

Aus dem
NeuroCure Clinical Research Center
Exzellenzcluster NeuroCure
AG Klinische Neuroimmunologie
Prof. Dr. med. Friedemann Paul
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Habilitationsschrift

Fatigue bei Multipler Sklerose unter besonderer Berücksichtigung komorbider schlafmedizinischer Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Christian Veauthier
geboren am __.__.____ in Saarbrücken

Eingereicht: August 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Frau Prof. Dr. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf
2. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Peter Flachenecker, Bad Wildbad

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen.....	5
1. Einleitung	
1.1. Multiple Sklerose – Definition und Epidemiologie.....	8
1.2. Fatigue bei Multipler Sklerose (MS-Fatigue).....	10
1.2.1. Definition der MS-Fatigue.....	10
1.2.2. Fragebögen zur Erfassung der MS-Fatigue.....	11
1.2.3. Objektive Untersuchungen.....	14
1.2.3.1. Electroenzephalographie.....	14
1.2.3.2. Neuropsychologische Untersuchungen.....	16
1.2.3.3. Videolaufbanduntersuchung zur Erfassung einer motorischen Fatigue.....	18
1.2.4. Prävalenz der MS-Fatigue.....	19
1.2.5. Auswirkungen der MS-Fatigue auf die Erwerbstätigkeit.....	21
1.2.6. Pathophysiologie der MS-Fatigue.....	23
1.2.6.1. Inflammatorische Prozesse und Endokrinium.....	23
1.2.6.2. Strukturelle Hirnveränderungen, funktionelle Konnektivität und Bildgebung.....	24
1.2.7. Beeinflussung durch krankheitsmodulierende Therapeutika.....	27
1.2.8. Behandlungsmöglichkeiten der MS-Fatigue.....	28
1.3. Differentialdiagnostisch zu beachtende komorbide Erkrankungen.....	30
1.3.1. Depression.....	30
1.3.2. Internistische Erkrankungen, Medikamentennebenwirkungen.....	31
1.3.3. Schlafmedizinische Erkrankungen.....	31

1.3.3.1. Chronische Insomnie	32
1.3.3.2. Restless Legs Syndrom.....	35
1.3.3.3. Schlafbezogene Atemstörungen.....	36
1.3.3.4. Weitere schlafmedizinische Erkrankungen.....	37
1.3.3.5. Zusammenhang zwischen einer MS-Fatigue und schlafmedizinischen Erkrankungen.....	38
2. Eigene Arbeiten.....	40
2.1. Korrelation der MFIS- und FSS-Werte mit polysomnographischen Parametern sowie Alter und Geschlecht bei Patienten mit schlafmedizinischen Erkrankungen.....	40
2.2. Untersuchung des sogenannten „First-Night-Effect“ (Gewöhnungseffektes) bei ambulant durchgeführten konsekutiven Polysomnographien.....	54
2.3. Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Schlafstörungen bei MS-Patienten.....	64
2.4. Besserung der MS-Fatigue durch eine schlafmedizinische Therapie.....	81
2.5. Vermehrte periodische Beinbewegungen im REM-Schlaf bei MS-Patienten mit einem erhöhten Grad der Behinderung	88
3. Diskussion.....	96
4. Zusammenfassung.....	106
5. Literaturangaben.....	107
6. Danksagung.....	125
7. Erklärung.....	126

Abkürzungen

AASM	American Academy of Sleep Medicine
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
CIS	Clinically Isolated Syndrome
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DMT	Disease-Modifying Therapies
EDMUS	European Database for Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Electrooculogramm
EMG	Elektromyogramm
ESS	Epworth Schläfrigkeit Fragebogen
FNE	First-Night-Effect
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions
FSS	Fatigue Severity Scale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FK	Funktionelle Konnektivität
KIS	Klinisch-isoliertes Syndrom
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
IL	Interleukin
IRLSSG	International RLS Study Group
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MRT	Magnetresonanztomographie
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory

MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MS	Multiple Sklerose
MS Council	Multiple Sclerosis Council
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MWT	Multipler Wachbleibetest
N1	Schlafstadium Non-Rapid Eye Movements Stadium 1
N2	Schlafstadium Non-Rapid Eye Movements Stadium 2
N3	Schlafstadium Non-Rapid Eye Movements Stadium 3
NARCOMS	North American Research Committee on Multiple Sclerosis
NREM-Schlaf	Non-Rapid Eye Movements-Schlaf
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PDDS	Patient-Determined Disease Steps Scale
PLM	Periodic Leg Movements
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
PLM	Periodic Leg Movement Index
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PPMS	Primär Progrediente MS
RBD	REM Sleep Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement
RFNE	Reversed First-Night-Effect
RPLMI	Periodic Leg Movement Index in REM Sleep
RLS	Restless Legs Syndrom
ROC	Receiver Operating Characteristic

RRMS	Schubförmig Remittierende MS
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SPMS	Sekundär Progrediente MS
VAS	Visuelle Analog-Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem

Einleitung

1.1. Multiple Sklerose – Definition und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte, chronisch-entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des Zentralen Nervensystems (Gehirn, Rückenmark und Sehnerven). (1–3) Sie manifestiert sich häufig im jungen Erwachsenenalter, betrifft Frauen bis zu drei Mal häufiger als Männer und ist die häufigste zu einer motorischen Behinderung führende nicht-traumatische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. (4–6) Frauen zeigen in der Regel eine langsamere Krankheitsprogression im Vergleich zu Männern. (7,8) Welt-weit sind schätzungsweise mehr als zwei Millionen Menschen an einer MS erkrankt und die höchsten Prävalenz-Raten von bis zu 0,2% finden sich in Nordamerika und Europa. (6,9–11)

Die Ätiologie der MS ist nicht bekannt, allerdings scheinen verschiedene genetische Faktoren und Umweltfaktoren (z.B. Nikotinabusus, Vitamin D-Mangel, Eppstein-Barr-Virus-Infektionen etc.) ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer MS darzustellen. (12–15) Obwohl inflammatorische Prozesse eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der MS spielen, treten bei der MS bereits in einem frühen Stadium axonale Schädigungen und eine Abnahme des Hirnvolumens auf, welche im Laufe der Erkrankung weiter zunehmen und über das Altersmaß hinausgehen. (16–18)

Alle funktionalen Systeme des Zentralen Nervensystems (ZNS) können betroffen sein (Sehvermögen und Okulomotorik, motorisches und sensorisches System, Koordination und Gangbild, Vegetativum). (19,20) Des Weiteren kann es zu einer Beeinträchtigung der Stimmung, zu einer Fatigue und zu kognitiven Defiziten sowie Schlafstörungen kommen. (21–23) Der Grad der Behinderung wird mit der „*Expanded Disability Status Scale*“ (EDSS)

bestimmt, welche eine Verlaufsbeurteilung des Schweregrades ermöglicht. (24) Die EDSS-Skala beginnt bei 0 (normale neurologische Untersuchung, keine Beeinträchtigung) und endet bei 10 (Tod in Folge der MS).

Bei ca. 80-90% der MS-Patienten manifestiert sich die Erkrankung mit schubförmig auftretenden neurologischen Ausfällen, welche eine zentralnervöse Störung anzeigen (Englisch: „*relapsing-remitting multiple sclerosis*“, RRMS). (2,19) RRMS-Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung häufig außerdem eine unabhängig von Schüben auftretende sekundäre chronische Progredienz der neurologischen Defizite (Englisch: „*secondary progressive multiple sclerosis*“, SPMS), welche bereits kurze Zeit nach dem ersten Schub auftreten kann aber auch erst Jahrzehnte später. (19,20,25,26) Ca. 10-15% der MS-Patienten leiden von Beginn an unter einer primär-progredienten Verlaufsform ohne Schübe (Englisch: „*primary progressive multiple sclerosis*“, PPMS). (20,27)

Die Diagnose einer MS stützt sich auf die zuletzt 2017 revidierten Mc Donald-Kriterien. (3) Dabei werden für das Vorliegen einer MS mit Schüben entweder zwei klinische Schübe mit entsprechenden in der Kernspintomographie (MRT) objektivierbaren ZNS-Läsionen gefordert oder - sofern nur für einen Schub eine Läsion im MRT nachgewiesen werden kann - alternativ der Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT. (3) Die Diagnose einer Multiplen Sklerose kann jedoch auch bereits nach dem ersten Schub gestellt werden (klinisch-isoliertes Syndrom, KIS, oder Englisch: „*clinically isolated syndrome*“, CIS), sofern sich im MRT Zeichen einer räumlichen und zeitlichen Dissemination finden. Sollte bei einem KIS im MRT der Nachweis der zeitlichen Dissemination fehlen und nur die räumliche Dissemination kernspintomographisch nachweisbar sein, kann der Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese im Liquor den Nachweis der zeitlichen Dissemination durch das MRT ersetzen.

