Sekundäre Fatigue

In dem hier vorliegenden Kapitel wird die primäre Fatigue beschrieben, wie sie unmittelbar durch die Hirnläsionen, die Reorgani-

#### Gründe für eine sekundäre – häufig behandelbare oder veränderbare – Fatigue bei MS

- Depression
- Schlafstörung
- Gehäuftes nächtliches Wasserlassen (Nykturie)
- Schlechte Kondition aufgrund mangelnden Trainings/Schonung
- Unökonomischer Bewegungsablauf beim Gehen/Spastik
- Medikamentöse Nebenwirkungen (Antispastika und anderes)
- Internistische Ursachen (Anämie, Schilddrüsenunterfunktion u.v.a.)
- Infektion

sation und durch entzündliche oder hormonale Prozesse entsteht. Auch der Abschnitt zur Pathophysiologie beschreibt Konzepte, wie man sich die Entstehung der primären Fatigue bei MS vorstellt.

Beachtenswert bleibt jedoch, dass es gerade bei MS-Patienten viele andere Gründe gibt, warum es zur Fatigue kommen kann. Vorrangig sind hier zu nennen: Depressionen, Schlafstörungen, Nebenwirkungen von Medikamenten wie Antispastika und vieles andere mehr (Vergleiche Kasten Gründe für eine sekundäre Fatigue).

#### — Diagnostik der Fatigue

Bisher war es üblich, die Fatigue mittels Fragebogen und Selbstbewertung durch die Patienten zu erfassen. Am gebräuchlichsten in Deutschland sind das Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMuS [12]) und die Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC [37]). Im englischsprachigen Raum gibt es noch eine Vielzahl anderer Skalen, die sich seit den 90er Jahren entwickelt haben. Wichtig ist, dass die beiden oben genannten deutschsprachigen motorische und kognitive Fatigue getrennt erfassen und bewerten.

Beachtenswert ist jedoch, dass diese Fragebögen die subjektive Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich der Fatigue darstellen und sich dies unterscheidet von der Veränderung der Performance. Kluger hat in einer lesenswerten Übersichtsarbeit darauf hingewiesen, dass die subjektive Wahrnehmung im Sinne des Gefühls einer vorzeitigen Ermüdbarkeit und der objektiven Veränderung der Performance im Sinne einer vorzeitigen Erschöpfbarkeit zwei unterschiedliche Sei-

ten dieses Phänomens darstellt [21]. Wir haben uns in Konstanz sehr darum bemüht, für die objektive Erfassung der Veränderung der kognitiven und motorischen Performance standardisierte Tests zu entwickeln. Diese werden weiter unten geschildert.

I.K. Penner weist zu Recht darauf hin, dass sich kognitive Fatigue, Depression und kognitives Defizit häufig überlappen und nicht einfach auseinanderzuhalten sind [35][36]. Theoretisch sollte jedoch das kognitive Defizit ein fixiertes, permanentes Defizit sein, auch im Ruhezustand, das sich abgrenzen lässt von einer vorzeitigen Erschöpfbarkeit. Dies ist wie bei dem eingangs genannten Beispiel der reduzierten Gehstrecke hinsichtlich der motorischen Fatigue häufig einfacher und eindeutiger zu identifizieren als im Bereich der kognitiven Fatigue.

### Objektive Messung und Dokumentation der motorischen Fatigue

Viele Patienten mit MS schildern, dass ihre Gehstrecke deutlich reduziert ist. Dies mag bei einem Patienten mit deutlicher Spastik, deutlicher Parese oder Ataxie den Defiziten entsprechen. Häufig wird dies jedoch auch von jungen Patienten geschildert, die im Ruhezustand kein permanentes oder nur sehr diskretes Defizit haben und bei denen man argumentieren würde, die Kraft müsste eigentlich gut dazu ausreichen, mehrere Kilometer normal zu gehen. Wenn sich die reduzierte Gehstrecke unserer Einschätzung nach nicht durch das Ausmaß der Spastik, Parese oder Ataxie erklären lässt, dann ist das Vorliegen einer motorischen Fatigue hochwahrscheinlich.

