

Aus dem Institut für  
Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wirksamkeit von Akupunktur  
bei Multiple Sklerose-Patienten mit chronischem  
Erschöpfungssyndrom (Fatigue)

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ronny Loerch

aus Röbel / Müritz

Datum der Promotion: 04.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>VORWORT</b>                                      | <b>6</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>                                     | <b>7</b>  |
| <b>1 HINTERGRUND</b>                                | <b>10</b> |
| 1.1 ÄTIOLOGIE UND KLINIK DER MULTIPLER SKLEROSE     | 10        |
| 1.2 VERLAUFSFORMEN                                  | 10        |
| 1.3 FATIGUE BEI MULTIPLER SKLEROSE                  | 10        |
| 1.4 THERAPIEOPTIONEN                                | 11        |
| 1.4.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN                       | 11        |
| 1.4.2 NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN                 | 12        |
| 1.4.3 MINDFULNESS-BASED STRESS REDUCTION            | 12        |
| 1.4.4 AKUPUNKTUR                                    | 13        |
| <b>2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG</b>              | <b>14</b> |
| <b>3 METHODIK</b>                                   | <b>15</b> |
| 3.1 STUDIENDESIGN                                   | 15        |
| 3.2 STUDIENTEILNEHMER                               | 16        |
| 3.2.1 AUSWAHL DER PATIENTEN                         | 16        |
| 3.2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN                  | 16        |
| 3.3 ETHISCHE ASPEKTE                                | 18        |
| 3.4 RANDOMISIERUNG UND VERBLINDUNG                  | 18        |
| 3.5 INTERVENTIONEN                                  | 19        |
| 3.5.1 KONTROLL-GRUPPE                               | 19        |
| 3.5.2 AKUPUNKTUR-GRUPPE                             | 19        |
| 3.5.3 MBSR-GRUPPE                                   | 21        |
| 3.5.4 BEGLEITENDE BEHANDLUNGEN                      | 21        |
| 3.6 ZIELPARAMETER                                   | 21        |
| 3.6.1 PRIMÄRER ZIELPARAMETER FSS NACH 12 WOCHEN     | 21        |
| 3.6.2 SEKUNDÄRE ZIELPARAMETER NACH 12 UND 26 WOCHEN | 22        |
| 3.7 STATISTIK                                       | 26        |
| 3.7.1 FALLZAHLBERECHNUNG                            | 26        |
| 3.7.2 HYPOTHESEN                                    | 26        |
| 3.7.3 DATENANALYSE                                  | 27        |
| 3.7.4 ANALYSE DER ÖKONOMISCHEN DATEN                | 28        |
| <b>4 ERGEBNISSE</b>                                 | <b>29</b> |
| 4.1 STUDIENVERLAUF                                  | 29        |
| 4.2 SOZIODEMOGRAPHIE UND BASELINEDATEN              | 31        |
| 4.3 PRIMÄRER ZIELPARAMETER                          | 38        |
| 4.4 SEKUNDÄRE ZIELPARAMETER                         | 38        |
| 4.4.1 MFIS  | 38        |
| 4.4.2 FSS NACH 26 WOCHEN                            | 39        |
| 4.4.3 SCHLAFQUALITÄT (PSQI) UND DEPRESSION (BDI-II) | 39        |
| 4.4.4 EDSS UND MSFC                                 | 39        |
| 4.4.5 LEBENSQUALITÄT                                | 40        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 4.4.6     | GESAMTERFOLGE                              | 43        |
| 4.4.7     | PATIENTENZUFRIEDENHEIT                     | 44        |
| 4.4.8     | RESPONDER                                  | 44        |
| 4.4.9     | KOSTEN                                     | 45        |
| 4.4.10    | VERÄNDERUNG DER FATIGUE                    | 46        |
| 4.4.11    | UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE                    | 47        |
| <b>5</b>  | <b><u>DISKUSSION</u></b>                   | <b>48</b> |
| <b>6</b>  | <b><u>REFERENZEN</u></b>                   | <b>54</b> |
| <b>7</b>  | <b><u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u></b> | <b>63</b> |
| <b>8</b>  | <b><u>CURRICULUM VITAE</u></b>             | <b>65</b> |
| <b>9</b>  | <b><u>PUBLIKATIONSLISTE</u></b>            | <b>66</b> |
| <b>10</b> | <b><u>DANKSAGUNG</u></b>                   | <b>67</b> |

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Studiendesign _____  | 15 |
| <b>Abbildung 2:</b> Akupunktur-Protokoll _____                                       | 20 |
| <b>Abbildung 3:</b> Studienverlauf _____   | 30 |
|  |    |
| <b>Tabelle 1:</b> Einschlusskriterien _____  | 16 |
| <b>Tabelle 2:</b> Ausschlusskriterien _____  | 17 |
| <b>Tabelle 3:</b> Baselinedaten I _____  | 33 |
| <b>Tabelle 4:</b> Baselinedaten II _____   | 34 |
| <b>Tabelle 5:</b> Wirksamkeitseinschätzung und Erwartungshaltung _____               | 37 |
| <b>Tabelle 6:</b> Primärer Zielparameter FSS nach 12 Wochen _____                    | 38 |
| <b>Tabelle 7:</b> Sekundäre Zielparameter _____                                      | 41 |
| <b>Tabelle 8:</b> Patientenzufriedenheit nach 12 Wochen, Gesamterfolg der Behandlung | 43 |
| <b>Tabelle 9:</b> Responder _____  | 44 |
| <b>Tabelle 10:</b> Kosten nach 26 Wochen _____                                       | 45 |
| <b>Tabelle 11:</b> Veränderung der Fatigue nach 12 und 26 Wochen _____               | 46 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |   |
|---------|---|
| 9-HPT   | Nine-Hole-Peg Test  |
| BDI-II  | Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II)                               |
| BMI     | Body-Mass-Index   |
| CI      | Konfidenzintervall  |
| DSM-IV  | Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen, 4. Edition |
| EDSS    | Expanded Disability Status Scale  |
| FAS     | Full Analysis Set   |
| fMRT    | funktionelle Magnetresonanztomographie                                    |
| FSS     | Fatigue Severity Scale  |
| HAQUAMS | Hamburg Quality of Life Assessment in MS                                  |
| ITT     | Intention-to-treat-Prinzip  |
| MBSR    | Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Mindfulness-Based Stress Reduction) |
| MFIS    | Modified Fatigue Impact Scale   |
| MS      | Multiple Sklerose   |
| MSFC    | Multiple Sclerosis Functional Composite                                   |
| MW      | Mittelwert  |
| PASAT-3 | Paced Auditory Serial Addition Test                                       |
| PSQI    | Pittsburgh Schlafqualitätsindex   |
| QALYs   | Qualitätskorrigierte Lebensjahre  |
| SD      | Standardabweichung  |
| SF-12   | Short-Form-12 Gesundheitsfragebogen                                       |
| SSRI    | Serotonin-Wiederaufnahmehemmer  |

## Vorwort

Ein Protokoll zu Hintergrund, Aufbau und Ablauf der der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde bereits veröffentlicht:

Bellmann-Strobl, J., Pach, D., Chang, Y., Pasura, L., Liu, B., Jäger, S. F., Loerch, R., Jin, L., Blödt, S., Brinkhaus, B., Ortiz, M., Reinhold, T., Roll, S., Binting, S., Paul, F., Witt, C. M., Shi, X. The effectiveness of acupuncture and mindfulness-based stress reduction (MBSR) for patients with multiple sclerosis associated fatigue – A study protocol and its rationale for a randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine* 20 (2018) 6–15.

Auf dem World Congress Integrative Medicine & Health 2017 wurden Aufbau der Studie, Hintergrund, Methodik und Ergebnisse dieser präsentiert:

Pach, D., Bellmann-Strobl, J., Chang, Y., Pasura, L., Liu, B., Jäger, S. F., Loerch, R., Jin, L., Brinkhaus, B., Ortiz, M., Reinhold, T., Roll, S., Binting, S., Icke, K., Shi, X., Paul, F., Witt, C. M. Acupuncture for patients with multiple sclerosis associated fatigue – a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(Suppl 1):33.

## Abstract

**Hintergrund:** Weltweit gibt es ca. 2,5 Millionen Menschen mit der Diagnose Multiple Sklerose (MS). Fatigue ist das am häufigsten berichtete Symptom von MS-Patienten und wird von bis zu 97 Prozent der Betroffenen angegeben. Sie wirkt sich stark negativ auf die Lebensqualität aus. Bisher bestehen vor allem medikamentöse Therapieansätze, wie die Gabe von Amantadin oder Modafenil. Für diese kann bisher keine ausreichende und sichere Wirksamkeit nachgewiesen werden. Außerdem sind diese von zahlreichen Nebenwirkungen geprägt. Es existieren nicht-medikamentöse Ansätze, wie Bewegungstherapien, kognitive Verhaltenstherapie oder Akupunktur, die jedoch oft unzureichend untersucht sind.

**Fragestellung:** Ziel unserer Studie war es, die Wirksamkeit einer semi-standardisierten Akupunktur auf Fatigue bei MS-Patienten zuzüglich zur Normalversorgung im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung zu untersuchen.

**Methoden:** In dem hier beschriebenen Teil einer randomisierten, kontrollierten, monozentrischen Studie schlossen wir 83 MS-Patienten im Alter von 18 - 65 Jahren mit der Diagnose Fatigue mit einem Wert  $\geq 4$  auf der Fatigue Severity Scale (FSS) ein. Die Patienten wurden mittels computer-unterstützter Randomisierung auf die zwei hier dargestellten Gruppen, einer Akupunktur-Gruppe oder einer Kontroll-Gruppe mit alleiniger Normalversorgung im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Für eine initial bestehende dritte Gruppe, in welcher eine Behandlung mit Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) zusätzlich zur Normalversorgung erfolgte, wurde die Rekrutierung aufgrund von Rekrutierungsproblemen nicht weitergeführt. Die Patienten der Akupunktur-Gruppe erhielten eine 12-wöchige Behandlung mit insgesamt 24 Sitzungen. Die Patienten der Kontroll-Gruppe führten ihre bisherige Therapie uneingeschränkt fort. Primärer Zielparameter war die Fatigue Severity Scale (FSS) nach 12 Wochen. Die primäre Analyse erfolgte als Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) mit dem Full Analysis Set (FAS). Zusätzlich wurden Schlafqualität, Depressivität, motorische Funktion, Lebensqualität und Kosten untersucht. Alle Parameter wurden zu Baseline, nach 12 und 26 Wochen erhoben.

**Ergebnisse:** Wir verglichen 42 Patienten der Akupunktur-Gruppe mit 41 Patienten der Kontroll-Gruppe. Eingeschlossene Patienten waren im Durchschnitt 45 Jahre alt (43,9 (Mittelwert)  $\pm$  10,7 (SD) Jahre in der Akupunktur- und 45,4  $\pm$  11,0 Jahre in der Kontroll-Gruppe). Der primäre Zielparameter FSS nach 12 Wochen war in der Akupunktur-Gruppe (4,7 [95 % CI 4,4;5,1]) gegenüber der Kontroll-Gruppe (5,3 [5,0;5,7]) statistisch signifikant stärker reduziert (Differenz von -0,6 [-1,1;-0,2],  $p < 0,009$ ). 70 Prozent der Patienten berichteten über deutliche oder mindestens geringfügige Besserung ihrer Fatigue. Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse berichtet.

**Schlussfolgerung:** Die Akupunktur-Gruppe zeigte im Vergleich zur Normalversorgung einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Effekt auf Fatigue bei MS-Patienten. Weitere hochwertige, möglichst multizentrische Studien sind nötig, um den Einsatz von Akupunktur als nebenwirkungsarme Therapieform bei MS-Fatigue besser beurteilen zu können.

### **Abstract (english version)**

**Background:** There are approximately 2.5 million people worldwide diagnosed with multiple sclerosis (MS). Fatigue is the most commonly reported symptom of MS patients and is reported by up to 97 % of those affected. It has a strong negative impact on the quality of life of patients. Up to now, the main therapeutic approaches have been drug-based, such as the administration of amantadine or modafenil. For these, no sufficient and safe efficacy can be proven. In addition, they are characterized by numerous side effects. There are non-drug approaches, such as movement therapy, cognitive-behavioural therapy or acupuncture.

**Objective:** The aim of our study was to investigate the efficacy of semi-standardized acupuncture on fatigue in MS patients in addition to usual care compared to usual care alone.



**Methods:** In a randomized, controlled, monocentric trial we included 104 patients aged 18-65 years with the diagnosis of fatigue with a score of 4 on the Fatigue Severity Scale (FSS). Patients were randomized to 2 groups, an acupuncture group or control group with only usual care in 1:1 ratio. For an initially existing third group with mindfulness-based stress reduction (MBSR) recruitment was discontinued due to recruitment problems. The patients in acupuncture group received a 12-week treatment with a total of 24 sessions. Patients in the control group continued their previous therapy without restrictions. The primary target parameter was the Fatigue Severity Scale (FSS) after 12 weeks. The primary analysis was performed as covariance analysis (ANCOVA) according to the intention-to-treat principle (ITT) with the full analysis set (FAS). In addition, sleep quality, depression, motor function, quality of life and costs were investigated. All parameters were collected at baseline, after 12 and after 26 weeks.

**Results:** We compared 42 patients from acupuncture group with 41 patients from control group. The included patients were 45 years old on average (43.9 (mean)  $\pm$  10.7 (SD) years in the acupuncture group and 45.4  $\pm$  11.0 years in the control group). The primary target parameter FSS after 12 weeks was statistically significantly more reduced in the acupuncture group (4.7 [95 % CI 4.4; 5.1]) than in control the group (5.3 [5.0; 5.7]) (difference of -0.6 [-1.1; -0.2],  $p < 0.009$ ).

**Conclusion:** The acupuncture group showed a statistically significant, clinically relevant effect on fatigue in MS patients compared to usual care. Further high-quality multicenter studies are needed to better evaluate the use of acupuncture as a low side effect therapy for MS fatigue.

# 1 Hintergrund

## 1.1 Ätiologie und Klinik der Multiplen Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, unheilbare, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, deren Verlauf nicht vorhersehbar ist. Weltweit sind schätzungsweise 2,5 Millionen Menschen betroffen (Compston, 2002; Thomas, 2010a). In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf 120.000 geschätzt (Kornek, 2000). Bei MS handelt es sich um eine Autoimmunkrankheit, bei der die Myelinscheiden der Axone durch Entzündungsprozesse zerstört werden. Dabei kommt es zum Verlust motorischer oder sensorischer Funktionen. MS ist eine der häufigsten Ursachen von neurologischen Beeinträchtigungen bei jungen Erwachsenen (Karussis, 2014). Das Prädiktionsalter der MS zeigt sich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig an MS wie Männer (Hoffmann, 2009).

## 1.2 Verlaufsformen

Es werden drei Verlaufsformen der MS unterschieden: eine schubförmig remittierende Form, eine sekundär progrediente Verlaufsform und die primär chronisch progrediente MS (Lublin, 1996). Die schubförmige MS ist bei etwa 80 Prozent der Patienten die initiale Verlaufsform. Symptome bilden sich dabei unbehandelt in sechs bis acht Wochen zurück (Ellison, 1994; Weinshenker, 1998). Bleibt der erste Schub dauerhaft unbehandelt, gehen etwa die Hälfte der Patienten aus einer schubförmigen in eine sekundär chronisch progrediente MS über. 10 bis 15 Prozent aller Patienten werden in die primär chronisch progrediente Verlaufsform der MS kategorisiert, bei der im klinischen Verlauf von Beginn an keine Schübe auftreten (Lublin, 1996; Weinshenker, 1998).