Wir haben versucht, auf dem Laufband motorische Fatigue zu objektivieren. Dabei haben wir MS-Patienten mit motorischer Fatigue gehen lassen und das Gangbild mittels Videokamera aufgezeichnet sowie mit Ultraschallsensoren kinematisch analysiert [40]. Dabei fällt bei beiden Betrachtungsweisen auf, dass es im Laufe der Belastung zu zunehmenden Gangabweichungen kommt wie einer verstärkten Ataxie, einer Fußheberschwäche, einer verminderten Kniekontrolle oder Hüftbeugeschwäche. Die Patienten zeigen gegen Ende ihrer Belastung im Zustand der Erschöpfung Gangbildabweichungen, die man im ausgeruhten Zustand nicht erkennt. Diese bei Belastung auftretende Gangbildveränderung haben wir kinematisch analysiert und beschreiben sie mittels eines Attraktors. Der Attraktor stellt nicht-

lineare Bewegungen bzw. die Variabilität in jedem Bewegungspunkt dar [46]. In unserer Bewegungsanalyse benutzten wir eine nichtlineare Methode. Mithilfe des Attraktors und seiner Variabilität (Standardabweichung) können wir die Veränderungen im Gangbild bei MS-Patienten objektiv erfassen und bewerten. Hierfür entwickelten wir den Fatigue Index Kliniken Schmieder (FKS). [40] [46]. An dieser Stelle mag es genügen, nicht auf die physikalischen Eigenschaften des Attraktors einzugehen. Vergleicht man den Attraktor mit den Videoaufzeichnungen, so lässt sich feststellen, dass in den allermeisten Fällen Gangbildveränderungen von einem erfahrenen Physiotherapeuten auch optisch deutlich zu sehen sind, wenn man die Patienten tatsächlich bis in die Erschöpfung treibt. Dies kann man z. B. erreichen, indem man sie auf dem Laufband durch einen Fallschirmgurt sichert, sodass sie nicht verletzungsgefährdet sind und dadurch auch motiviert, sich zu verausgaben. Üblicherweise haben wir im Rahmen der Studie die Patienten gehen lassen, bis sie den Erschöpfungsgrad 17 auf der Borg-Skala erreichten (sehr erschöpft) [40].

Gleichzeitig lernten wir im Laufe der letzten Jahre, dass man Fatigue gut erfragen und anamnestisch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit sichern kann. Wenn ein MS-Patient angibt, dass seine Gehstrecke reduziert ist, dann muss man weiter nachfragen: Warum ist sie reduziert, was passiert dann? Viele Patienten können dann angeben, dass sie anfangen, ein Bein nachzuziehen, mit der Fußspitze hängen zu bleiben oder schwankender zu gehen. Dann muss man weiterfragen, ob dies ein konstantes Phänomen ist, das immer an derselben Körperstelle auftritt, möglicherweise auch nach ähnlicher Anstrengung und Zeit. Wenn die Patienten auch dies bejahen, muss man schon mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von einer motorischen Fatigue ausgehen.

**Motorische Fatigue kann man erfragen:**  
**Zum Beispiel: Warum ist eine Gehstrecke reduziert? Ist das Hängenbleiben der Fußspitze ein konstantes Phänomen? An immer derselben Körperstelle? Nach ähnlicher Anstrengung und Zeit?**  
**Lautet die Antwort auf alle Fragen ja, kann man von einer motorischen Fatigue ausgehen.**

Bei einzelnen Patienten ist man jedoch klinisch-anamnestisch unsicher, ob eine motorische Fatigue vorliegt– z.B. bei Patienten, die eine ausgeprägte Schlafstörung und Depression haben und eine deutlich reduzierte Gehstrecke. Da mag man unsicher sein, ob allein die Schlafstörung und Depression schon die reduzierte Gehstrecke erklären. Hier ist eine kinematische Analyse außerordentlich hilfreich und kann einem objektiv zeigen, ob es im Laufe der Belastung zu einer Erhöhung der Variabilität des Gangbildes kommt und zusätzlich zur Schlafstörung und Depression tatsächlich noch eine motorische Fatigue besteht. Dies ist wichtig, um erst einmal eine gemeinsame Ebene mit dem Patienten zu finden und sein Störungsbild zu akzeptieren. Sonst sind beide Seiten unsicher bis argwöhnisch, ob neben der Schlafstörung und Depression tatsächlich eine Fatigue besteht. Hier ist es hilfreich, wenn erst einmal Klarheit geschaffen wird, was vorliegt, und beide Seiten dies akzeptieren.

Wir haben mittlerweile 30 Patienten mit MS und Fatigue hinsichtlich ihrer Gangbildveränderung mit MS-Patienten ohne Fatigue, mit Gesunden und mit Patienten mit Schlaganfall verglichen und sind sehr zuversichtlich, dass wir bei Patienten mit MS in jedem Einzelfall motorische Fatigue durch den FKS sicher nachweisen und diagnostizieren können (Sehle A, Promotionsarbeit, Sportwissenschaftliche Fakultät, Universität Konstanz, in Vorbereitung).

### Objektivierung kognitiver Fatigue

Hier hat sich gezeigt, dass die Reaktionszeiten, wie sie im Rahmen einer Alertness-Messung vorgenommen werden, ein gutes Maß für die Fatigue sind bzw. mit der Fatigue korrelieren [3]. Genauer ist es, diese Reaktionszeiten vor und nach einem standardisierten kognitiven Belastungstest durchzuführen. In Konstanz haben wir dies vor und nach unserem standardisierten, zweieinhalbstündigen Hirnleistungstest gemacht. Nach dem Test kommt es häufig zu deutlichen bis drastischen Verlängerungen der Reaktionszeiten. Innerhalb von einer Stunde bildet sich Reaktionszeit zum Ausgangswert in unterschiedlichem Ausmaß zurück (Neumann M, Promotionsarbeit, Medizinische Fakultät, Universität Magdeburg, in Vorbereitung). Auch die unterschiedliche Rückbildungszeit lässt sich dann therapeutisch noch einmal bewerten, z.B. bei der Berufsberatung und Planung der Arbeitsplatzgestaltung.

Wenn man einen solchen Belastungstest in der Praxis nicht durchführen kann, ist es auch hier hilfreich, wenn man aus der Krankengeschichte entnehmen kann, dass die Erschöpfung regelhaft nach geistiger Anstrengung, Lesen, Büroarbeit oder Ähnlichem auftritt.

Anzumerken ist, dass die subjektive Bewertung in Form von Fragebögen z.B. im Rahmen des FSMC erheblich abweichen kann von der objektiven Aufmerksamkeitsmessung. Ein Teil der Patienten überschätzt ihre Fatigue erheblich. Hier ist es sinnvoll, die Patienten darauf hinzuweisen, dass die Reaktionszeiten gar nicht so schlecht sind, wie sie selber annehmen. Umgekehrt gibt es einige Patienten, die ihre Defizite nicht wahrnehmen und sich erheblich überschätzen. Hier ist eine Konfrontation mit den verminderten Aufmerksamkeitsleistungen sinnvoll [31]. Weiterhin wird vermutet, dass Patienten, die an Fatigue leiden, eine zunehmende Hirnaktivierung bei anhaltender mentaler oder kognitiver Belastung zeigen [36]. Es kommt zu einer Hyperaktivierung der genutzten Gehirnareale und zur zusätzlichen Rekrutierung angrenzender Gehirnareale. Jedoch ist dieser Mechanismus nicht für längere Zeit aufrechtzuerhalten, sodass der Patient die Symptome der Fatigue aufweist. In welcher kausalen Relation diese Phänomene zueinander stehen, bleibt jedoch offen und ist der Fokus vieler Studien zur kognitiven Fatigue.

### Medikamentöse

#### Behandlungsversuche der Fatigue

Häufigstes Medikament zur Behandlung der Fatigue stellt Amantadin dar [20][39]. Unserer Erfahrung nach hat es bei einem Drittel der Patienten einen leichten positiven Effekt. Dies ist für einen kleineren Teil der Patienten der Grund, es längerfristig einzunehmen. Ein probatorischer Behandlungsversuch ist häufig sinnvoll. Nach 14 Tagen kann der Patient relativ klar entscheiden, ob es ihm etwas bringt oder nicht oder ob die Nebenwirkungen stärker sind als die positiven Wirkungen. Leider übernehmen die Krankenkassen seit kurzem nicht mehr die Kosten für das Amantadin, da die Studienlage unzureichend sei. Alternative Behandlungsversuche können mit Antidepressiva durchgeführt werden. Diese Behandlungsversuche haben tatsächlich häufig zwei Ansatzpunkte und können neben der Fatigue gleichzeitig auch noch einen antriebsför-