## 1.3 Fatigue bei Multipler Sklerose

Fatigue ist das häufigste Symptom der MS. Nahezu jeder MS-Betroffene berichtet davon (Bakshi, 2003; Lerdal, 2003; Minden, 2006). Die durch MS assoziierte Fatigue kann als ein Mangel an physischer und/oder mentaler Energie beschrieben werden (Thomas, 2010a). Dieser Mangel wird entweder von den Patienten selbst oder von Personen ihrer direkten Umgebung wahrgenommen. Fatigue erschwert es den Betroffenen zum einen,

ihren Alltag wie gewohnt zu bewältigen, zum anderen verhindert die Fatigue auch die Umsetzung besonderer und einmaliger Aktivitäten (Guidelines, 1998; Thomas, 2010b). Oft kann sich die Fatigue als das erste oder einzige Symptom einer MS oder als die einzige Manifestierung eines akuten Schubes darstellen (Tintoré, 2005). Fatigue hat einen wesentlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten und ist ein häufiger Grund für Arbeitslosigkeit unter MS Patienten (Pompeii, 2005; Smith, 2005).

Trotz zahlreicher Untersuchungen ist die Pathophysiologie der Fatigue noch immer nicht ergründet (Tur, 2016). Ursächlich könnte eine Dysfunktion der funktionellen Konnektivität zwischen Basalganglien (insbesondere des Striatum) und dem sensomotorischen sowie dem Aufmerksamkeits- und Belohnungsnetzwerk sein (Jaeger, 2019). Aber auch eine Beteiligung des Thalamus bei dieser funktionalen neuronalen Verschaltung liegt im Fokus von Untersuchungen (Capone, 2020). Auch Zusammenhänge zwischen erhöhten Zytokin-Werten, wie Tumornekrose-Faktor (TNF-alpha), Interleukin 1 (IL-1) oder IL-6 wurden untersucht, ließen aber keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Ätiologie der MS-assoziierten Fatigue zu (Kos, 2008). Die Unklarheit über die Pathophysiologie erschwert bis heute die Behandlung der Fatigue.

## **1.4 Therapieoptionen**

Klinische Studien zeigten kleinere Effekte für medikamentöse Therapieansätze, den Einsatz von körperlicher Aktivität und Sport oder von Verhaltenstherapie (Asano, 2014; Heine, 2015; Krupp, 2010; Möller, 2011; Mücke, 2015). Es gibt jedoch weiterhin keine evidenzbasierte Therapie für die MS-Fatigue (Veauthier, 2016).

### **1.4.1 Medikamentöse Therapien**

Es gibt medikamentös-therapeutische Ansätze mit Modafinil, einem zentral wirkenden Sympathomimetikum. Desweiteren werden Amantadin oder L-Carnitin eingesetzt. Diese Medikamente zeigen in manchen Studien eine deutlich positive Wirkung auf die Fatigue-Symptome gegenüber der Kontroll-Gruppe (Khazaei, 2019; Rammohan, 2002; Shangyan, 2018). In anderen Studien werden jedoch bei gleicher Dosierung, Verabreichungsform und Behandlungsdauer der Medikamente keine nennenswerten

Wirkungen auf die Fatigue der behandelten Patienten beobachtet (Möller, 2011; Tejani, 2010), so dass es letztlich keine klare Evidenz für diese Behandlungsform gibt (Ledinek, 2013; Pucci, 2007). Dies führt dazu, dass zunehmend alternative bzw. komplementäre Therapien in den Fokus der Patienten treten (Nayak, 2003).

#### **1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapien**

Auf Seite der nicht-medikamentösen Therapien wird eine Vielfalt von Therapieansätzen genutzt. Bewegungstherapien, darunter Yoga, Krafttraining oder Aquagymnastik wirken positiv auf die Fatigue und sind im gleichen Zuge frei von Nebenwirkungen (Heine, 2015; Razazian, 2016). Ebenso verhält es sich mit dem neuropsychologischen Aufmerksamkeitstraining oder der kognitiven Verhaltenstherapie (Flachenecker, 2017; van den Akker, 2017). Ein weiteres von MS-Patienten genutztes Verfahren zur Therapie ihrer Fatigue stellt die Akupunktur dar (Esmonde, 2012).

#### **1.4.3 Mindfulness-Based Stress Reduction**

Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) ist ein strukturiertes Programm, welches Teilnehmer darin schult, ihren eigenen Körper und ihre Umgebung in Achtsamkeit des jetzigen Moments wertfrei wahrzunehmen. Es wurde 1979 von Jon Kabat-Zinn entwickelt (Kabat-Zinn, 1982). In dem Programm werden Techniken wie Body Scans, Gehmeditationen, Sitzmeditationen, ausgewählte Yoga-Positionen oder Atemmeditationen vermittelt und trainiert. Das hierbei erlebte Gewahrsein ermöglicht es, z.B. Schmerzen zu lindern und ein höheres Wohlbefinden zu erreichen (Cramer, 2012; Meibert, 2011). Patienten mit Fatigue nach Schlaganfall oder anderen traumatischen Hirnschädigungen profitierten von der Anwendung von MBSR (Johansson, 2012). Es zeigen sich positive Effekte auf Lebensqualität, Angst und Depression, aber auch auf Fatigue bei MS Patienten (Meibert, 2011; Muñoz San José, 2016).

#### 1.4.4 Akupunktur

Akupunktur wird in der Chinesischen Medizin bereits seit über 2000 Jahren eingesetzt. Es erfolgt ein Einstechen und eine leichte Manipulation mit meist dünnen Nadeln. Akupunktur kommt zur Anwendung bei der Behandlung von Kopfschmerzen, Arthritis oder muskuloskelettalen Schmerzen (Tulder, 2000; Vickers, 2018), wird aber auch z.B. nach einem Schlaganfall zur Therapie eingesetzt (Mayer, 2000; Xie, 2008).

Auch in der Therapie der Fatigue spielt Akupunktur in China eine Rolle und wird von dortigen Therapeuten, z.B. an Tianjin-Universität für Chinesische Medizin, für diese Indikation angewendet. Die Anwendung basiert jedoch zu einem großen Teil auf rein klinischer Erfahrung der Chinesischen Medizin. Die Studienlage hierzu ist unzureichend.

Insgesamt wird Akupunktur im Zusammenhang mit nicht medikamentöser Therapie bei MS-Patienten häufig erwähnt. Jeder fünfte MS-Patient berichtet davon, bereits Akupunktur genutzt zu haben (Esmonde, 2008; Stoll, 2012; Bellmann-Strobl 2018). In einem Review legt Karpatkin nahe, dass Akupunktur erfolgreich ist, um Symptome der MS zu lindern. Jedoch machen es Mängel bei der statistischen Methodik und Schwächen beim Studiendesign seiner Ansicht nach schwierig, konkrete Schlüsse für die Effektivität dieser Therapie bei MS-Patienten zu ziehen (Karpatkin, 2014). Es gibt randomisierte kontrollierte Studien, die einen positiven Effekt von Akupunktur auf das chronische Fatigue-Syndrom oder auch das idiopathische Fatigue-Syndrom aufzeigen (Kim, 2015). Auch Fatigue bei Krebserkrankungen ist gut untersucht und es konnten mehrfach gute Effekte von Akupunktur nachgewiesen werden (He, 2013).

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Bislang werden vor allem medikamentöse Therapien der MS-Fatigue oder – auf nicht-medikamentöser Seite – z.B. Bewegungs- oder Verhaltenstherapien eingesetzt und untersucht. Vereinzelt Studien haben jedoch Hinweise für die positive Wirkung von Akupunktur auf MS-Fatigue ergeben. Ziel unserer randomisierten, kontrollierten Studie war es, zu untersuchen, ob zusätzlich zur Normalversorgung angewendete Akupunktur nach einem semi-standardisierten Protokoll wirksamer in der Reduktion von Fatiguesymptomen bei MS-Patienten ist als die alleinige Normalversorgung.

### 3 Methodik

#### 3.1 Studiendesign

Es wurde eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte, initial 3-armige Studie durchgeführt. Ursprünglich waren die drei Arme in einem Verhältnis 1:1:1 geplant: Die Kontroll-Gruppe, in welcher die Teilnehmenden ihre vorangegangenen Interventionen uneingeschränkt fortführten. Eine Akupunktur-Gruppe, in welcher die Teilnehmenden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine 12-wöchige standardisierte Akupunktur-Behandlung durch chinesische Akupunkteure des 1. Lehrkrankenhauses der Tianjin-Universität für Chinesische Medizin erhielten. In einer ursprünglichen dritten Gruppe sollten die Teilnehmenden eine 12-wöchige MBSR-Gruppen-Behandlung erhalten (siehe Abbildung 1). Sowohl Teilnehmende der Akupunktur-Gruppe als auch der MBSR-Gruppe erhielten ihre Behandlungen zusätzlich zu den von ihnen vorangehend genutzten Therapien. Aufgrund des Rekrutierungsverlaufes erfolgte die Entscheidung, die Rekrutierung für die MBSR-Gruppe bei 21 Patienten zu stoppen, um genügend Patienten für eine confirmatorische Analyse der Akupunktur-Gruppe zu gewinnen (Pach, 2017; Bellmann-Strobl, 2018).

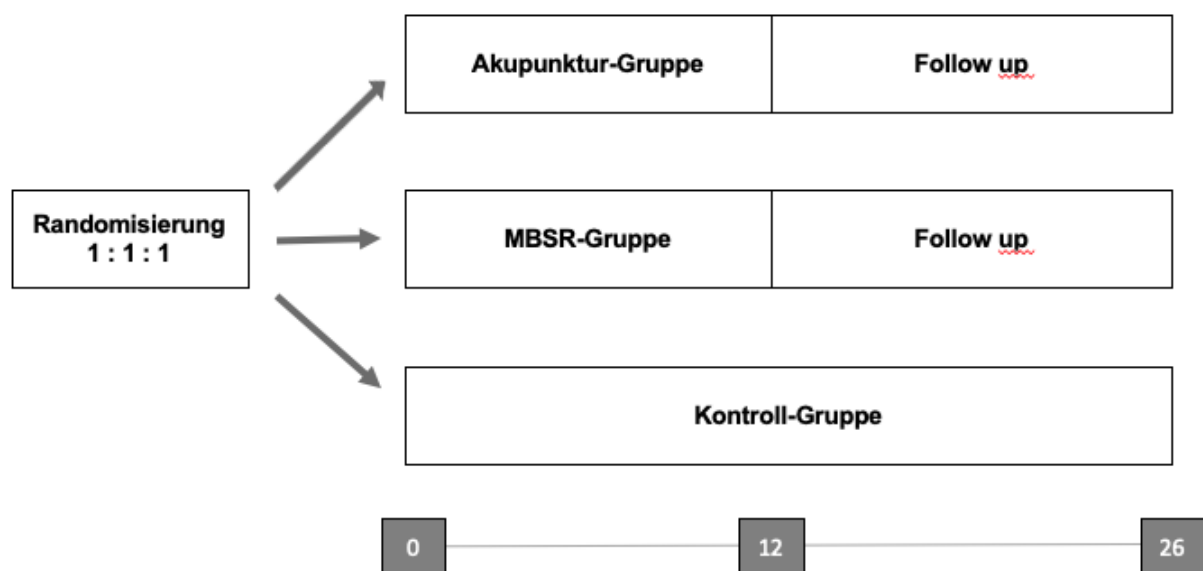


Abbildung 1: Studiendesign

## 3.2 Studienteilnehmer

### 3.2.1 Auswahl der Patienten

Die Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte über das Klinische Forschungszentrum von NeuroCure, Charité – Universitätsmedizin Berlin, das auf Forschungsprojekte zum Thema MS spezialisiert ist. Es wurden sowohl Patienten aus dem bestehenden Pool der Forschungsgruppe akquiriert als auch über Flyer in Arztpraxen, neurologischen Fachkliniken und Selbsthilfegruppen. Zudem wurde in mehreren Artikeln in Fachmagazinen auf die Studie aufmerksam gemacht. Für die Teilnahme an der Studie gab es keine Aufwandsentschädigung. Allerdings durften die Patienten der Kontroll-Gruppe im Anschluss an die Studienphase an einer der beiden Interventionen - Akupunktur oder MBSR - im vollen Therapieumfang von 12 Wochen teilnehmen.

### 3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten mussten für die Teilnahme die aufgeführten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1: Einschlusskriterien) erfüllen. Bei Vorliegen von Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 2: Ausschlusskriterien) wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen.

*Tabelle 1: Einschlusskriterien*

- Alter: 18 - 65 Jahre
- Gesicherte Diagnose Multiple Sklerose
- Klinische Diagnose „Fatigue“ bei Multipler Sklerose seit mindestens 3 Monaten
- Stabile andere Fatigue-Therapie für mindestens 3 Monate vor Baseline soweit zutreffend
- Stabile immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie oder stabil keine solche Therapie in den 3 Monaten vor Baseline
- FSS  $\geq$  4 bei Studieneinschluss
- Einwilligungsfähige Personen beiderlei Geschlechts
- Grundsätzliche geistige und körperliche Teilnahmefähigkeit an der Studie
- Bereitschaft zur Randomisierung, regelmäßiger Teilnahme, Ausfüllen der Fragebögen, Teilnahme an Interviews
- Schriftliches und mündliches Einverständnis



Tabelle 2: Ausschlusskriterien

- Fatigue aufgrund von malignen Erkrankungen
- Schub oder Kortikosteroidtherapie 30 Tage vor Einschluss
- EDSS > 6
- In den letzten 12 Monaten Akupunkturbehandlung bei Fatigue
- In den letzten 12 Monaten Durchführung von erlernten MBSR-Übungen
- Änderung der immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Basistherapie in den 3 Monaten vor Baseline
- Geplante neue Inanspruchnahme von Therapien in den nächsten 6 Monaten, die einen anzunehmenden positiven Effekt auf die chronische Erschöpfung haben – wie z.B. Bewegung, Akupunktur, andere Entspannungsverfahren,
- Vorliegen einer Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft während des Interventionszeitraums (während der 3 Monate Therapie)
- Vorliegen einer schwerwiegenden akuten und/oder chronischen organischen oder psychischen Erkrankung, die eine Teilnahme an der Therapie nicht zulassen
- Sonstige psychische oder somatische Einschränkungen, die eine Teilnahme an der Therapie nicht zulassen
- Medikamenten-, Drogen- und/oder Alkoholabusus
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien
- BDI-II >29
- Kontraindikation für eine fMRT Untersuchung (z.B. Metallklips)

### 3.3 Ethische Aspekte

Die Studie wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Beratung vorgelegt (Nr. EA1/026/12) und das Vorhaben erhielt ihre Zustimmung. Die Studie orientiert sich an den Standards der Deklaration von Helsinki und den ICH-GCP Richtlinien. Ebenso erfolgte eine positive Bewertung durch den Datenschutzbeauftragten der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Es erfolgte eine ausführliche Patienteninformation mit Nutzen- und Risiko-Aufklärung. Die Patienten gaben ihre mündliche und schriftliche Einwilligungserklärung. Ebenso fand eine Registrierung der Studie auf [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT01864707) statt.

### 3.4 Randomisierung und Verblindung

Nach Studieneinschluss und Erfassung der Baseline-Parameter wurden die Patienten randomisiert. Hierzu wurde eine zufällige Verteilung auf eine der drei Gruppen mittels einer durch Passwort gesicherten Microsoft Office Access 2010 Datenbank (Microsoft Corporation, Redmond, Wash, USA) vorgenommen, welche die verdeckte Randomisierungsliste enthielt. Unmittelbar nach Eingabe der Daten des Patienten in die Datenbank erfolgte die automatisierte Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, im Verlauf der Studie nach Beendigung des MBSR-Stranges dann im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungsliste war nur für die Datenmanagerin zugänglich, die nicht an der Rekrutierung beteiligt war. Es konnten keine Patienten gelöscht oder das Ergebnis der Randomisierung verändert werden. Der Studienarzt hatte somit keinen Einfluss auf die Zuteilung der Gruppen (Bellmann-Strobl, 2018).

## 3.5 Interventionen

### 3.5.1 Kontroll-Gruppe

Patienten der Kontroll-Gruppe führten ihre bestehenden Therapien, die Normalversorgung, uneingeschränkt fort, z.B. Sport- oder Bewegungstherapie sowie die mögliche Einnahme von Medikamenten wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Modafinil oder Amantadin. In vielen Fällen gab es jedoch keine vorangegangene spezifische Fatigue-Therapie. Nach Abschluss der Datenerhebung nach 26 Wochen konnten sich die Patienten für eine 12-wöchige MBSR- oder Akupunktur-Therapie entscheiden.