dernden Effekt auf eine möglicherweise zusätzlich vorhandene Depression haben. Ein solcher Behandlungsversuch ist gerechtfertigt, wenn sich Fatigue und Depression überlagern oder nicht trennen lassen. Ein weiteres Präparat ist das Modafinil. Früher wurde in Ausnahmefällen auch die Substanz 3,4-Aminopyridin benutzt. Dies konnte in sehr seltenen Fällen die Reizschwelle für epileptische Anfälle senken. Da es hohe Plasmaspiegel bei einer kurzen Halbwertszeit erzeugte, wurde es in letzter Zeit als Retard-Präparat entwickelt und hat als Fampyra die Zulassung erhalten. Leider ist es nur bei Gehstreckenreduktion zur Erweiterung der Gehstrecke zugelassen. Wünschenswert wäre, dass es möglicherweise auch irgendwann die Zulassung bei Fatigue erhält. Im Bereich der Geh- bzw. Kraftverbesserung hat es bei manchen Patienten einen deutlichen Effekt. Aus diesem Grunde empfehlen wir einen Behandlungsversuch über 14 Tage gerne mit dem Fampyra. Es hat kaum Nebenwirkungen bzw. das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist sehr günstig.

#### Nichtmedikamentöses Management der Fatigue

Aufgrund der begrenzten pharmakologischen Möglichkeiten, die Fatigue zu lindern, bleibt häufig nur übrig, die Patienten aufzuklären und ihnen zu helfen, den Tagesverlauf so zu strukturieren, dass sie mit der reduzierten Leistungsfähigkeit im Alltag zurechtkommen. Hierzu gehört, dass sie Angehörige über Fatigue aufklären. Für Angehörige ist es häufig nicht nachvollziehbar, wie schnell ein MS-Patient erschöpfbar ist. Häufig kommt der Vorwurf: „Ich kann mich ja auch nicht dauernd aufs Sofa legen.“ Dann könnte der Vergleich mit dem Bild von Nutzen sein, dass die Leitung heiß läuft. Hilfreich ist für einen Angehörigen, der nicht an MS leidet, auch die Erklärung, dass Fatigue sich möglicherweise so anfühlt wie für einen Patienten, der Fieber hat und der dann ebenfalls nicht leistungsfähig bzw. in seiner Leistungsfähigkeit deutlich reduziert ist.

#### Tipps zur Alltagsgestaltung bei motorischer Fatigue

Hilfreich ist, wichtige von unwichtigen Aufgaben zu unterscheiden und unwichtige oder besonders anstrengende Aufgaben zu delegieren. Als hilfreich erweist sich auch, wenn die Patienten schwierige Aufgaben bei der beruflichen Tätigkeit am Vormittag

erledigen und leichtere bzw. Routinearbeiten eher am Nachmittag. Multitasking ist sicherlich sehr schwierig. Ein Arbeitsplatz mit Routinetätigkeiten ohne Zeitdruck ist zu bevorzugen. Sinnvoll sind häufige Pausen. Als hilfreich erweist sich eine berufstherapeutische/neuropsychologische Beratung und Begleitung.

Wenn trainiert wird, sollte der Patient mit Pausen entsprechend dem Intervalltraining üben. Es sollte nicht bis zur völligen Erschöpfung belastet werden, sondern möglicherweise bis 60 oder 70% und dann folgt eine deutliche Pause. Anschließend kann man die Übung wiederholen [4][28].

Für die Patienten ist es oft schwierig, diesen Ratschlag umzusetzen und bereits vor dem Erreichen ihrer Belastungsgrenze aufzuhören. Viele wollen gerade, wenn sie sich mal gut fühlen, bis zum Ende weitertrainieren. Umgekehrt wissen viele Patienten, dass sie anschließend für ein bis zwei Tage erschöpft sind, wenn sie sich total verausgabt haben.

*Ein adäquates Ausdauer-, Gleichgewichts- und Krafttraining wirkt vermutlich der Fatigue entgegen.*

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den Tag energiesparender zu verbringen [18][25]. Andererseits gibt es auch die eher gegenteilige Empfehlung, durch körperliches Training zu versuchen, die Belastbarkeit zu erhöhen. So konnten wir durch ein spielerisches Intervalltraining die Gehstrecke bei Patienten mit motorischer Fatigue um etwa 60% erhöhen [6]. Das wurde von den beteiligten Sportwissenschaftlern so gedeutet, dass dies nur möglich war, weil die Patienten vermutlich erheblich untertrainiert waren. Dies hängt damit zusammen, dass den MS-Patienten früher angesichts einer systemischen Entzündung von Belastung abgeraten und ihnen die allgemeine Schonung empfohlen wurde. Hier hat jedoch ein absolutes Umdenken stattgefunden [44]. Den MS-Patienten empfehlen wir aus vielerlei Gründen regelmäßiges Training [8]. Dies ist sicherlich für alle wichtig, um Gleichgewichtsstörungen sowie dem Kraftverfall und der abnehmenden Ausdauer entgegenzuwirken. MS-Patienten, die wenig betroffen sind, haben sicherlich mehr Reserven, wenn sie auf einem hohen Niveau starten, d.h. auftrainiert sind, als wenn sie nie regelmäßig Sport gemacht haben. Sport ist aus unserer

Sicht in jeder Hinsicht sinnvoll, um dem körperlichen Verfall entgegenzuwirken. Gleichzeitig ist maßvolles Training möglicherweise hilfreich, um die Fatigue zu bekämpfen. Ob sich hierbei nur die Performance etwas verbessern lässt – bis zur Ausweitung der Gehstrecke – oder ob tatsächlich die Wahrnehmung der Fatigue – entsprechend der Selbstbewertung wie im WEIMuS oder FSMC – sich verändert, ist nicht abschließend geklärt.

#### Zusammenhang zwischen Fatigue und MRT und zwischen Fatigue und EDSS

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die geprüft haben, ob die Läsionslast, d.h. das geschädigte Hirnvolumen oder die Summe der pathologischen Signalintensitäten mit dem Ausmaß der Fatigue korreliert [9][10]. Eine sehr grobe Korrelation mag sich dort auch finden lassen in dem Sinne, dass Patienten, die massive Demyelinisierungen [41] und axonale Läsionen [45] haben, möglicherweise stärker unter Fatigue leiden. Eine enge Korrelation ließ sich jedoch nicht finden. Auch ist unseres Erachtens nicht klar, ob zur Fatigue zerebrale Läsionen notwendig sind oder ob auch spinale Läsionen ausreichen.

Auch besteht keine strenge Korrelation zu dem Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung bzw. der Extended Disability Status Scale (EDSS) [12][22]. Es gibt einzelne Patienten, die deutlich beeinträchtigt sind und seit langer Zeit MS haben, aber überhaupt nicht über Fatigue klagen. Andere Patienten sind im Ruhezustand nicht sichtbar beeinträchtigt, sind jedoch sehr schnell erschöpfbar bzw. haben eine ausgeprägte Fatigue. Insofern besteht keine strenge Korrelation zwischen dem Ausmaß des neurologischen Defizits, wie es sich im EDSS darstellt, und dem Ausmaß der Fatigue.

#### Kognitive Beeinträchtigungen bei Multipler Sklerose

##### Was ist betroffen?

Auf die kognitiven Beeinträchtigungen wird hier etwas weniger ausführlich eingegangen als auf die Fatigue, weil sie für den motorischen Therapeuten weniger das Rehabilitationsziel beeinflussen. Als Übersichtsarbeit ist vor allem das Buch von Calabrese zu empfehlen. Man rechnet damit, dass langfristig etwa 40–65% der Patienten betroffen sind [2]. Im Vordergrund stehen eine Verminderung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeits-

schwierigkeiten, Konzentrationsstörungen, Abnahme der Gedächtnisleistungen und exekutive Störungen (Problemlösestrategien, Verhaltensauffälligkeiten). Mit Aufmerksamkeitsstörungen und leichteren Gedächtnisstörungen muss man häufig rechnen [23]. Inwiefern Persönlichkeitsveränderungen gehäuft auftreten, ist umstritten. Als Kliniker hat man manchmal den Eindruck, dass es Patienten gibt, die in ihrer Persönlichkeit verändert sind, einen Hang zum Läppischen haben oder relativ unbeschwert mit ihren zum Teil ernstesten Defiziten umgehen. Bereits Charcot hatte in seiner Trias darauf hingewiesen, dass einzelne Patienten mit MS zum Läppischen neigen. Es gibt in der Tat Patienten, die das Ausmaß ihrer Beeinträchtigung nicht realistisch wahrnehmen und einschätzen können. Dies würden wir heutzutage als exekutive Störung bezeichnen. Statistisch lässt sich ein gehäuftes Auftreten von exekutiven Störungen gegenüber anderen Hirnaffektionen nicht nachweisen.