### 3.5.2 Akupunktur-Gruppe

Als Ergänzung zu ihrer vorangegangenen Therapie erhielt diese Gruppe eine Akupunktur-Behandlung zur Therapie ihrer MS-Fatigue. Das Behandlungs-Protokoll (siehe Abbildung 2) orientierte sich an dem, welches an der Tianjin-Universität für Chinesische Medizin von Prof. Shi Xuemin entwickelt wurde (Bellmann-Strobl, 2018). Dort erhalten Patienten ein- oder zweimal täglich über insgesamt zwei bis vier Wochen eine 20-minütige Akupunkturbehandlung. In unserer Studie erhielten die Patienten ihre Therapie mit der gleichen Punkteauswahl sowie Anzahl an Behandlungen (insgesamt 24 Behandlungen), jedoch über einen Zeitraum von insgesamt 12 Wochen mit zwei Behandlungen pro Woche. Eine höhere Anzahl an wöchentlichen Behandlungen wurde für die Patienten als nicht umsetzbar angesehen. Die standardisierten Akupunktur-Behandlungen wurden von ausgebildeten Akupunkteuren aus China (mit 12-jähriger Ausbildung und 8 Jahren klinischer Erfahrung) in unserem Studienzentrum an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Eine Sitzung umfasste eine 20-minütige Behandlung nach dem Protokoll in Abbildung 2. Zur Behandlung wurden Einwegnadeln (Medical Seirin Corporation, Shizuoka, Japan) aus rostfreiem Stahl (0,25 x 40mm) verwendet.

|   |   |
|---|---|
| Die Akupunktur "Xingnao Kaiqiao (XNKQ)" basiert auf folgender Annahme:  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regulierung und Harmonisierung der Zang-fu-Organen</li> <li>- Stärkung der Funktion von Leber und Nieren</li> <li>- Verbesserung der motorischen Funktionen</li> </ul> |   |
| <b>Akupunktur-Punkte</b>  | <b>Durchführung in Rückenlage</b>   |
| <b>PC 6</b>   | PC 6 wird beidseitig mit einer Einstichtiefe von 0.5 - 1 cun (1 cun = ca. 3,5 cm) mit der Reduktions-Methode durch Heben und Stoßen zusammen mit einer Drehbewegung für 1 min punktiert (Drehung mit der linken Hand gegen den Uhrzeigersinn und mit der rechten Hand im Uhrzeigersinn). Nach der Manipulation werden diese Nadeln entfernt.  |
| <b>DU 26</b>  | DU 26 wird schräg in Richtung der Nasescheidewand eingestochen mit einer Tiefe von 0.3 - 0.5 cun.   |
| <b>EX-HN 3</b>  | Alternativ wird EX-HN 3 mit rhythmischer Bewegung eingestochen, bis die Augen feucht werden oder Tränen entwickeln. Anschließend wird die Nadel entfernt.   |
| <b>SP 6</b>   | SP 6 wird auf beiden Seiten der medialen Tibiakante schräg bis zu 0.5 - 1 cun eingestochen und für 1 min wiederholt angehoben und eingestochen, wobei 1 min lang mit hebender und schiebender verstärkender Manipulation gearbeitet wird.   |
| <b>DU 20, EX-HN 1</b>   | DU 20 und EX-HN 1 werden im Anschluss schräg rückwärts gerichtet mit einer Einstichtiefe von 0.3 - 0.5 cun punktiert.   |
| <b>LI 11</b>  | LI 11 wird bei gebeugtem Ellenbogen senkrecht 1 - 1.5 cun tief punktiert, wobei die Manipulation durch Drehen für 1 min reduziert wird.   |
| <b>ST 25, RN 4 und RN 12</b>  | ST 25, RN 4 und RN 12 werden senkrecht mit einer Nadeleinstichtiefe von 1,5 - 2 cun unter verstärkender Manipulation durch die Atmungsmethode punktiert. Alle Nadeln bleiben 15 min lang erhalten und werden dann entfernt.   |
| <b>HT 1, BL 40</b>  | HT 1 und BL 40 werden bei motorischen Funktionsdefiziten eingesetzt. Wir bewegen 1 - 2 cun von der ursprünglichen HT 1 nach unten, um von den Achselhaaren wegzugehen, punktieren senkrecht für 1 - 1,5 cun mit reduzierter Manipulation durch Heben und Schieben, bis der betroffene Arm dreimal zuckt. BL 40 wird senkrecht in Rückenlage bei 1 - 1,5 cun mit der reduzierten Methode punktiert, bis das betroffene Bein dreimal zuckt. |
| <b>Akupunktur-Punkte</b>  | <b>Durchführung in Bauchlage</b>  |
| <b>GB 20</b>  | GB 20 wird mit einer Tiefe von 1 - 1.5 cun in Richtung des Tränenpunktes mit einer verstärkenden Drehbewegung für 1 min gestochen.  |
| <b>BL 13, BL 15, BL 18, BL 19, BL 20 und BL 23</b>  | BL 13, BL 15, BL 18, BL 19 und BL 20 werden schräg zum Processus transversus mit einer Einstichtiefe von 0.5 - 0.8 cun punktiert. BL 23 wird senkrecht mit 1 - 1.5 cun gestochen und durch Drehbewegung für 1 min verstärkt. Auch hier verbleiben alle Nadeln 15 min lang.  |

Abbildung 2: Akupunktur-Protokoll (siehe auch Bellmann-Strobl, 2018)

### **3.5.3 MBSR-Gruppe**

Diese Gruppe erhielt zusätzlich zu ihren vorangegangenen Anwendungen eine MBSR-Therapie. Es wurden acht Trainingseinheiten á 180 min mit einer Trainingseinheit pro Woche durchgeführt. Die Patienten erhielten ausführliche Kursmaterialien zur eigenständigen Übung der Techniken. Vier Wochen nach Abschluss des Kurses besuchten sie einen Ganztages-Workshop zur Festigung der erlernten Fähigkeiten (Elsenbruch, 2005). Dadurch wurde für die gesamte MBSR-Therapie ebenfalls ein Zeitraum von 12 Wochen festgelegt.

### **3.5.4 Begleitende Behandlungen**

Therapien, die einen positiven Effekt auf das chronische Fatigue-Syndrom der Patienten vermuten lassen, wie z.B. Sport oder Entspannungsverfahren, durften während der Therapiephase bzw. innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn nicht begonnen werden. Sollten die Patienten diese Therapien jedoch schon länger als drei Monate vor Studienbeginn regelmäßig ausüben, galten sie nicht als begonnene Therapie und durften uneingeschränkt fortgeführt werden (Bellmann-Strobl, 2018).

## **3.6 Zielparameter**

### **3.6.1 Primärer Zielparameter FSS nach 12 Wochen**

Der primäre Zielparameter der Studie war die Fatigue Severity Scale (FSS) nach einem Zeitraum von 12 Wochen (Krupp, 1989; Valko, 2008). Der FSS ist ein Fragebogen aus insgesamt neun Items, welche die Schwere der Fatigue sowie den Einfluss der Erschöpfung auf das tägliche Leben erfragt. Jedes Item beschreibt eine Aussage zur Fatigue, welche die Patienten von 1 („trifft nicht zu“) bis 7 („trifft voll zu“) beantworten sollen. Einige Beispiele sind: „Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin.“; „Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung.“ oder „Ich bin schnell erschöpft.“. Patienten mit einem abschließenden Mittelwert von 4 Punkten oder mehr werden als signifikant im Bereich der Fatigue eingestuft (Herlofson, 2002). Der Fragebogen wurde von Reske et al. (Reske, 2006) ebenso wie von Valko et al. (Valko, 2008) für deutschsprachige MS-Patienten validiert. Für unsere Studie nutzten wir die Version von Valko et al. Nach 26 Wochen wurde der FSS erneut als sekundärer Zielparameter bestimmt.

### 3.6.2 Sekundäre Zielparameter nach 12 und 26 Wochen

#### 3.6.2.1 Die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) ist eine Kurzversion der Fatigue Impact Scale (Fisk, 1994), welche 21 der insgesamt 40 Items der Originalversion enthält. Der Fragebogen, der mit Hilfe von Interviews von MS-Patienten entwickelt wurde, befasst sich damit, wie Fatigue das tägliche Leben beeinflusst und sich auch auf weitere Lebensbereiche auswirkt. 1998 wurde der MFIS durch den Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (MSCCPG) für die Verwendung in der klinischen Anwendung und Forschung empfohlen (Guidelines, 1998). Der Fragebogen umfasst 21 Items, welche von 0 bis 4 bewertet werden können (0 „niemals“, 1 „selten“, 2 „manchmal“, 3 „häufig“, 4 „fast immer“). Dies führt zu einer Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 84 Punkten. Die Befragten werden gebeten, über ihre Erfahrungen mit Fatigue in den vergangenen vier Wochen zu berichten. Der MFIS besteht aus drei verschiedenen Subskalen: Einfluss der Fatigue auf die Kognition (10 Items), auf körperliche Fähigkeiten (9 Items) und auf psychosoziale Aspekte (2 Items) (Amtmann, 2012).

Ein Gesamtscore von mindestens 38 weist auf eine Beeinflussung des Patienten durch Fatigue hin. In den Subskalen wird ein Einfluss der Fatigue auf körperliche Bereiche ab einem Score von mindestens 16 angesehen. Scores von 8 und mehr weisen auf eine Beeinträchtigung von Kognition und psychosozialen Fähigkeiten hin (Alvarenga-Filho, 2015). Insgesamt werden unterschiedliche Symptome der Fatigue durch den MFIS abgebildet, z.B. Muskelschwäche, vermehrte Ungeschicklichkeit oder schnellere Erschöpfung (Amtmann, 2012).

#### 3.6.2.2 Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II)

Der Beck-Depressions-Inventar, Version 2 (BDI-II) ist ein 21 Items umfassender Multiple-Choice-Fragebogen, welcher entworfen wurde, um das Vorhandensein und die Schwere von depressiven Symptomen zu erfassen. Jedes Item wird von 0 bis 3 Punkten bewertet, wobei eine höhere Punktzahl für mehr depressive Symptome steht. Damit ergibt sich ein Gesamt-Score von 0 bis 63 Punkten (Beck, 1996). Der BDI-II wurde bereits häufig in der MS-Forschung eingesetzt (Kim, 2012). In der neuen Version werden die Schweregrade von depressiven Symptomen in leicht (14-19), mäßig (20-28) und schwer (29-63) bewertet. Die Items im BDI-II wurden entwickelt, um kognitive, affektive und somatische Symptome einer Depression zu detektieren und sie nahe an den Kriterien einer Major-Depression (Beck, 1996) des Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer

Störungen, vierte Edition (DSM-IV) abzubilden (Kneipp, 2010; Kühner, 2007). Eine deutsche Version des BDI-II wurde von Hautzinger, Keller und Kühner bereitgestellt (Kühner, 2007).

### 3.6.2.3 Der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der PSQI ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Schlafqualität mit einer Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 21 Punkten. Der PSQI wurde von Buysse et al. publiziert. Die Fragen sind in sieben Bereiche von Schlafproblemen unterteilt: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum sowie Tagesmüdigkeit. Insgesamt umfasst der Fragebogen 19 Fragen zur Selbstbeurteilung und weitere fünf Fragen zur Fremdbeurteilung (Buysse, 1989). Die einzelnen Komponenten werden zu einer Gesamtpunktzahl zusammengerechnet, höhere Werte zeigen dabei eine schlechtere Schlafqualität an. Der empfohlene Cut-off-Wert liegt bei 5 Punkten (Mariman, 2012). Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen vier Wochen (Backhaus, 2002).

### 3.6.2.4 Die Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) wurde von Kurtzke entwickelt (Kurtzke, 1983). Die Skala misst die Beeinträchtigung anhand von 20 Items mit Punkten von 0 als Minimum bis maximal 10 in Halbpunktschritten. Höhere Punktwerte bedeuten einen höheren Grad an Behinderung. Die Beurteilung erfolgt durch die Untersuchung eines Neurologen. Punktwerte zwischen 1 und 1,5 verweisen auf geringe neurologische Symptome, welche noch keine Einschränkung für den Patienten bedeuten. 2 bis 4 Punkte zeigen Einschränkungen in mindestens einem funktionellen System auf. 4,5 bis 5,5 Punkte bedeuten eine deutliche Behinderung des Laufens sowie weitere Dysfunktionalitäten neurologischer Fähigkeiten. 6 und mehr Punkte weisen auf so weitgehende Einschränkungen hin, dass Gehhilfen benötigt werden, der Patient auf einen Rollstuhl angewiesen oder dauerhaft immobilisiert ist. Die Behinderungen werden als mild (2-3 Punkte), mäßig (3,5-5,5 Punkte) oder schwer ( $\geq 6$  Punkte) eingeteilt (Alvarenga-Filho, 2015).

### 3.6.2.5 MS Functional Composite (MSFC)

Der MS Functional Composite (MSFC) (Rosti-Otajärvi, 2008) ist ein funktioneller Test, der aus drei Teilen besteht: 1.) Timed 25-Foot walk, 2.) 9-Hole-Peg Test (9-HPT) und 3.) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3). Der MSFC umfasst damit eine funktionelle Messung von drei klinisch bedeutsamen Bereichen, welche durch die MS betroffen sind: Gehen / Funktion der unteren Extremität, Handfertigkeit / Funktion der oberen Extremität und kognitive Funktion. Die erhobenen Einzelwerte werden einer Z-Transformation unterzogen, woraus sich dann der finale Score ergibt. Höhere Gesamtwerte stellen hierbei ein besseres Abschneiden und eine geringere Einschränkung des Patienten dar (Fischer, 1999). Insgesamt nimmt der MSFC ca. 20 min in Anspruch und kann durch einen ausgebildeten Untersucher durchgeführt werden, dies muss nicht zwingend ein Arzt oder eine Krankenschwester sein.

### 3.6.2.6 Short-Form-12 Gesundheitsfragebogen

Der SF-12 ist die gekürzte Version des SF-36 (Bullinger, 1998). Der Fragebogen beinhaltet als Kurzversion jeweils ein oder zwei Items aus den originalen acht Gesundheitsbereichen des SF-36. Dadurch ist eine Bestimmung der zwei Gesamtparameter (körperliche und psychische Summenskala) möglich, jedoch keine Untersuchung der Subskalen des SF-36 (Müller-Nordhorn, 2004). Es existiert eine validierte deutsche Version (Bullinger, 1998). Höhere Punktwerte spiegeln eine größere gesundheitsbezogene Lebensqualität wieder. Zusätzlich können die Ergebnisse der SF-12-Erhebung zur Analyse der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) herangezogen werden. Hierdurch können Erkenntnisse über die Kosteneffektivität gewonnen werden (Brazier, 2004).



### 3.6.2.7 Hamburg Quality of Life Assessment in Multiple Sclerosis (HAQUAMS)

Der HAQUAMS ist ein speziell für MS-Patienten entworfener Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (Gold, 2001). Dieser wurde validiert und steht in insgesamt zehn Sprachen zur Verfügung. Im HAQUAMS werden Fatigue und Denken, Beweglichkeit untere Extremität, Beweglichkeit obere Extremität, Kommunikation sowie Stimmung erfasst. Die Gesamtpunktzahl beträgt zwischen 1 und 5 Punkten, wobei höhere Punktwerte eine niedrigere Lebensqualität anzeigen (Gold, 2003).

### 3.6.2.8 Sicherheit

Alle Nebenwirkungen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Therapie wurden von den Therapeuten bzw. Studienärzten dokumentiert. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als Tod des Patienten, als lebensbedrohliches Ereignis, als notwendige stationäre Behandlung, die Verlängerung einer stationären Behandlung oder eine dauerhafte bzw. erhebliche Behinderung des Patienten in Zusammenhang mit der Intervention definiert. Mit den Studienunterlagen erhielten alle Teilnehmer die notwendigen Kontaktdaten, um akute Ereignisse außerhalb der Therapiestunden direkt melden zu können. Alle MS-Patienten wurden bezüglich eines auftretenden Schubes überwacht. Jeder Schub, welcher während der Studie auftrat, wurde auf einem separaten Fragebogen erfasst.

### 3.6.2.9 Ökonomische Daten

Es wurden Daten, z.B. zum Einkommen, zu Kosten für Medikamente oder zu Krankheitstagen sowohl zu Baseline als auch im Follow-up der Studie erhoben. Diese Daten wurden herangezogen, um direkte und indirekte Kosten der MS-abhängigen Fatigue zu ermitteln und damit einen sozioökonomischen Betrachtungspunkt auf die Erkrankung zu schaffen. Diese Kosten wurden anhand der angegebenen Daten sowie durch Multiplikation mit standardisierten Kosten berechnet. Dieses Vorgehen wurde bereits in zahlreichen vorangegangenen Publikationen genutzt, um die ökonomische Relevanz besser einschätzen zu können (Bock, 2015; Krauth, 2005).

## 3.7 Statistik

### 3.7.1 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung basierte auf dem Vergleich von Akupunktur-Gruppe zur Kontroll-Gruppe bzw. von MBSR-Gruppe zur Kontroll-Gruppe, bezogen auf den primären Zielparameter (FSS nach 12 Wochen). Dabei galt eine Differenz von 1 Punkt im FSS zwischen der Kontroll-Gruppe und der Akupunktur-Gruppe (mit einer Standardabweichung von 1.5) als klinisch relevanter Unterschied. Dies geschah unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests. Eine Fallzahl von 37 Patienten pro Gruppe liefert bei einem Alpha von 0,05 eine Power von 80 %. Unter der Annahme, dass ca. 20 % der Patienten die Studie abbrechen, sollten 47 Patienten pro Gruppe (insgesamt 141 Patienten) eingeschlossen werden. Im Juli 2014 wurde die Rekrutierung für die MBSR-Gruppe eingestellt, wobei zu diesem Zeitpunkt bereits 21 Patienten in diese Gruppe und 66 Patienten insgesamt eingeschlossen waren. Die Studienabbruchrate zeigte sich zu diesem Zeitpunkt deutlich geringer als angenommen. Aus diesem Grund wurde eine Rekrutierung von 104 Patienten als ausreichend angesehen, um eine aussagekräftige statistische Analyse vornehmen zu können (Bellmann-Strobl, 2018).

### 3.7.2 Hypothesen

#### **Nullhypothese:**

Es zeigt sich zwischen der Akupunktur- und der Kontroll-Gruppe kein signifikanter Unterschied bezüglich des Mittelwertes des FSS nach 12 Wochen.

#### **Alternativhypothese:**

Es zeigt sich zwischen der Akupunktur- und der Kontroll-Gruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich des Mittelwertes des FSS nach 12 Wochen.

### 3.7.3 Datenanalyse

Die Datenanalyse wurde mit SAS Version 9.4 (SAS Inc. Cary NC, USA) durchgeführt. Die Analyse des primären Zielparameters zum Messzeitpunkt 12 Wochen wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für die Akupunktur- und die Kontroll-Gruppe durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 (zweiseitig) festgelegt. Die Ergebnisse wurden als adjustierte Gruppenmittelwerte mit einem Konfidenzintervall von 95 % und den entsprechenden p-Werten für den Vergleich der Akupunktur-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe berichtet. Adjustiert wurde für Geschlecht sowie für den Baseline-Wert des FSS. Die Berechnungen basieren auf dem Full Analysis Set (FAS) und dem Intention-to-Treat-Prinzip (ITT). Es wurden alle Patienten in der Gruppe analysiert, in die sie ursprünglich randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die Studie protokollgemäß durchlaufen hatten. Fehlende Daten wurden für die primäre Analyse nicht imputiert. Alle weiteren Analysen des primären als auch der sekundären Zielparameter wurden als rein explorativ angesehen. Die sekundären Zielparameter wurden ähnlich der primären Analyse mit dem Full Analysis Set für die ITT-Population mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA), logistischer oder Poisson-Regression (abhängig von Skala und Datenverteilung) ausgewertet und adjustiert für Geschlecht und die betreffenden Baseline-Werte (Pach, 2017; Bellmann-Strobl, 2018).

### 3.7.4 Analyse der ökonomischen Daten

Die gesundheitsökonomische Analyse sollte bei Nachweis der Effektivität und höheren Kosten in der Interventionsgruppe gemäß international üblicher Vorgehensweisen als diagnosespezifische (Fatigue bei MS) inkrementelle Kosten-Nutzwertanalyse aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive durchgeführt werden (Outcomemaß: Kostendifferenz / QALY-Differenz basierend auf dem SF-12). Ergänzt wurde die Analyse durch additive Sensitivitätsanalysen.

Eine ökonomische Analyse wurde für die ITT-Population mit vollständigen Daten über Kosten und Effekte aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive durchgeführt. Die Kostenberechnung basierte auf den dokumentierten Beträgen der Patienten und wurde mit den standardisierten Einheitskosten multipliziert. Die Prinzipien dieses Bottom-up-Ansatzes wurde von vorangegangenen Publikationen empfohlen, die auf die Standardisierung der monetären Bewertung der Gesundheitsversorgung in gesundheitsökonomischen Analysen absahen (Bock, 2015; Krauth, 2005). Alle analysierten Kosten der vorliegenden Studie wurden mit MS-Fatigue in Bezug gesetzt. Gemäß den erlangten Ergebnissen bezüglich Ressourcenverbrauch und Kosten im Gesundheitssystem, haben wir uns auf die folgenden Kostenbereiche fokussiert: 1. Indirekte Kosten durch Arbeitsausfall aufgrund von MS-Fatigue; 2. Stationäre Rehabilitation; 3. Ergänzende Therapien und Heilmittel; 4. Medikation; 5. Arztbesuche; 6. Notaufnahmebesuche; 7. Hospitalisierungen und 8. Private Ausgaben.

Indirekte Kosten durch MS-Fatigue wurden mit dem Humankapitalansatz gemessen, welches der üblichste Ansatz für die Schätzung indirekter Kosten einer Erkrankung in einer ökonomischen Bewertung aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive ist (Liljas, 1998). Für jeden Tag der Arbeitsunfähigkeit wurden durchschnittliche Kosten berechnet, die das durchschnittliche Bruttoinlandsprodukt pro Person und Tag im Jahr 2014 widerspiegeln. Eine Minderung der Arbeitsfähigkeit durch MS-Fatigue wurde ebenfalls beurteilt. Die Kosten von stationären Rehabilitationen wurden anhand von durchschnittlichen Tageskosten und der Länge des Aufenthaltes berechnet (Bellmann-Strobl, 2018).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienverlauf

Im Zeitraum von April 2013 bis März 2015 wurden 281 Patienten im Screening-Verfahren auf einen möglichen Einschluss in die Studie geprüft (siehe Abbildung 3). 104 Patienten wurden anhand von passenden Einschlusskriterien und fehlenden Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2). Davon wurden 42 Patienten der Akupunktur-Gruppe, 41 Patienten der Kontroll-Gruppe und 21 Patienten der MBSR-Gruppe randomisiert zugeteilt. Die geringere Patientenzahl in der MBSR-Gruppe ergab sich durch den frühzeitigen Rekrutierungsstopp für diese Gruppe (siehe 4.1. Studiendesign).



Abbildung 3: Studienverlauf

## 4.2 Soziodemographie und Baselinedaten

Die eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 45 Jahre alt (43,9 (Mittelwert)  $\pm$  (SD) 10,7 Jahre in der Akupunktur- und 45,4  $\pm$  11,0 Jahre in der Kontroll-Gruppe). Insgesamt nahmen 22 Männer und 61 Frauen an der Studie teil. Die Frauen und Männer verteilten sich gleichmäßig auf die Akupunktur- und die Kontroll-Gruppe (siehe Tabelle 3).

Hinsichtlich ihrer schulischen Bildung zeigte sich, dass Patienten mit Abitur die größte Gruppe der eingeschlossenen Patienten (59,5 % der Akupunktur- sowie 53,7 % der Kontroll-Gruppe) bildeten. 40,5 Prozent der Akupunkturpatienten und 43,9 Prozent der Patienten der Kontroll-Gruppe hatten einen Abschluss der 10. Klasse (oder Vergleichbares) und nur ein Patient der Kontroll-Gruppe hatte einen Hauptschul- bzw. vergleichbaren Schulabschluss. Unter den Patienten befand sich niemand ohne Schulabschluss (siehe Tabelle 3).

Die Schwere der Fatigue wurde zu Beginn der Studie mittels des FSS und des MFIS erfasst. Patienten der Akupunktur-Gruppe wiesen einen Durchschnitts-FSS von 5,8  $\pm$  0,7, Teilnehmende der Kontroll-Gruppe wiesen einen durchschnittlichen FSS-Score von 5,6  $\pm$  0,9 auf, was einer mittleren bis schweren Fatigue entspricht. Der MFIS wies bei den Akupunkturpatienten Werte von 46,7  $\pm$  11,6 und in der Kontroll-Gruppe Werte von 43,0  $\pm$  14,0 auf (siehe Tabelle 4).

Hinsichtlich ihrer Depressivität (BDI-II) unterschieden sich die Teilnehmenden beider Gruppen mit Werten von 14,4  $\pm$  5,2 (Akupunktur-Gruppe) bzw. 14,0  $\pm$  6,4 (Kontroll-Gruppe) kaum voneinander (siehe Tabelle 4) und könnten damit in beiden Gruppen als leichtes depressives Syndrom klassifiziert werden (Härter, 2017).

Unter den Patienten der Studie befanden sich insgesamt 66 mit einer schubförmig remittierenden MS. Diese verteilten sich mit 32 Patienten auf die Akupunktur-Gruppe und mit 34 Patienten auf die Kontroll-Gruppe. Im Vergleich dazu wiesen 10 Patienten die Form der sekundär progredienten MS (SPMS) und nur 3 Patienten eine primär progrediente MS (PPMS), die primär chronisch progrediente Form, auf.

Der Grad der Beeinträchtigung durch die MS, gemessen mittels des EDSS, erbrachte in beiden Gruppen sehr ähnliche Werte ( $3,3 \pm 1,4$  in der Akupunktur-Gruppe sowie  $3,3 \pm 1,5$  in der Kontroll-Gruppe). Damit waren die Patienten moderat eingeschränkt, in der Regel noch selbstständig gehfähig mit mindestens 500 m Gehstrecke, jedoch meist mit erheblichen Beeinträchtigungen in einem funktionellen System.

Die Symptome der MS bestanden bei Patienten der Akupunktur-Gruppe im Durchschnitt seit 13 Jahren  $\pm 9,9$ . Patienten der Kontroll-Gruppe wiesen seit 12,3 Jahren  $\pm 8,9$  Symptome der MS auf. Die Fatigue selbst bestand seit  $6,4 \pm 5,5$  Jahren unter den Patienten der Akupunktur- und seit  $7,1 \pm 5,4$  Jahren unter den Patienten der Kontroll-Gruppe. Die erhobenen Baseline-Werte zur Schlafqualität unterschieden sich mit  $6,9 \pm 3,5$  in der Akupunktur-Gruppe kaum von denen der Kontroll-Gruppe, welche mit  $6,7 \pm 3,4$  erhoben wurden (siehe Tabelle 4).



Tabelle 3: Baselinedaten I

|                                       | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 42) | Kontroll-Gruppe<br>(n = 41) |
|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Alter (Jahre; MW $\pm$ SD)            | 43,9 $\pm$ 10,7               | 45,4 $\pm$ 11,0             |
| Geschlecht (n (%))                    |                               |                             |
| männlich                              | 11 (26,2 %)                   | 11 (26,8 %)                 |
| weiblich                              | 31 (73,8 %)                   | 30 (73,2 %)                 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ; MW $\pm$ SD) | 24,9 $\pm$ 5,3                | 25,5 $\pm$ 4,3              |
| Schulabschluss (n (%))                |                               |                             |
| Hauptschule                           | 0                             | 1 (2,4 %)                   |
| 10. Klasse                            | 17 (40,5 %)                   | 18 (43,9 %)                 |
| Abitur                                | 25 (59,5 %)                   | 22 (53,7 %)                 |
| (Noch) keinen Schulabschluss          | 0                             | 0                           |
| Haushaltsnettoeinkommen (n (%))       |                               |                             |
| Unter 1250 €                          | 7 (17,9 %)                    | 8 (19,5 %)                  |
| 1250 bis 1749 €                       | 10 (25,6 %)                   | 6 (14,6 %)                  |
| 1750 bis 2249 €                       | 6 (15,4 %)                    | 7 (17,1 %)                  |
| 2250 bis 2999 €                       | 7 (17,9 %)                    | 6 (14,6 %)                  |
| 3000 bis 3999 €                       | 5 (12,8 %)                    | 7 (17,1 %)                  |
| 4000 bis 4999 €                       | 3 (7,7 %)                     | 4 (9,8 %)                   |
| Über 5000 €                           | 1 (2,6 %)                     | 3 (7,3 %)                   |

Tabelle 4: Baselinedaten II

|  | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 42) | Kontroll-Gruppe<br>(n = 41) |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| <b>FSS-Score (MW ± SD)</b>               | <b>5,8 ± 0,7</b>              | <b>5,6 ± 0,9</b>            |
| BDI-II-Score (MW ± SD)                   | 14,4 ± 5,2                    | 14,0 ± 6,4                  |
| MFIS-Score (MW ± SD)                     | 46,7 ± 11,6                   | 43,0 ± 14,0                 |
| Physische Subskala                       | 21,5 ± 6,7                    | 19,8 ± 7,0                  |
| Kognitive Subskala                       | 21,3 ± 8,2                    | 19,9 ± 7,1                  |
| Psychosoziale Subskala                   | 3,9 ± 1,7                     | 3,4 ± 1,7                   |
| PSQI-Score (MW ± SD)                     | 6,9 ± 3,5                     | 6,7 ± 3,4                   |
| HAQUAMS-Score (MW ± SD)                  | 2,3 ± 0,5                     | 2,3 ± 0,6                   |
| Fatigue / Denkfähigkeit                  | 3,2 ± 0,8                     | 3,1 ± 0,9                   |
| Mobilität obere Extremität               | 1,8 ± 0,7                     | 1,9 ± 0,8                   |
| Mobilität untere Extremität              | 2,3 ± 0,9                     | 2,4 ± 1,1                   |
| Soziale Funktion                         | 2,1 ± 0,7                     | 2,0 ± 0,7                   |
| Stimmung                                 | 2,2 ± 0,6                     | 2,2 ± 0,6                   |
| SF-12 Physische Summenskala<br>(MW ± SD) | 39,6 ± 8,4                    | 40,8 ± 9,0                  |
| SF-12 Mentale Summenskala<br>(MW ± SD)   | 44,6 ± 10,4                   | 44,0 ± 11,1                 |
| MS Verlaufsformen                        |                               |                             |
| Schubförmig remittierend (n (%))         | 32 (84,2 %)                   | 34 (82,9 %)                 |
| Sekundär chronisch progredient (n (%))   | 5 (13,2 %)                    | 5 (12,2 %)                  |
| Primär chronisch progredient (n (%))     | 1 (2,6 %)                     | 2 (4,9 %)                   |
| MS Anamnese                              |                               |                             |
| Erstmanifestation MS (Jahre; MW ± SD)    | 13,0 ± 9,9                    | 12,3 ± 8,9                  |
| Erstdiagnose MS (Jahre; MW ± SD)         | 9,6 ± 9,1                     | 9,4 ± 7,7                   |

|  |                  |                  |
|--|------------------|------------------|
| <b>Fatigue Anamnese</b>                    |                  |                  |
| Erstmanifestation Fatigue (Jahre; MW ± SD) | 6,4 ± 5,5        | 7,1 ± 5,4        |
| Erstdiagnose Fatigue (Jahre; MW ± SD)      | 4,0 ± 3,1        | 4,7 ± 4,0        |
| <b>EDSS-Summenscore (MW± SD)</b>           | <b>3.3 ± 1.4</b> | <b>3.3 ± 1.5</b> |
| Visuelles System                           | 0,6 ± 0,7        | 0,9 ± 0,9        |
| Hirnstamm                                  | 0,9 ± 0,8        | 0,9 ± 0,9        |
| Pyramidenbahn                              | 1,7 ± 1,1        | 1,9 ± 1,2        |
| Kleinhirn                                  | 1,5 ± 0,9        | 1,4 ± 1,1        |
| Sensibilität                               | 1,4 ± 1,1        | 1,4 ± 1,2        |
| Darm/Blase                                 | 1,2 ± 1,0        | 1,1 ± 1,0        |
| Cerebral                                   | 1,5 ± 0,7        | 1,5 ± 0,6        |
| <b>MSFC Score (MW ± SD)</b>                | <b>0,0 ± 0,8</b> | <b>0,0 ± 0,7</b> |
| Z-Score Arm                                | -0,1 ± 1,0       | -0,0 ± 0,7       |
| Z-Score Bein                               | 0,1 ± 0,8        | -0,1 ± 1,3       |
| Z-Score Kognition                          | -0,1 ± 1,2       | 0,1 ± 0,8        |

Gefragt danach, wie sie die Wirksamkeit ihrer Form der Behandlung einschätzten, gaben drei Viertel der Akupunkturpatienten an, diese Behandlungsform als „wirksam“ einzuschätzen. 3 Patienten hielten Akupunktur für „sehr wirksam“ und sechs Patienten für „wenig wirksam“. In der Kontroll-Gruppe schätzten immerhin sieben Patienten die Akupunkturbehandlung als „sehr wirksam“ ein. Zwei Drittel hielten Akupunktur für „wirksam“ und 7 Patienten sahen diese Form der Behandlung als „wenig wirksam“ an (siehe Tabelle 5).