Exekutive Störungen können eine besondere Relevanz bei der Beurteilung der Fahrtauglichkeit haben [43]. Sollte hier neben den Aufmerksamkeitsdefiziten und der Verlangsamung auch eine verminderte Störungswahrnehmung hinzukommen, ist dies besonders ungünstig und kann die Fahrtauglichkeit beeinträchtigen. Andererseits ist die Fahrtauglichkeit für viele MS-Patienten besonders wichtig, wenn ihre Mobilität durch ihre Gangbeeinträchtigung hochgradig gefährdet ist. Hier muss ein sorgfältiges Abwägen, vielleicht auch mit Angehörigen, im Interesse des Patienten stattfinden.

Zum Vollbild einer Demenz kommt es nur sehr selten. Wichtig ist, den Patienten mitzuteilen, dass es im Allgemeinen nicht zu Veränderungen der Persönlichkeit, nicht zu Sprachstörungen wie beim Schlaganfall und eben nicht zu einer Demenz kommt, man umgekehrt jedoch mit Aufmerksamkeitsstörungen und leichteren Gedächtnisstörungen durchaus zurechtkommen kann. Während kognitive Störungen früher kaum Beachtung fanden, rücken sie in den letzten Jahren zu-

nehmend in den Fokus der Wissenschaftler und Kliniker, weil sie einerseits die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, andererseits auch zunehmend als Outcome-Parameter bei pharmakologischen Studien wichtig werden [34].

### Tests zur Diagnostik der kognitiven Funktionsstörungen

Eine gründliche, umfangreiche Befunderhebung hinsichtlich kognitiver Störungen sollte durch einen Neuropsychologen erhoben werden [1]. Aufgrund des hohen Bedarfs gibt es jedoch eine Reihe von Kurztests, die sich möglicherweise auch in Schwerpunktpraxen zur Erfassung oder Verlaufsbeschreibung eignen [24]. Hierzu hat sich in der letzten Zeit der PASAT/PVSAT-Test (Paced Auditory/Visual Serial Addition Task) empfohlen. Er erfasst die Aufmerksamkeit und das Kurzzeitgedächtnis. In diesem Test präsentiert man dem Patienten Zahlen entweder auditiv oder visuell, welche dann im Kopf addiert werden müssen. Die Patienten sollen ein Ergebnis nennen bzw. eine Summe bestätigen oder verwerfen. Ein weiterer Test, der genutzt werden kann, ist der N-back-Test. Hierbei muss der Patient immer wieder Buchstaben, die präsentiert werden, neu einspeichern und die vorhergehenden aus dem Gedächtnis streichen. Beide Tests können in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden durchgeführt werden. In einem anderen Test muss der Proband entweder Zahlen einem Symbol zuordnen (SDMT, Symbol Digit Modalities Test) oder Gesichter einem Symbol zuordnen (FST, Faces Symbol Test). Vorrangig werden bei diesen Tests Aufmerksamkeitsleistungen und die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit getestet. Kompliziertere Tests können auch das Planungsvermögen testen. Schwieriger ist es, standardisiert zu erfassen, wenn der Verdacht besteht, dass es zu Verhaltensauffälligkeiten kommt oder der Patient kindisch wirkt. Hier ist die Verhaltensbeobachtung oder die Angabe von Angehörigen häufig hilfreicher als ein standardisierter Test zum Nachweis einer Exekutivfunktionsstörung.

### Pathophysiologie der kognitiven Störungen

Es liegt nahe, zu vermuten, dass es sich bei den kognitiven Defiziten aufgrund der Marklagerläsionen um Diskonnektionssyndrome handelt, d.h. um Störungen, die dadurch zustande kommen, dass Faserverbindungen beeinträchtigt sind [7]. Es fin-

den sich Hinweise, dass hierfür besonders die Läsionen relevant sind, die die Kommissurenbahnen (den Balken) beeinträchtigen [47]. Eine strenge Korrelation zwischen dem Ausmaß der Marklagerläsionen im MRT und in kognitiven Defiziten zeigt sich jedoch nicht. Eine engere Korrelation findet man möglicherweise zum Ausmaß der kortikalen Atrophie und kortikalen Läsionen [33][38].

### Behandlungsmöglichkeiten der kognitiven Defizite

Bei kognitiven Defiziten ist eine symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern zu erwägen, ähnlich wie bei der Demenz. Aufgrund der limitierten Wirkung und der möglichen Nebenwirkungen setzen sie sich im Alltag jedoch nicht durch bzw. werden auch nicht empfohlen (Leitlinie der DGN).