In beiden Gruppen erwartete mehr als die Hälfte der Patienten eine deutliche Besserung ihrer Fatigue-Symptome durch die Akupunkturbehandlung. 15 Patienten der Akupunktur-Gruppe und 18 Patienten der Kontroll-Gruppe hingegen erwarteten nur eine leichte Besserung der Fatigue durch die Akupunkturbehandlung. Es gab niemanden, der die Akupunktur als unwirksam einschätzte.

Betrachtet man die Erwartungen der Patienten im Hinblick auf eine konventionelle Behandlung ihrer Fatigue, zeigt sich ein anderes Bild. Nur 3 Patienten der Akupunktur- sowie 4 Patienten der Kontroll-Gruppe erwarteten eine deutliche Besserung der Fatigue-Symptome bei einer konventionellen Behandlung und 4 Patienten der Akupunktur-Gruppe gegenüber 5 Patienten der Kontroll-Gruppe erwarteten eine leichte Besserung. Die Mehrheit (80,6 % Akupunktur-Gruppe vs. 78 % Kontroll-Gruppe) ging davon aus, dass die reine Weiterführung der bisher durchgeführten Therapie nicht zu einer Besserung der Fatigue führen wird (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Wirksamkeitseinschätzung und Erwartungshaltung

|  | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 42) | Kontroll-Gruppe<br>(n = 41) |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| <b>Einschätzung der Wirksamkeit von Akupunktur (n(%))</b>                |                               |                             |
| Sehr wirksam   | 3 (8,3 %)                     | 7 (17,1 %)                  |
| Wirksam  | 27 (75,0 %)                   | 27 (65,0 %)                 |
| Wenig wirksam  | 6 (16,7 %)                    | 7 (17,1 %)                  |
| Unwirksam  | 0                             | 0                           |
| <b>Erwartung gegenüber der Akupunkturbehandlung (n (%))</b>              |                               |                             |
| Deutliche Besserung der Fatigue  | 23 (60,5 %)                   | 23 (56,1 %)                 |
| Leichte Besserung der Fatigue  | 15 (39,5 %)                   | 18 (43,9 %)                 |
| Keine Besserung der Fatigue  | 0                             | 0                           |
| <b>Erwartung gegenüber Normalversorgung / keine Intervention (n (%))</b> |                               |                             |
| Deutliche Besserung der Fatigue  | 3 (8,3 %)                     | 4 (9,8 %)                   |
| Leichte Besserung der Fatigue  | 4 (11,1 %)                    | 5 (12,2 %)                  |
| Keine Besserung der Fatigue  | 29 (80,6 %)                   | 32 (78,0 %)                 |

### 4.3 Primärer Zielparameter

Der FSS senkte sich nach der 12-wöchigen Behandlungszeit in der Akupunktur-Gruppe um 1,1 Punkte (4,7 [4,4;5,1]), wohingegen der FSS in der Kontroll-Gruppe lediglich um 0,3 Punkte auf einen Wert von 5,3 [5,0;5,7] gesenkt wurde. Damit senkte sich der FSS in der Akupunktur-Gruppe statistisch signifikant stärker als in der Kontroll-Gruppe mit einer Differenz von -0,6 [-1,1;-0,2] gegenüber der Kontroll-Gruppe ( $p < 0,009$ , siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Primärer Zielparameter FSS nach 12 Wochen

|                       | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | Kontroll-Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | Differenz<br>Kontroll- vs.<br>Akupunktur-<br>gruppe<br>(95 % CI) | p-Wert |
|-----------------------|--|--|--|--------|
| FSS-Score<br>Baseline | 5,8  | 5,6  | -  | -      |
| FSS nach 12 Wo        | 4,7 [4,4;5,1]  | 5,3 [5,0;5,7]  | -0,6 [-1,1;-0,2]   | 0,009  |

### 4.4 Sekundäre Zielparameter

#### 4.4.1 MFIS

Der sekundäre Zielparameter MFIS war in der Akupunktur-Gruppe sowohl nach 12 Wochen (-9,0 [-14,4;-3,7],  $p = 0,001$ ) als auch nach 26 Wochen (-7,9 [-12,8;-3,0],  $p = 0,002$ ) statistisch signifikant niedriger als in der Kontroll-Gruppe (siehe Tabelle 7). Die Gruppenunterschiede sind auf eine Reduzierung der physischen und der kognitiven Subskala in der Akupunktur-Gruppe gegenüber Baseline zum Zeitpunkt nach 12 Wochen zurückzuführen. Für die psychosoziale Subskala war dies nicht zu beobachten. Nach 26 Wochen waren für den MFIS keine weiteren Reduktionen zu beobachten. Sowohl die Unterschiede im Vergleich zum Beginn der Studie als auch die Gruppenunterschiede können nicht als klinisch relevant eingeschätzt werden (Kluger, 2017).

#### 4.4.2 FSS nach 26 Wochen

Der FSS nach 26 Wochen war in der Akupunktur-Gruppe mit 5,0 [4,6;5,3] Punkten signifikant gegenüber der Kontrollgruppe 5,6 [5,3;5,9] gesenkt ( $p = 0,004$ ) (siehe Tabelle 7).

#### 4.4.3 Schlafqualität (PSQI) und Depression (BDI-II)

Der Unterschied in der Schlafqualität im Vergleich von Akupunktur- und Kontroll-Gruppe nach 12 Wochen (-1,1 [-2,4;0,2],  $p = 0,083$ ) war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 7) und konnte auch nicht als klinisch relevant eingeschätzt werden (Eadie, 2013; Hughes, 2009). Nach 26 Wochen verringerte sich dieser Unterschied wieder (-0,4 [-1,5;0,8],  $p = 0,501$ ) und erreichte in beiden Gruppen ungefähr den Baselinewert (siehe Tabelle 7).

Auch hinsichtlich depressiver Symptome, gemessen mit dem BDI-II, konnten sowohl nach 12 Wochen (-2,1 [-5,2;1,0],  $p = 0,188$ ) als auch nach 26 Wochen (-2,2 [-5,5;1,1],  $p = 0,186$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden (siehe Tabelle 7).

#### 4.4.4 EDSS und MSFC

Im EDSS-Score als sekundärem Zielparameter konnte nach 12 Wochen weder in der Akupunktur- noch in der Kontroll-Gruppe eine Veränderung festgestellt werden. Beide Gruppen wiesen sowohl vor der Behandlung als auch nach dem Interventionszeitraum von 12 Wochen einen Wert von 3,3 Punkten im EDSS-Gesamt-Score auf (siehe Tabelle 7).

Der MSFC wies bei Baseline in der Akupunktur-Gruppe einen Wert von  $0,0 \pm 0,8$  Punkten auf gegenüber  $0,0 \pm 0,7$  in der Kontroll-Gruppe. Nach 12 Wochen zeigte sich im Vergleich von Akupunktur-Gruppe (0,1 [-0,1;0,2]) und Kontroll-Gruppe (-0,0 [-0,2;0,1]) kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,180$ , siehe Tabelle 7). Für beide Werte zeigte sich auch nach 26 Wochen kein Unterschied zwischen den Gruppen.

#### 4.4.5 Lebensqualität

Der SF-12 zeigte sich in seiner physischen Summenskala im Vergleich von Akupunktur- (41,8 [39,4;44,1]) gegenüber der Kontroll-Gruppe (39,7 [37,3;42,0]) nach 12 Wochen nicht statistisch signifikant erhöht ( $p = 0,176$ ) bei einer Differenz von 2,1 [-1,0;5,2] nach genanntem Zeitraum. Damit konnte kein relevanter Unterschied in der Veränderung der Lebensqualität zwischen beiden Gruppen gemessen werden (siehe Tabelle 7).

In der Erhebung des Parameters zur Erfassung der MS-spezifischen Lebensqualität, des HAQUAMS, konnte ebenfalls kein Unterschied erfasst werden. Dieser zeigte sich in der Akupunktur-Gruppe mit 2,2 [2,1;2,3] nahezu identisch mit der Kontroll-Gruppe nach 12 Wochen mit 2,2 [2,1;2,4] und einer nur minimalen Differenz von -0,1 [-0,2;0,1] ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,419$ ; siehe Tabelle 7). Auch nach 26 Wochen zeigten sich keine Unterschiede in der Lebensqualität der beiden Gruppen.



Tabelle 7: Sekundäre Zielparameter

|                        | Akupunktur-<br>Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | Kontroll-<br>Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | Differenz<br>Kontroll- vs.<br>Akupunktur-<br>gruppe<br>(95 % CI) | p-Wert |
|------------------------|--|--|--|--------|
| FSS Änderung 0-12 Wo.  | 0,9 [0,6;1,3]  | 0,3 [-0,1;0,6]   | 0,6 [0,2;1,1]  | 0,009  |
| FSS 26 Wo.             | 5,0 [4,6;5,3]  | 5,6 [5,3;5,9]  | -0,6 [-1,0;-0,2]   | 0,004  |
| FSS Änderung 0-26 Wo.  | 0,7 [0,4;1,0]  | 0,1 [-0,2;0,4]   | 0,6 [0,2;1,0]  | 0,004  |
| FSS Änderung 12-26 Wo. | -0,2 [-0,5;0,1]  | -0,2 [-0,5;0,1]  | 0,0 [-0,4;0,4]   | 0,925  |
| MFIS 12 Wo.            | 36,8 [32,7;40,9]   | 45,8 [41,9;49,8]   | -9,0 [-14,4; -3,7]   | 0,001  |
| Physische Subskala     | 16,9 [15,1; 18,7]  | 21,1 [19,3;22,9]   | -4,2 [-6,6;-1,8]   | <0,001 |
| Kognitive Subskala     | 16,7 [14,5;18,8]   | 20,9 [18,8;23,1]   | -4,4 [-7,1;-1,5]   | 0,003  |
| Psychosoziale Subskala | 3,3 [2,7;3,9]  | 3,7 [3,1;4,3]  | -0,4 [-1,2;0,4]  | 0,280  |
| MFIS 26 Wo.            | 38,7 [34,9;42,5]   | 46,6 [43,0;50,2]   | -7,9 [-12,8;-3,0]  | 0,002  |
| Physische Subskala     | 18,0 [16,1;19,9]   | 22,0 [20,2;23,8]   | -4,0 [-6,5;-1,5]   | 0,002  |
| Kognitive Subskala     | 17,4 [15,5;19,2]   | 21,0 [19,3;22,8]   | -3,7 [-6,1;-1,3]   | 0,003  |
| Psychosoziale Subskala | 3,2 [2,6;3,8]  | 3,5 [3,0;4,1]  | -0,3 [-1,1;0,4]  | 0,345  |
| PSQI 12 Wo.            | 5,9 [4,9;6,9]  | 7,1 [6,1;8,0]  | -1,1 [-2,4;0,2]  | 0,083  |
| PSQI 26 Wo.            | 6,5 [5,7;7,4]  | 6,9 [6,1;7,8]  | -0,4 [-1,5;0,8]  | 0,501  |
| BDI-II 12 Wo.          | 10,3 [8,0;12,7]  | 12,4 [10,1;14,8]   | -2,1 [-5,2;1,0]  | 0,188  |
| BDI-II 26 Wo.          | 10,6 [8,1;13,1]  | 12,8 [10,3;15,3]   | -2,2 [-5,5;1,1]  | 0,186  |
| EDSS 12 Wo.            | 3,3 [3,1;3,5]  | 3,3 [3,1;3,5]  | -0,0 [-0,3;0,2]  | 0,771  |
| EDSS 26 Wo.            | 3,4 [3,2;3,6]  | 3,5 [3,3;3,7]  | -0,1 [-0,4;0,2]  | 0,414  |

|                                    |                  |                  |                 |       |
|------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-------|
| MSFC 12 Wo.                        | 0,1 [-0,1;0,2]   | -0,0 [-0,2;0,1]  | 0,1 [-0,0;0,3]  | 0,180 |
| Z-Score Bein                       | 0,1 [-0,1;0,2]   | -0,1 [-0,2;0,1]  | 0,1 [-0,1;0,4]  | 0,299 |
| Z-Score Arm                        | 0,1 [-0,1;0,3]   | -0,1 [-0,3;0,1]  | 0,2 [-0,1;0,5]  | 0,142 |
| Z-Score Kognition                  | 0,0 [-0,1;0,2]   | 0,1 [-0,1;0,2]   | -0,0 [-0,3;0,2] | 0,928 |
| MSFC 26 Wo.                        | 0,1 [-0,0;0,2]   | 0,1 [-0,0;0,2]   | 0,0 [-0,1;0,2]  | 0,687 |
| Z-Score Bein                       | 0,1 [0,0;0,3]    | 0,1 [0,0;0,3]    | 0,0 [-0,2;0,2]  | 0,985 |
| Z-Score Arm                        | 0,1 [-0,1;0,4]   | -0,0 [-0,2;0,2]  | 0,2 [-0,1;0,5]  | 0,230 |
| Z-Score Kognition                  | 0,1 [-0,2;0,3]   | 0,1 [-0,1;0,3]   | -0,0 [-0,3;0,3] | 0,782 |
| SF-12 Physische Summenskala 12 Wo. | 41,8 [39,4;44,1] | 39,7 [37,3;42,0] | 2,1 [-1,0;5,2]  | 0,176 |
| SF-12 Mentale Summenskala 12 Wo.   | 47,4 [44,4;50,3] | 45,4 [42,5;48,4] | 1,9 [-1,9;5,8]  | 0,323 |
| SF-12 Physische Summenskala 26 Wo. | 42,5 [40,0;45,0] | 39,6 [37,2;42,0] | 2,9 [-0,4;6,2]  | 0,081 |
| SF-12 Mentale Summenskala 26 Wo.   | 44,8 [42,1;47,6] | 44,9 [42,2;47,5] | -0,0 [-3,7;3,6] | 0,988 |
| HAQUAMS 12 Wo.                     | 2,2 [2,1;2,3]    | 2,2 [2,1;2,4]    | -0,1 [-0,2;0,1] | 0,419 |
| Fatigue / Denkfähigkeit            | 2,8 [2,5;3,0]    | 2,8 [2,6;3,1]    | -0,1 [-0,4;0,2] | 0,614 |
| Mobilität obere Extremität         | 2,3 [2,1;2,4]    | 2,3 [2,2;2,5]    | -0,0 [-0,2;0,1] | 0,626 |
| Mobilität untere Extremität        | 1,7 [1,5;1,8]    | 1,7 [1,6;1,9]    | -0,1 [-0,3;0,1] | 0,302 |
| Soziale Funktion                   | 2,1 [2,0;2,3]    | 2,1 [1,9;2,3]    | 0,0 [-0,2;0,3]  | 0,769 |
| Stimmung                           | 2,1 [1,9;2,3]    | 2,3 [2,1;2,4]    | -0,1 [-0,4;0,1] | 0,324 |
| HAQUAMS 26 Wo.                     | 2,2 [2,1;2,3]    | 2,3 [2,2;2,4]    | -0,1 [-0,2;0,1] | 0,331 |
| Fatigue / Denkfähigkeit            | 2,8 [2,6;3,0]    | 3,0 [2,8;3,2]    | -0,2 [-0,5;0,1] | 0,120 |
| Mobilität obere Extremität         | 2,4 [2,2;2,6]    | 2,4 [2,2;2,6]    | -0,0 [-0,2;0,2] | 0,886 |
| Mobilität untere Extremität        | 1,7 [1,6;1,9]    | 1,8 [1,6;1,9]    | -0,1 [-0,2;0,1] | 0,479 |
| Soziale Funktion                   | 2,0 [1,8;2,2]    | 2,1 [1,9;2,3]    | -0,0 [-0,3;0,2] | 0,684 |
| Stimmung                           | 2,1 [1,9;2,3]    | 2,2 [2,1;2,4]    | -0,1 [-0,4;0,2] | 0,442 |

#### 4.4.6 Gesamterfolge

Auf die Frage nach dem Gesamterfolg der Behandlung durch Akupunktur gaben nach 12 Wochen zwei Drittel der Patienten (69,4 %) eine Verbesserung an. Jeder Vierte (25 %) nahm keine Veränderung wahr und 5,6 Prozent der Patienten berichteten von einer Verschlechterung ihrer Symptome. Nach 26 Wochen ergab sich ein ähnliches, doch leicht verschobenes Bild. Noch mehr als die Hälfte der Patienten ( 58,3 %) berichtete von einer stattgefundenen Verbesserung, jeder Dritte (36,1 %) von mittlerweile unveränderten Symptomen und erneut 5,6 Prozent von einer Verschlechterung (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Patientenzufriedenheit nach 12 Wochen, Gesamterfolg der Behandlung

|  | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 41) |
|--|-------------------------------|
| <b>Patientenzufriedenheit nach 12 Wo</b> |                               |
| sehr unzufrieden [1] (n (%))             | 1 (2,7 %)                     |
| [2]                                      | 2 (5,4 %)                     |
| [3]                                      | 7 (18,9 %)                    |
| [4]                                      | 4 (10,8 %)                    |
| [5]                                      | 5 (13,5 %)                    |
| sehr zufrieden [6] (n (%))               | 18 (48,6 %)                   |
| <b>Gesamterfolg der Behandlung</b>       |                               |
| <b>nach 12 Wochen (n (%))</b>            |                               |
| verbessert (1)                           | 25 (69,4 %)                   |
| unverändert (2)                          | 9 (25,0 %)                    |
| verschlechtert (3)                       | 2 (5,6 %)                     |
| <b>nach 26 Wochen (n (%))</b>            |                               |
| verbessert (1)                           | 21 (58,3 %)                   |
| unverändert (2)                          | 13 (36,1 %)                   |
| verschlechtert (3)                       | 2 (5,6 %)                     |

#### 4.4.7 Patientenzufriedenheit

Die Patienten der Akupunktur-Gruppe waren zu einem Großteil (48,6 %) sehr zufrieden mit der erhaltenen Intervention. Nur ein einziger Patient berichtete, dass er sehr unzufrieden mit der durchlaufenen Akupunktur-Behandlung war (siehe Tabelle 8).

#### 4.4.8 Responder

Responder wurden mit einem FSS  $\leq 4$  definiert. Nach 12 Wochen erfüllten 12 Patienten der Akupunktur-Gruppe (30,8 %) dieses Kriterium gegenüber 3 Patienten (7,7 %) in der Kontroll-Gruppe. Nach 26 Wochen zeigte sich für die Akupunktur-Gruppe (11 (29,7 %)) und die Kontroll-Gruppe (3 (7,5 %)) ein nahezu identisches Bild (siehe Tabelle 9). Die Chance, ein Responder zu sein, war damit sowohl nach 12 Wochen (Odds ratio 6,4 [1,5;26,6],  $p = 0,011$ ) als auch nach 26 Wochen (11,1 [2,1;59,6],  $p = 0,005$ ) in der Akupunktur-Gruppe signifikant größer als in der Kontroll-Gruppe.

Tabelle 9: Responder

|                          | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | Kontroll-Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | Differenz<br>Kontroll- vs.<br>Akupunktur-<br>gruppe<br>(95 % CI) | p-Wert |
|--------------------------|--|--|--|--------|
| Responder 12 Wo. (n (%)) | 12 (30,8 %)  | 3 (7,7 %)  | 6,4 [1,5;26,6]   | 0,011  |
| Responder 26 Wo. (n (%)) | 11 (29,7 %)  | 3 (7,5 %)  | 11,1 [2,1;59,6]  | 0,005  |

#### 4.4.9 Kosten

Die Patienten erhielten  $20,5 \pm 6,7$  Akupunktursitzungen. Die Kosten dieser beliefen sich auf 549 EUR [509 ; 590]. Womit sich ein statistisch relevanter Unterschied gegenüber der Kontroll-Gruppe zeigte, da für diese keine relevanten Kosten für entsprechende Akupunktursitzungen anfielen ( $p < 0,05$ ) (siehe Tabelle 10). Die Gesamtkosten in der Akupunktur-Gruppe (4.976 EUR [2.999 ; 6.953]) und in der Kontroll-Gruppe (5.225 EUR [3.248 ; 7.202]) unterschieden sich nicht statistisch signifikant ( $p = 0,86$ , siehe Tabelle 10).

*Tabelle 10: Kosten nach 26 Wochen*

|                        | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | Kontroll-Gruppe<br>(n = 39)<br>Mittelwert<br>(95 % CI) | p-Wert |
|------------------------|--|--|--------|
| Akupunkturkosten (EUR) | 549 [509;590]  | 0 [-40;40]   | <0,05  |
| Direkte Kosten (EUR)   | 3.956 [2.797;5.116]                                      | 4.224 [3.181;5.267]                                    | 0,73   |
| Indirekte Kosten (EUR) | 2.297 [88;4.507]   | 1.789 [-451;4.047]                                     | 0,75   |
| Gesamtkosten (EUR)     | 4.976 [2.999;6.953]                                      | 5.225 [3.248;7.202]                                    | 0,86   |

#### 4.4.10 Veränderung der Fatigue

Nach einer 12-wöchigen Behandlungszeit wurden die Teilnehmenden gefragt, wie sich das Erleben ihrer Fatigue verändert hat. 15 Patienten (38,5 %) der Akupunktur-Gruppe berichteten, die Fatigue habe sich deutlich gebessert. Dies wurde von keinem Patienten aus der Kontroll-Gruppe berichtet. In der Kontroll-Gruppe gaben 69 Prozent (27) keine Besserung an im Gegensatz zu 18 Prozent (7) in der Akupunktur-Gruppe (siehe Tabelle 11). Nach 26 Wochen berichtete nur noch jeder sechste Patient (16 %) der Akupunktur-Gruppe von einer deutlichen Besserung der Fatigue, während dies nur von 2 Patienten (5 %) der Kontroll-Gruppe angegeben wurde. Eine deutliche Verschlechterung wurde von keinem Patienten der Akupunktur-Gruppe, hingegen von 10 Prozent (4) der Kontroll-Gruppe angegeben (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Veränderung der Fatigue nach 12 und 26 Wochen

|   | Akupunktur-Gruppe<br>(n = 39) | Kontroll-Gruppe<br>(n = 39) |
|---|-------------------------------|-----------------------------|
| <b>Nach 12 Wochen</b>                                   |                               |                             |
| Die Fatigue hat sich deutlich verbessert (n (%))        | 15 (38,5 %)                   | 0                           |
| Die Fatigue hat sich geringfügig verbessert (n (%))     | 14 (35,9 %)                   | 7 (17,9 %)                  |
| Die Fatigue hat sich nicht verändert (n (%))            | 7 (17,9 %)                    | 27 (69,2 %)                 |
| Die Fatigue hat sich geringfügig verschlechtert (n (%)) | 1 (2,6 %)                     | 4 (10,3 %)                  |
| Die Fatigue hat sich deutlich verschlechtert (n (%))    | 2 (5,1 %)                     | 1 (2,6 %)                   |
| <b>Nach 26 Wochen</b>                                   |                               |                             |
| Die Fatigue hat sich deutlich verbessert (n (%))        | 6 (16,7 %)                    | 2 (5,1 %)                   |
| Die Fatigue hat sich geringfügig verbessert (n (%))     | 15 (41,7 %)                   | 7 (17,9 %)                  |
| Die Fatigue hat sich nicht verändert (n (%))            | 10 (27,8 %)                   | 20 (51,3 %)                 |
| Die Fatigue hat sich geringfügig verschlechtert (n (%)) | 5 (13,9 %)                    | 6 (15,4 %)                  |
| Die Fatigue hat sich deutlich verschlechtert (n (%))    | 0                             | 4 (10,3 %)                  |

#### **4.4.11 Unerwünschte Ereignisse**

Insgesamt wurde die Akupunktur von den Patienten sehr gut vertragen. Wir sahen über den gesamten Studienzeitraum lediglich eine stationäre Behandlung eines Patienten bei einem akuten Schub seiner MS, welche einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis entspricht. Wir vermuten jedoch keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Studienintervention und diesem Ereignis. Darüber hinaus traten folgende unerwünschte Ereignisse auf: Es reagierte ein Patient achtmalig mit Rötungen an den Nadeleinstichstellen, insgesamt traten bei fünf Patienten einmalig Kopfschmerzen nach oder während der Akupunktur auf, bei zwei Patienten traten zweimalig kleinere Unterhauthämatome sowie bei einem Patienten zweimalig Schmerzen des N. ischiadicus auf. Jeweils einmal wurde von Patienten überdurchschnittliche Erschöpfung, Muskelkrämpfe, eine starke Erkältung, eine akute Verschlechterung der Fatigue oder eine Arbeitsunfähigkeit innerhalb des Interventionszeitraumes berichtet. Hierbei betrachteten wir die Rötung der Nadeleinstichstellen, Blutergüsse, Brennen und Schmerzen als unerwünschte Wirkungen der Akupunktur.

## 5 Diskussion

Für den Vergleich von Akupunktur und Normalversorgung weisen die Ergebnisse unserer Studie darauf hin, dass sich in einem deutschen Setting die Symptome der Fatigue bei MS Patienten durch eine zusätzliche Behandlung mit Akupunktur nach einem Zeitraum von 12 Wochen geringfügig reduzieren lassen, ohne aus gesamtgesellschaftlicher Sicht zusätzliche Kosten zu verursachen. Hinweise für einen Effekt auf Lebensqualität oder Funktion fanden sich nicht.

Stärken unserer Studie sind das randomisierte, kontrollierte und prospektive Studiendesign mit klaren Ein- und Ausschlusskriterien. Unsere Studie ist nach jetzigem Stand der Forschung die erste randomisierte, kontrollierte Studie zur zusätzlichen Behandlung mit Akupunktur bei MS-Fatigue (Bellmann-Strobl, 2018). Wenngleich wir unsere angestrebte Fallzahl nicht erreicht haben, kann als weitere Stärke eine hohe Fallzahl für eine Akupunkturstudie mit MS-Patienten, geringe Drop-out Raten und eine hohe Beteiligung an den Follow-up-Untersuchungen genannt werden. Die Einbeziehung verschiedener Zielparameter ergibt einen relativ umfassenden Eindruck von den Effekten der Intervention. Ebenso wurde die Akupunktur durch sehr erfahrene Akupunkteure nach einem semi-standardisierten Akupunktur-Protokoll durchgeführt. Sie war damit qualitativ hochwertig und ermöglicht auch eine gute Reproduzierbarkeit.

Der FSS als primärer Zielparameter unserer Studie ist ein etablierter und validierter Fragebogen, der in zahlreichen Untersuchungen zum Einsatz kommt (Valko, 2008). Er misst den Grad der Fatigue sowie den Einfluss der Erschöpfung auf das tägliche Leben (Krupp, 1989; Valko, 2008). Dieser zeigte sich bei den Patienten der Akupunktur-Gruppe statistisch signifikant um 0,6 Punkte gegenüber der Kontroll-Gruppe gesenkt, was auch als klinisch relevant eingeschätzt werden kann (Rooney, 2019).

Eine Wirkung der Akupunktur auf die Fatigue konnte auch im sekundären Zielparameter MFIS gemessen werden, einem häufig eingesetzten, aber nicht validierten Fragebogen (Yang, 2017). In dessen physischer als auch der kognitiven Subskala zeigten sich die Werte statistisch signifikant gesenkt. Alle Unterschiede zeigten sich auch über den Messzeitraum von 26 Wochen. Die Werte der psychosozialen Subskala des MFIS



zeigten insgesamt keine signifikanten Unterschiede. Dies kann dadurch erklärt werden, dass Fatigue von Patienten vor allem als ein Mangel an physischer und/oder mentaler Energie beschrieben wird (Guidelines 1998; Thomas, 2010b). Insgesamt kann für die Gesamtpopulation die Reduktion der Fatigue durch die Akupunktur als klinisch relevant gewertet werden (Rooney, 2019).

FSS und MFIS sind etablierte Fragebögen (Shangyan, 2018). Ein weiterer MS spezifischer Score zur Untersuchung der Fatigue wäre z.B. das Würzburger Erschöpfungsinventar, welcher auch als validierter Fragebogen hätte eingesetzt werden können (Flachenecker, 2006). Insgesamt erfassen die von uns verwendeten Scores vor allem subjektive Symptome. Darüber hinaus haben wir bei sekundären Zielparametern den ärztlich erhobenen EDSS und auch den MFSC zur besseren Objektivierung von Symptomen eingesetzt.

Insgesamt gibt es nur wenige Studien zur Wirkung von Akupunktur auf MS, deren Qualität und statistische Analysen ausreichend sind, um fundierte Aussagen zur Wirkung von Akupunktur auf MS zu treffen (Karpatkin, 2014). In einer Untersuchung von Foroughipour (Foroughipour, 2013) wurde die Entwicklung von Fatigue-Symptomen bei unter Amantadin therapierefraktären MS-Patienten untersucht. Unter Akupunktur und Amantadin konnte bei jedem vierten Patienten eine Reduktion der Fatigue-Symptome beobachtet werden. Auch Kim et al. (Kim, 2015) beobachteten in einer Untersuchung zur Wirkung von Akupunktur auf das chronische Fatigue Syndrom, allerdings ohne Bezug zur MS, signifikant positive Veränderungen. In beiden Studien wurde ebenfalls der FSS als primärer Zielparameter zur Untersuchung herangezogen. Bei Kim et al. wurde ein Messzeitraum von fünf Wochen mit zehn Akupunktursitzungen, bei Foroughipour et al. ein Zeitraum von zwei Monaten mit zwölf Sitzungen evaluiert (Kim, 2015; Foroughipour, 2013).