In den letzten Jahren hat man die klinische Relevanz der kognitiven Defizite zunehmend erkannt. Es finden sich Hinweise, dass die immunmodulierenden oder krankheitsverlaufverändernden Medikamente möglicherweise auch einen stabilisierenden Einfluss auf die Kognition haben. Umgekehrt bedeutet dies, dass Medikamente eventuell dazu führen könnten, dass mittel- und langfristig kognitive Defizite weniger stark voranschreiten. Hierfür finden sich z.B. Hinweise bei den Beta-Interferonen [34]). Klinisch am deutlichsten – auch von den Patienten so wahrgenommen – ist der Effekt von Natalizumab auf die Kognition [19]. Hier geben die allermeisten behandelnden Patienten einerseits an, dass es kaum noch zu Schüben kommt. Andererseits gibt es immer wieder Patienten, die angeben, dass sie sich unter Natalizumab klinisch verbessern und auch die Kognition besser wird. Ob das Natalizumab tatsächlich einen unterstützenden Effekt auf das Hirngewebe hat oder ob sich in der Verbesserung der Kognition das Ausbleiben von Schüben mit entsprechender Reorganisation bemerkbar macht, bleibt offen.

Patienten fragen oft nach kognitiven Trainingsprogrammen, die sie erwerben und mit denen sie am PC zu Hause üben können. Wir tendieren eher dazu, die Patienten dahingehend aufzuklären, dass das Leben mit den täglichen Anforderungen die Kognition ausreichend stimuliert. Der Effekt des kognitiven Trainings ist begrenzt, da nicht immer sicher ist, dass sich die Leistung außerhalb der Testsituation verbessert, das heißt, häu-

#### Literaturtip

Eine Broschüre zum Thema Kognitive Beeinträchtigungen bei Multipler Sklerose kann man bei der Deutschen Multiplen Sklerose-Gesellschaft anfordern, unter dem Titel: „Konzentriert denken, planen, handeln“.

### Core-Aussagen zu Fatigue

- Motorische Fatigue bei MS führt zu sichtbaren Gangbildveränderungen.
- Wenn ein Patient eine reduzierte Gehstrecke angibt, muss weiter gefragt werden, warum diese Gehstrecke vermindert ist. Häufig kann der Patient einen konstanter Grund angeben, z.B. dass er auf der rechten Seite einen Schlappfuß entwickle oder eins seiner Beine lahme, er anfangs zu stolpern oder sein Gang schwanke. Meist ist das hinsichtlich des betroffenen Körperteils ein konstantes Phänomen und ist dann typisch für motorische Fatigue. Der Verdacht auf Fatigue kann also bereits anamnestisch gestellt werden.
- Fatigue kann vermutet werden, wenn die reduzierte Gehstrecke nicht durch das Ausmaß an Spastik, Parese oder Ataxie erklärt werden kann.
- Gehstrecke, die durch Fatigue reduziert ist, kann durch Training in Maßen auftrainiert und verlängert werden (Verbesserung der objektiven Performance). Ob sich hierbei auch das subjektive Gefühl der vorzeitigen Erschöpfbarkeit (subjektive Empfindung) reduziert, ist umstritten.
- Intervalltraining ist die Methode der Wahl (Pausen rechtzeitig und ausreichend, das heißt, nicht bei jedem Übungsset bis an die Grenze der Erschöpfbarkeit gehen).
- Die Pausen, die zur Erholung notwendig sind, sind vermutlich länger als bei Gesunden.
- Sport ist bei MS-Patienten noch sinnvoller als bei Gesunden zur Verbesserung des Herz-Kreislauf-System, von zerebrovaskulären Risikofaktoren, Gangunsicherheit, Gleichgewicht, Koordination, Kraft und Schnelligkeit.
- Überanstrengungen können dazu führen, dass auch am nächsten oder sogar noch übernächsten Tag das Leistungsvermögen reduziert ist. Überanstrengung kann aber keinen Schaden am Nervensystem anrichten! Diese Aufklärung ist extrem wichtig gegenüber den Patienten. Es gilt wie bei allen Trainingsformen: langsam anfangen, langsam steigern, regelmäßig trainieren, d.h. drei- bis viermal pro Woche.
- Medikamentöse Behandlungsversuche (Amantadin wird am häufigsten benutzt, aber nicht mehr von Krankenkassen finanziert; Antidepressiva wie Sertralin; Modafinil) lohnen sich häufig und sind meist nach 14 Tagen in ihrer Wirksamkeit und den Nebenwirkungen zu beurteilen.
- Vielversprechend erscheint Frampridin, das aber bisher nur die Zulassung hat zur Verbesserung der Gehstrecke bei EDSS 4,0 bis 7,0 bzw. nicht primär bei der Fatigue zugelassen ist. Hier ist ein Behandlungsversuch über 14 Tage besonders lohnenswert.