In unserer Studie haben wir den primären Zielparameter FSS nach 12 Wochen festgesetzt. In diesem Zeitraum fanden insgesamt 24 Akupunktursitzungen statt. Hier ist als klare Limitation zu sehen, dass in der Kontroll-Gruppe nur die regulären Studienvisiten zu Baseline, eine weitere Visite nach 12 und eine letzte nach 26 Wochen erfolgten. Dies stellt eine Schwäche unseres Studiendesigns dar. Die Patienten der Akupunktur-Gruppe hatten dadurch ein Vielfaches an Kontakt zu Ärzten und Therapeuten. Dieses hohe Maß

an therapeutischer Zuwendung ist in Bezug auf die positive Wirkung der Akupunktur zu hinterfragen und könnte eine Möglichkeit für die positive Wirkung der Akupunktur darstellen und durch den Placebo-Effekt erklärt werden (Kaptchuk, 1998). Dies sollte in nachfolgenden Studien explizit bei der Erstellung des Studiendesigns bedacht werden. Eine Verblindung der Studie oder eine Placebo-Kontroll-Gruppe sind Möglichkeiten, die Qualität einer solchen Studie weiter zu erhöhen (Jadad, 1996). So wäre es möglich, eine Kontroll-Gruppe mit Scheinakupunktur zu behandeln. Dabei würden zusätzliche Sitzungen mit Akupunkteuren in der Kontroll-Gruppe benötigt, was einen erhöhten zeitlichen Aufwand für die Patienten und erhebliche Mehrkosten für den Einsatz der Akupunkteure bedeuten würde. Eine weitere Möglichkeit wäre, die Patienten der Kontroll-Gruppe ebenso häufig zu Terminen ins Studienzentrum einzubestellen wie die Patienten der Akupunktur-Gruppe. Dadurch könnte ein ebenso häufiger Kontakt zu Ärzten oder zum Studienpersonal gewährleistet werden, was die Differenz beider Gruppen hinsichtlich des Kontaktes mindern würde.

Auffällig ist der mit über 70 Prozent sehr hohe Frauenanteil an der gesamten Studie. Dies kann darin begründet sein, dass Frauen häufiger von MS betroffen sind als Männer sowie offener gegenüber alternativen Therapieansätzen sind. Ein nationaler australischer Survey untersuchte die generelle Inanspruchnahme von komplementärer und alternativer Medizin. Hierbei zeigte sich, dass Frauen dreimal so häufig wie Männer alternative und komplementäre Therapieansätze nutzen (Yen, 2013).

Wirkungen der Akupunktur auf depressive Symptomatik, Schlafqualität, motorische oder funktionelle Fähigkeiten konnten in unserer Studie nicht beobachtet werden. Zum einen stand ein Einfluss auf motorische Fähigkeiten nicht im Fokus der Akupunkturbehandlung und erfuhr somit auch im Akupunkturprotokoll keine primäre Beachtung. Zum anderen galt ein EDSS >6 als Ausschlusskriterium. Damit wurden überhaupt nur leicht- bis mittelgradig beeinträchtigte Patienten in die Studie eingeschlossen. In einem Cochrane-Review von 2010 wird über eine unzureichende Wirkung von Akupunktur bei Depression berichtet (Smith, 2010; MacPherson, 2013). In einer neueren größer angelegten Studie konnten jedoch MacPherson et al. deutlich positive Effekte von Akupunktur auf depressive Symptome beobachten (MacPherson, 2014). In unserer Studie galt ein BDI-II > 29 bereits als Ausschlusskriterium, so dass maximal Patienten mit mittelgradigen depressiven Syndromen überhaupt in unsere Studie eingeschlossen

wurden. In der Studie von MacPherson et al. (2014) galt ein BDI > 20 überhaupt erst als Einschlusskriterium, so dass Menschen mit mittelgradigen und schweren depressiven Syndromen untersucht wurden. Gleichzeitig wurde das von uns verwandte Akupunktur-Protokoll spezifisch auf eine Reduzierung der MS-Fatigue ausgearbeitet und war nicht primär auf eine Verbesserung motorischer Fähigkeiten oder depressiver Symptomatik ausgelegt.

Veränderungen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten erfragten wir in unserer Studie mittels SF-12 als auch dem HAQUAMS als MS-spezifischem Fragebogen, der auch auf Symptome wie Spastik, Gehfähigkeit oder Blasenentleerungsstörungen eingeht. Über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Lebensqualität in beiden Gruppen. Im gleichen Zug jedoch berichtete etwa ein Drittel der Patienten der Akupunktur-Gruppe (39 %), ihre Fatiguesymptome haben sich nach 12 Wochen deutlich verbessert. Nach 26 Wochen gaben 42 Prozent der Akupunkturpatienten an, ihre Fatigue habe sich noch geringfügig verbessert. Es ist denkbar, dass Patienten, die nur an einem geringen Maß an Fatigue leiden, hier zwar positive Wirkungen wahrnehmen, sich jedoch keine relevante Veränderung ihrer Lebensqualität messen lassen. Sicherlich spielt auch hier eine Rolle, in welchem Maße die Lebensqualität der Patienten durch die MS insgesamt bereits beeinträchtigt ist. In einer Studie zum Zusammenhang von Lebensqualität und physischer Beeinträchtigung zeigten Garg et al., dass das Ausmaß der Fatigue ebenso in Verbindung mit der physischen und kognitiven Lebensqualität, wie auch mit depressiven Symptomen steht (Garg, 2016). Ein Zusammenhang zwischen Fatigue und körperlicher Beeinträchtigung konnte in dieser Untersuchung nicht verzeichnet werden. Jedoch wurde auch hier bestätigt, dass Fatigue das häufigste Symptom von MS Patienten überhaupt ist.

Andere nicht-medikamentöse Therapien wie Bewegungstherapie stehen ebenfalls im Fokus klinischer Untersuchungen, geben jedoch keine klare Evidenz über eine wirksame Reduktion der Fatigue (Heine, 2015). Eine Studie über Kognitive Verhaltenstherapie konnte hingegen gute Effekte auf Fatigue darstellen (van den Akker, 2017). Allen nicht-medikamentösen Therapien ist gemeinsam, dass sie eine sehr geringe Nebenwirkungsrate aufweisen (Heine, 2015), was sich auch in unserer Untersuchung wiederfindet. Die Akupunktur-Behandlung wurde von den Patienten sehr gut akzeptiert und vertragen. Im Vergleich hierzu wird bei konventionellen medikamentösen

Therapieansätzen mit z.B. Amantadin immer wieder von relevanten Nebenwirkungen bei bis zu 57 Prozent der Patienten berichtet, darunter Halluzinationen, Übelkeit, Schwindel, Angst oder Schlaflosigkeit (Pucci, 2007). In unserer Akupunktur-Gruppe wurden lediglich bei vereinzelt Patienten von kleineren Rötungen an den Einstichstellen, kleineren Hämatomen oder auch leichten Schmerzen an den Einstichstellen berichtet.

Ein Großteil der untersuchten Patienten war sehr zufrieden mit der Behandlung und gab subjektiv eine Verbesserung seiner Symptome an. In einer vorangegangenen Studie von Esmonde et al. unter MS-Patienten gaben ebenfalls 72 Prozent der Teilnehmenden an, dass sie Akupunktur als etwas hilfreich, hilfreich oder sehr hilfreich empfanden (Esmonde, 2008). Auch die Kosten für eine zusätzliche Akupunkturbehandlung im Vergleich zu den Gesamtkosten der Fatigue-Behandlung sind als gering zu werten. Mit durchschnittlichen Gesamtkosten von 4.976 EUR in der Akupunktur-Gruppe und 5.225 EUR in der Kontroll-Gruppe entsprechen die Kosten für die Akupunktur 10 Prozent und fallen in den Gesamtkosten nicht ins Gewicht.

Zu erwähnen ist schließlich, dass die ursprüngliche Anwendung der Akupunktur bei Fatigue in einem traditionell chinesischen Kontext normalerweise im Rahmen eines stationären Aufenthaltes geschieht, bei dem über einen Zeitraum von vier Wochen bis zu zehn Behandlungen pro Woche erfolgen. Es musste an dieser Stelle eine Anpassung der Therapiefrequenz auf den Kontext in Deutschland und die Umstände der Patienten vorgenommen werden. Diese stehen zum Teil noch im Berufsleben oder sind durch ihre körperlichen Einschränkungen nicht in der Lage, täglich ein Studienzentrum für eine Akupunktur-Behandlung aufzusuchen. Zusammen mit den chinesischen Experten wurde in Vorbereitung der Studie entschieden, die relativ hohe Anzahl von 24 Akupunktursitzungen über einen Zeitraum von 12 Wochen durchzuführen. Ob die höhere Frequenz der Akupunktur im traditionell chinesischen Kontext eine intensivere, geringere oder ähnliche Wirkung auf die Fatigue zeigt, sollte in folgenden Studien genauer betrachtet werden. Akupunktur hat über die letzten Jahrzehnte in der Öffentlichkeit einen großen Bekanntheitsgrad erlangt (Fisher, 1994). In unserer Studie hatte ein Großteil der Patienten sowohl aus der Akupunktur- als auch aus der Kontroll-Gruppe eine ausgesprochen hohe Erwartungshaltung gegenüber der Wirksamkeit der Akupunktur und eine entsprechend niedrige Erwartung gegenüber der unveränderten Therapie in der Kontroll-Gruppe.

**Ausblick und Schlussfolgerung**

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie geben bislang nur Hinweise zu möglichen Therapieansätzen. Es existiert keine klare Empfehlung zu einer evidenzbasierten Therapie der Fatigue bei MS (Veauthier, 2016). Nicht-medikamentöse Therapien wie Yoga, Entspannungstraining oder aerobes Ausdauertraining werden zunehmend von Patienten mit MS eingesetzt, als hilfreich eingeschätzt (Esmonde, 2012) und sollten daher weiter untersucht und entsprechend ihrer Wirksamkeit in Therapiekonzepte integriert werden.

Zusammenfassend bleibt Folgendes zu sagen: Fatigue ist ein sehr belastendes und einschränkendes Symptom der MS. Es ist weiterhin nötig, nicht-medikamentöse, nebenwirkungsarme Interventionen zur Behandlung dieser Symptome genauer zu untersuchen. In der dargestellten Studie zeigte die Akupunktur-Gruppe im Vergleich zur Normalversorgung einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Effekt auf Fatigue bei MS-Patienten. Akupunktur sollte damit weiter Gegenstand hochwertiger randomisierter, kontrollierter klinischer Studien sein.

## 6 Referenzen

- 1) Alvarenga-Filho, H., Papais-Alvarenga, R. M., Carvalho, S. R., Clemente, H. N., Vasconcelos, C. C., & Dias, R. M. (2015). Does fatigue occur in MS patients without disability? *International Journal of Neuroscience*, 125(2), 107-115.
- 2) Amtmann, D., Bamer, A. M., Noonan, V., Lang, N., Kim, J., & Cook, K. F. (2012). Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 57(2), 159-66.
- 3) Asano, M., & Finlayson, M. L. (2014). Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: Exercise, education, and medication. *Multiple Sclerosis International*, 2014, 798285.
- 4) Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Riemann, D., & Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the pittsburgh sleep quality index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(3), 737-740.
- 5) Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(3), 219-27.
- 6) Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of beck depression inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67(3), 588-97.
- 7) Bellmann-Strobl, J., D. Pach, Y. Chang, L. Pasura, B. Liu, S. F. Jager, R. Loerch, L. Jin, S. Blodt, B. Brinkhaus, M. Ortiz, T. Reinhold, S. Roll, S. Binting, F. Paul, C. M. Witt, and X. M. Shi. The effectiveness of acupuncture and mindfulness-based stress reduction (MBSR) for patients with multiple sclerosis associated fatigue – A study protocol and its rationale for a randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine* 20 (2018) 6–15.
- 8) Bock, J. O., Brettschneider, C., Seidl, H., Bowles, D., Holle, R., Greiner, W., & König, H. H. (2015). [Calculation of standardised unit costs from a societal perspective for health economic evaluation]. *Gesundheitswesen*, 77(1), 53-61.
- 9) Brazier, J. E., & Roberts, J. (2004). The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care*, 42(9), 851-9.
- 10) Bullinger, M., & Kirchberger, I. (1998). Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. (SF-36)-Handbuch für die deutschsprachige Fragebogen-version. Göttingen: Hogrefe.
- 11) Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.

- 12) Capone, F., Collorone, S., Cortese, R., Di Lazzaro, V., & Moccia, M. (2020). Fatigue in multiple sclerosis: The role of thalamus. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 26(1), 6-16.
- 13) Compston, A., & Coles, A. (2002). Multiple sclerosis. *Lancet* (London, England), 359(9313), 1221-31.
- 14) Cramer, H., Haller, H., Lauche, R., & Dobos, G. (2012). Mindfulness-based stress reduction for low back pain. A systematic review. *BMC Complement Altern Med*, 12, 162.
- 15) Eadie, J., van de Water, A. T., Lonsdale, C., Tully, M. A., van Mechelen, W., Boreham, C. A., Daly, L., McDonough, S. M., Hurley, D. A. (2013). Physiotherapy for sleep disturbance in people with chronic low back pain: Results of a feasibility randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(11), 2083-92.
- 16) Ellison, G. W., Myers, L. W., Leake, B. D., Mickey, M. R., Ke, D., Syndulko, K., & Tourtellotte, W. W. (1994). Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The cyclosporine multiple sclerosis study group. *Annals of Neurology*, 36 Suppl, S108-12.
- 17) Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, Müller T, Luedtke R, Franken U, Paul A, Spahn G, Michalsen A, Janssen O, E, Schedlowski M, Dobos G (2005). Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(5), 277-287.
- 18) Esmonde, L., & Long, A. F. (2008). Complementary therapy use by persons with multiple sclerosis: Benefits and research priorities. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 14(3), 176-84.
- 19) Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R., & Reingold, S. C. (1999). The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS society clinical outcomes assessment task force. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 5(4), 244-50.
- 20) Fisher, P., & Ward, A. (1994). Complementary medicine in europe. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 309(6947), 107-11.
- 21) Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21(1), 9-14.
- 22) Flachenecker, P., Müller, G., König, H., Meissner, H., Toyka, K. V., & Rieckmann, P. (2006). ["Fatigue" in multiple sclerosis. Development and validation of the "würzburger fatigue inventory for MS"]. *Der Nervenarzt*, 77(2), 165-6, 168-70, 172-4.



- 23) Flachenecker, P., Meissner, H., Frey, R., & Guldin, W. (2017). Neuropsychological training of attention improves ms-related fatigue: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Eur Neurol*, 78(5-6), 312-317.
- 24) Foroughipour, M., Bahrami Taghanaki, H. R., Saeidi, M., Khazaei, M., Sasannezhad, P., & Shoeibi, A. (2013). Amantadine and the place of acupuncture in the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: An observational study. *Acupuncture in Medicine : Journal of the British Medical Acupuncture Society*, 31(1), 27-30.
- 25) Garg, H., Bush, S., & Gappmaier, E. (2016). Associations between fatigue and disability, functional mobility, depression, and quality of life in people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 18(2), 71-7.
- 26) Gold, S. M., Heesen, C., Schulz, H., Guder, U., Mönch, A., Gbadamosi, J., Buhmann, C., & Schulz, K. H. (2001). Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7 (2), 119–130.
- 27) Gold, S. M., Schulz, H., Mönch, A., Schulz, K. -H., & Heesen, C. (2003). Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(4), 404-410.
- 28) Guidelines, M. S. C. F. C. P. (1998). Fatigue and multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis: Clinical practice guidelines. The Council.
- 29) Härter, M., Schorr, S., Schneider, F., Bundesärztekammer & Kassenärztliche BV (2017). Unipolare Depression : S3-Leitlinie/nationale Versorgungsleitlinie.
- 30) He, X. R., Wang, Q., & Li, P. P. (2013). Acupuncture and moxibustion for cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 14(5), 3067-74.
- 31) Heine, M., van de Port, I., Rietberg, M. B., van Wegen, E. E., & Kwakkel, G. (2015). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD009956.
- 32) Herlofson, K., & Larsen, J. P. (2002). Measuring fatigue in patients with parkinson's disease - the fatigue severity scale. *European Journal of Neurology*, 9(6), 595-600.
- 33) Hoffmann, S., Vitzthum, K., Mache, S., Spallek, M., Quarcoo, D., Groneberg, D.A., Uibel, S. Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. ISSN 1861-6704 *Prakt Arb med* 2009;17:12-18.
- 34) Hughes, C. M., McCullough, C. A., Bradbury, I., Boyde, C., Hume, D., Yuan, J., Quinn, F., & McDonough, S. M. (2009). Acupuncture and reflexology for insomnia: A feasibility study. *Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society*, 27(4), 163-8.



- 35) Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17(1), 1-12.
- 36) Jaeger, S., Paul, F., Scheel, M., Brandt, A., Heine, J., Pach, D., Witt, C. M., Bellmann-Strobl, J., & Finke, C. (2019). Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(4), 554-564.
- 37) Johansson, B., Bjuhr, H., & Rönnbäck, L. (2012). Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Injury*, 26(13-14), 1621-8.
- 38) Kabat-Zinn, J. (1982). An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results. *General Hospital Psychiatry*, 4(1), 33-47.
- 39) Kaptchuk, T. J. (1998). Powerful placebo: The dark side of the randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 351(9117), 1722-5.
- 40) Karpatkin, H. I., Napolione, D., & Siminovich-Blok, B. (2014). Acupuncture and multiple sclerosis: A review of the evidence. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2014, 972935.
- 41) Karussis, D. (2014). The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *J Autoimmun*, 48-49, 134-42.
- 42) Khazaei, M., Karevan, A., Taheri, M., & Ghafouri-Fard, S. (2019). Comparison of the effects of amantadine and ondansetron in treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clinical and Translational Medicine*, 8(1), 20.
- 43) Kim, S., Foley, F. W., Picone, M. A., Halper, J., & Zemon, V. (2012). Depression levels and interferon treatment in people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 14(1), 10-16.
- 44) Kim, J. E., Seo, B. K., Choi, J. B., Kim, H. J., Kim, T. H., Lee, M. H., Kang, K. W., Kim, J. H., Shin, K. M., Lee, S., Jung, S. Y., Kim, A. R., Shin, M. S., Jung, H. J., Park, H. J., Kim, S. P., Baek, Y. H., Hong, K. E., & Choi, S. M. (2015). Acupuncture for chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue: a multicenter, nonblinded, randomized controlled trial. *Trials*, 16, 314.
- 45) Kluger, B. M., Garimella, S., & Garvan, C. (2017). Minimal clinically important difference of the modified fatigue impact scale in parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 43, 101-104.
- 46) Kneipp, S. M., Kairalla, J. A., Stacciarini, J. M., Pereira, D., & Miller, M. D. (2010). Comparison of depressive symptom severity scores in low-income women. *Nursing Research*, 59(6), 380-8.

- 47) Kornek, B., Storch, M. K., Weissert, R., Wallstroem, E., Stefferl, A., Olsson, T., Linington, C., Schmidbauer, M., & Lassmann, H. (2000). Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*, 157(1), 267-76.
- 48) Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'hooghe, M. B., & Ilsbroux, S. (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*, 22(1), 91-100.
- 49) Krauth, C., Hessel, F., Hansmeier, T., Wasem, J., Seitz, R., & Schweikert, B. (2005). Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation - ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) [Empirical standard costs for health economic evaluation in Germany - a proposal by the working group methods in health economic evaluation]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 67(10), 736–746.
- 50) Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121-3.
- 51) Krupp, L. B., Serafin, D. J., & Christodoulou, C. (2010). Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(9), 1437-47.
- 52) Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- 53) Kühner, P. D. D. C., Bürger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und validität des revidierten beck-depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt*, 78(6), 651-656.
- 54) Ledinek, A. H., Sajko, M. C., & Rot, U. (2013). Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-l-carnitine on fatigue in multiple sclerosis--result of a pilot randomized, blind study. *Clin Neurol Neurosurg*, 115 Suppl 1, S 86-9.
- 55) Lerdal, A., Celius, E. G., & Moum, T. (2003). Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(5), 509-14.
- 56) Liljas, B. (1998). How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*, 13(1 Pt 1), 1-7.
- 57) Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National multiple sclerosis society (USA) advisory committee on clinical trials of new agents in multiple sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907-11.

- 58) MacPherson, H., Richmond, S., Bland, M., Brealey, S., Gabe, R., Hopton, A., Keding, A., Lansdown, H., Perren, S., Sculpher, M., Spackman, E., Torgerson, D., & Watt, I. (2013). Acupuncture and counselling for depression in primary care: A randomised controlled trial. *PLoS Med*, 10(9), e1001518.
- 59) MacPherson, H. (2014). Acupuncture for depression: State of the evidence. *Acupuncture in Medicine : Journal of the British Medical Acupuncture Society*, 32(4), 304-5.
- 60) Mariman, A., Vogelaers, D., Hanouille, I., Delesie, L., Tobback, E., & Pevernagie, D. (2012). Validation of the three-factor model of the PSQI in a large sample of chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(2), 111-113.
- 61) Mayer, D. J. (2000). Acupuncture: An evidence-based review of the clinical literature. *Annual Review of Medicine*, 51, 49-63.
- 62) Meibert, P., Michalak, J., & Heidenreich, T. (2011). Mindfulness-based stress reduction (MBSR). *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 61(7), 328-32.
- 63) Minden, S. L., Frankel, D., Hadden, L., Perloff, J., Srinath, K. P., & Hoaglin, D. C. (2006). The sonya slifka longitudinal multiple sclerosis study: Methods and sample characteristics. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(1), 24-38.
- 64) Möller, F., Poettgen, J., Broemel, F., Neuhaus, A., Daumer, M., & Heesen, C. (2011). HAGIL (hamburg vigil study): A randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(8), 1002-9.
- 65) Mücke, M., Cuhls, H., Peuckmann-Post, V., Minton, O., Stone, P., & Radbruch, L. (2015). Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD006788.
- 66) Müller-Nordhorn, J., Roll, S., & Willich, S. N. (2004). Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*, 90(5), 523-7.
- 67) Muñoz San José, A., Oreja-Guevara, C., Cebolla Lorenzo, S., Carrillo Notario, L., Rodríguez Vega, B., & Bayón Pérez, C. (2016). Psychotherapeutic and psychosocial interventions for managing stress in multiple sclerosis: The contribution of mindfulness-based interventions. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 31(2), 113-20.
- 68) Nayak, S., Matheis, R. J., Schoenberger, N. E., & Shiflett, S. C. (2003). Use of unconventional therapies by individuals with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 17(2), 181-91.

- 69) Pach, D., Bellmann-Strobl, J., Chang, Y., Pasura, L., Liu, B., Jäger, S. F., Loerch, R., Jin, L., Brinkhaus, B., Ortiz, M., Reinhold, T., Roll, S., Binting, S., Icke, K., Shi, X., Paul, F., Witt, C. M. Acupuncture for patients with multiple sclerosis associated fatigue – a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(Suppl 1):33.
- 70) Pompeii, L. A., Moon, S. D., & McCrory, D. C. (2005). Measures of physical and cognitive function and work status among individuals with multiple sclerosis: A review of the literature. *Journal of Occupational Rehabilitation*, 15(1), 69-84.
- 71) Pucci, E., Branãs, P., D'Amico, R., Giuliani, G., Solari, A., & Taus, C. (2007). Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD002818.
- 72) Rammohan, K. W., Rosenberg, J. H., Lynn, D. J., Blumenfeld, A. M., Pollak, C. P., & Nagaraja, H. N. (2002). 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*, 72(2), 179-83.
- 73) Razazian, N., Yavari, Z., Farnia, V., Azizi, A., Kordavani, L., Bahmani, D. S., Holsboer-Trachsler, E., & Brand, S. (2016). Exercising impacts on fatigue, depression, and paresthesia in female patients with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc*, 48(5), 796-803.
- 74) Reske, D., Pukrop, R., Scheinig, K., Haupt, W. F., & Petereit, H. -F. (2006). Messbarkeit von fatigue bei Multipler Sklerose mithilfe standardisierter Methoden im deutschsprachigen Raum. *Fortschritte Der Neurologie, Psychiatrie*.
- 75) Rooney, S., McFadyen, D. A., Wood, D. L., Moffat, D. F., & Paul, P. L. (2019). Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 35, 158–163.
- 76) Rosti-Otajärvi, E., Hämäläinen, P., Koivisto, K., & Hokkanen, L. (2008). The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurologica Scandinavica*, 117(6).
- 77) Shangyan, H., Kuiqing, L., Yumin, X., Jie, C., & Weixiong, L. (2018). Meta-analysis of the efficacy of modafinil versus placebo in the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 19, 85-89.
- 78) Shaygannejad, V., Janghorbani, M., Ashtari, F., & Zakeri, H. (2012). Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A randomized, blinded, crossover study. *Neurological Research*, 34(9), 854-8.
- 79) Smith, M. M., & Arnett, P. A. (2005). Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(5), 602-609.
- 80) Smith CA, Hay PP, MacPherson H (2010) Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 20: CD004046.

- 81) Stoll, S. S., Nieves, C., Tabby, D. S., & Schwartzman, R. (2012). Use of therapies other than disease-modifying agents, including complementary and alternative medicine, by patients with multiple sclerosis: A survey study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 112(1), 22-8.
- 82) Tejani, A. M., Wasdell, M., Spiwak, R., Rowell, G., & Nathwani, S. (2010). Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD007280.
- 83) Thomas, P. W., Thomas, S., Kersten, P., Jones, R., Nock, A., Slingsby, V., Green, C., Baker, R., Galvin, K., & Hillier, C. (2010a). Multi-centre parallel arm randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based cognitive behavioural approach to managing fatigue in people with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 10(1), 43.
- 84) Thomas, S., Thomas, P. W., Nock, A., Slingsby, V., Galvin, K., Baker, R., Moffat, N., & Hillier, C. (2010b). Development and preliminary evaluation of a cognitive behavioural approach to fatigue management in people with multiple sclerosis. *Patient Education and Counseling*, 78(2), 240-249.
- 85) Tintoré, M., Rovira, A., Rio, J., Nos, C., Grivé, E., Téllez, N., Pelayo, R., Comabella, M., Montalban, X. (2005). Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Annals of Neurology*, 57(2), 210-215.
- 86) Tulder, M.W., V. A., Cherkin, D. C., Berman, B., Lao, L., & Koes, B. W. (2000). Acupuncture for low back pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD001351.
- 87) Tur, C. (2016). Fatigue management in multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(6), 26.
- 88) Valko, P. O., Bassetti, C. L., Bloch, K. E., Held, U., & Baumann, C. R. (2008). Validation of the fatigue severity scale in a swiss cohort. *Sleep*, 31(11), 1601-1607.
- 89) van den Akker, L. E., Beckerman, H., Collette, E. H., Twisk, J. W., Bleijenberg, G., Dekker, J. TREFAMS-ACE Study Group. (2017). Cognitive behavioral therapy positively affects fatigue in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 23(11), 1542-53.
- 90) Veauthier, C., Hasselmann, H., Gold, S. M., & Paul, F. (2016). The berlin treatment algorithm: Recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J*, 7, 25.
- 91) Vickers, A. J., Vertosick, E. A., Lewith, G., MacPherson, H., Foster, N. E., Sherman, K. J., Irnich, D., Witt, C. M., Linde, K., & Acupuncture Trialists' Collaboration (2018). Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 19(5), 455-474.

- 92) Weinshenker, B. G. (1998). The natural history of multiple sclerosis: Update 1998. *Seminars in Neurology*, 18(3), 301-7.
- 93) Xie, Y., Wang, L., He, J., & Wu, T. (2008). Acupuncture for dysphagia in acute stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD006076.
- 94) Yang, T. T., Wang, L., Deng, X. Y., & Yu, G. (2017). Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 380, 256-261.
- 95) Yen, L., Jowsey, T., & McRae, I. S. (2013). Consultations with complementary and alternative medicine practitioners by older australians: Results from a national survey. *BMC Complement Altern Med*, 13, 73.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ronny Loerch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Wirksamkeit von Akupunktur bei Multiple Sklerose -Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom (Fatigue) selbstständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten und entsprechen den URM (s.o.). Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Potsdam, den 12.10.2020

.....  
Unterschrift



## **Anteilserklärung an etwaigen Publikationen**

Ronny Loerch hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Bellmann-Strobl, J., Pach, D., Chang, Y., Pasura, L., Liu, B., Jäger, S. F., Loerch, R., Jin, L., Blödt, S., Brinkhaus, B., Ortiz, M., Reinhold, T., Roll, S., Binting, S., Paul, F., Witt, C. M., Shi, X. The effectiveness of acupuncture and mindfulness-based stress reduction (MBSR) for patients with multiple sclerosis associated fatigue – A study protocol and its rationale for a randomized controlled trial. European Journal of Integrative Medicine 20 (2018) 6–15.

Ronny Loerch hat das Flowchart Fig. 1 erstellt, Literaturrecherche zu Hintergrund und Methodik betrieben, mitgewirkt an der Diskussion sowie Anteil an Überarbeitung und Freigabe des finalen Manuskriptes. Diese Inhalte sind ebenfalls in diese Arbeit eingegangen.

Weiterer Beitrag im Einzelnen:

Mitwirkung bei der Planung der Studie, Ausarbeitung und Zusammenstellung der Messinstrumente, Datenerhebung und Dateneingabe, Mitwirkung bei der Dateninterpretation.

.....  
Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

.....  
Unterschrift Doktorand



## 8 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

.....  
Unterschrift

## 9 Publikationsliste

Bellmann-Strobl, J., Pach, D., Chang, Y., Pasura, L., Liu, B., Jäger, S. F., Loerch, R., Jin, L., Blödt, S., Brinkhaus, B., Ortiz, M., Reinhold, T., Roll, S., Binting, S., Paul, F., Witt, C. M., Shi, X. The effectiveness of acupuncture and mindfulness-based stress reduction (MBSR) for patients with multiple sclerosis associated fatigue – A study protocol and its rationale for a randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine* 20 (2018) 6–15.

Pach, D., Bellmann-Strobl, J., Chang, Y., Pasura, L., Liu, B., Jäger, S. F., Loerch, R., Jin, L., Brinkhaus, B., Ortiz, M., Reinhold, T., Roll, S., Binting, S., Icke, K., Shi, X., Paul, F., Witt, C. M. Acupuncture for patients with multiple sclerosis associated fatigue – a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(Suppl 1):33.

## 10 Danksagung

Ich danke meinem Betreuer Dr. med. Daniel Pach für seine Anregungen, Hinweise, Korrekturen und vor allem seine unerschütterliche Geduld. Er hat mir gezeigt, worauf es bei wissenschaftlichem Arbeiten ankommt. Mein weiterer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Claudia M. Witt, MBA, die mir den Bereich der Mind-Body-Medicine eröffnet, mir die Möglichkeit zur Promotion gegeben und stets an mich geglaubt hat. Ich danke der Karl und Veronica Carstens-Stiftung für die Großzügigkeit meines Stipendiums.

Weiterhin danke ich meinen Wegbegleitern aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie Iris Bartsch, Beatrice Eden, Katja Icke, Dr. rer. medic. Dipl. Stat. Stephanie Roll und Sylvia Binting für ihre persönliche und fachliche Unterstützung. Darüber hinaus danke ich dem Team aus dem Neurocure Clinical Research Center, insbesondere Dr. med. Judith Bellmann-Strobl, Prof. Dr. med. Friedemann Paul und Katharina Stößlein für die praktische Umsetzung der Studie und die Möglichkeit zur Zusammenarbeit. Ich möchte mich auch bei der Tianjin-Universität für Chinesische Medizin und Prof. Shi Xuemin für ihre fachliche und vor allem tatkräftige Unterstützung bedanken, insbesondere bei den Wissenschaftlern und Akupunkteuren, die in Berlin vor Ort mitgewirkt haben: Yinghui Chang, Li Jin und Bin Liu.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Mutter, die mich auf den Weg der Medizin gebracht und mir das Studium ermöglicht hat. Ich danke meinen Freunden Anja und Jens für viele motivierende Worte und einen ruhigen Ort, an dem ich mich dieser Arbeit widmen konnte. Aber vor allem danke ich meiner lieben Ehefrau Stefanie, die mir so oft den Rücken freigehalten, sich liebevoll um unsere wunderbare Tochter Bella gekümmert und mir damit die Ruhe gegeben hat, neben der Klinik diese Promotion abzuschließen.