### Autoren



Christian Dettmers ist Leiter der Neurologischen Rehabilitationsabteilung der Kliniken Schmieder Konstanz. Patienten mit Multipler Sklerose stellen einen Schwerpunkt der Behandlung dar. Ab Herbst 2014 bieten wir in Zusammenarbeit mit der Universität Konstanz

ein berufsbegleitendes Bachelorstudium für Physio- und Ergotherapeuten an ([www.neuroreha-studieren.de](http://www.neuroreha-studieren.de)). Gemeinsam mit Frau Dr. Claros-Salinas untersuchen wir kognitive und motorische Fatigue u.a. in den nachfolgend genannten Promotionsprojekten.



Aida Sehle ist als Sporttherapeutin in den Kliniken Schmieder Allensbach und als Sportwissenschaftlerin im Lurija Institut tätig. Im Rahmen ihrer Promotionsarbeit (in Vorbereitung, Fachbereich Sportwissenschaft, Universität Konstanz) hat sie die Ganganalyse zur Objektivierung der Fatigue entwickelt.



Micha Neumann hat während seiner neurologischen Tätigkeit in den Kliniken Schmieder Konstanz die Daten für seine Promotionsarbeit „Bestimmung kognitiver Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose mit einem kognitiven Belastungstest“ gesammelt (Neurologie, Universität Magdeburg, eingereicht).



Stefan Spiteri ist als Psychologe Vollzeit im Lurija Institut angestellt und führt zahlreiche Studien mittels funktioneller und struktureller Bildgebung durch. Sein Promotionsprojekt beschäftigt sich mit strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen, die bei Patienten mit MS und Fatigue auftreten.

#### Prof. Dr. Christian Dettmers

Kliniken Schmieder Konstanz  
Eichhornstr. 68  
78464 Konstanz  
E-Mail: [c.dettmers@kliniken-schmieder.de](mailto:c.dettmers@kliniken-schmieder.de)

fig ist nicht belegt, ob sich die kognitive Leistungsfähigkeit auf andere Aufgaben übertragen lässt (Transfer) und die Patienten im Alltag tatsächlich davon profitieren. Daher tendieren wir dazu, dass solche Trainingsprogramme zumindest auch neuropsychologisch und psychologisch begleitet werden sollten. Auch hier ist es ganz wichtig, den Patienten zuzureden, ihre bestehenden Defizite zu akzeptieren und zu lernen, damit zu rechtzukommen. Insofern sollten nicht kognitive Trainingsprogramme im Vordergrund stehen, sondern psychotherapeutische Bemühungen und Krankheitsverarbeitung zumindest mit beteiligt sein.

### Literatur

- Benedict RH et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002; 16: 381–397
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151
- Claros-Salinas D et al. Fatigue-related diurnal variations of cognitive performance in multiple sclerosis and stroke patients. *J Neurol Sci* 2010; 295: 75–81
- Dalgas U et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler* 2010; 16: 480–490
- DeLuca J. Fatigue, cognition, and mental effort. DeLuca, J. Fatigue as a window to the brain. Cambridge, MIT Press 2005; 37–57
- Dettmers C et al. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 251–257
- Dineen RA et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 239–249
- Felbecker A et al. Einfluß körperlicher Aktivität auf kognitive Fähigkeiten bei der Multiplen Sklerose. *Neurol Rehabil* 2013; 19: 227–235
- Filippi M, Rocca MA. Toward a definition of structural and functional MRI substrates of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 263: 1–2
- Filippi M et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559–567
- Fisk JD et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9–14
- Flachenecker P et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8: 523–526
- Genova HM et al. Examination of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis using Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging. *PLOS ONE* 2013; 8: e78811
- Gottschalk M et al. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 277–280

Die komplette Literaturliste finden Sie unter [www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals)

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0034-1372453  
*neuroreha* 2014; 1: 22–28  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York · ISSN 1611-6496