Eine weitere Voraussetzung für die Diagnose einer MS (neben dem Erfüllen der revidierten Mc Donald-Kriterien) ist jedoch auch, dass die klinische Symptomatik nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann. (3) Das heißt, dass die MS eine Ausschlussdiagnose ist und der differentialdiagnostischen Abklärung eine große Bedeutung zukommt. Die MS ist nicht heilbar, aber es existieren immunmodulierende bzw. Krankheitsverändernde medikamentöse Therapien (*Englisch: "disease-modifying therapies"*, DMT), welche die Schubrate vermindern und die Progression der Erkrankung verlangsamen können. (28)

1.2. Fatigue bei Multipler Sklerose

1.2.1. Definition:

Im Jahr 1998 hat eine internationale Arbeitsgruppe, das sogenannte „*Multiple Sclerosis Council*“ (*MS Council*), die Fatigue bei Multipler Sklerose (MS) definiert als:

„einen subjektiven Mangel an physischer oder mentaler Energie, der durch den Patienten selber oder die Betreuungsperson(en) wahrgenommen wird und ihn bei alltäglichen oder beabsichtigten Aktivitäten einschränkt“ (29)

Englisch:

„A subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired activities“. (30)

Des Weiteren unterschied das MS Council eine akute Fatigue bei MS von einer chronischen Verlaufsform. Für das Vorliegen einer chronischen Fatigue wurde das Vorliegen einer Fatigue über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen gefordert und Fatigue-Symptome sollten

dabei an mehr als der Hälfte der Tage auftreten. Das MS Council unterscheidet eine primäre Fatigue bei MS von einer sekundären, durch andere Ursachen verursachte Form (zum Beispiel durch eine Depression, Schlafstörungen oder Medikamente), weist jedoch darauf hin, dass es schwierig sein kann, eine primäre Fatigue von einer sekundären Fatigue, z.B. durch eine Schlafstörung, zu unterscheiden. (30) Bei MS-Patienten, welche an einer Fatigue und an einer chronischen Insomnie mit Ein- und Durchschlafstörungen leiden, stellt sich die Frage, ob die Fatigue auf die Insomnie oder die MS zurückzuführen ist. Das heißt der Zusammenhang zwischen der Insomnie und der Fatigue bzw. zwischen der Fatigue und der MS müsste bekannt sein, um die Fatigue in eine primäre oder sekundäre Form einzuteilen, was häufig nicht möglich ist. Deswegen kommt eine primäre Fatigue überwiegend dann in Frage, wenn andere Fatigue-Ursachen ausgeschlossen wurden. Wenn im Folgenden von „MS-Fatigue“ gesprochen wird, so ist darunter die chronische Verlaufsform der Fatigue bei Multipler Sklerose zu verstehen.

1.2.2. Fragebögen zur Erfassung der MS-Fatigue

Das „*Multiple Sclerosis Council*“ (MS Council) empfiehlt in ihrer Leitlinie die „*Modified Fatigue Impact Scale*“ (MFIS) auszufüllen, einen multidimensionalen Selbst-Auskunfts-Fragebogen, der den Einfluss der Fatigue auf physische, kognitive (mentale) und psychosoziale Funktionen erfassen soll. (30) Die Antworten auf die 21 Fragen der MFIS erfolgen auf einer Skala von 0 - 4 und werden anschließend zusammengezählt, wodurch sich Gesamtwerte von 0 bis 84 ergeben (je höher die Punktwerte desto ausgeprägter die Fatigue). In der ursprünglichen Veröffentlichung des MS Council von 1998 wird kein Grenzwert beschrieben, allerdings haben sich Punktwerte von 45 oder mehr Punkten als Grenzwert in der wissenschaftlichen Literatur etabliert (in manchen Studien wird auch ein geringerer Grenzwert von 38 Punkten verwendet).

(31,32) Der MFIS (*Modified Fatigue Impact Scale*) ist eine gekürzte Version der *Fatigue Impact Scale* (FIS), einem Fragebogen mit 40 Fragen, davon 20 Fragen zu sozialen Beeinträchtigungen und jeweils zehn Fragen zur Kognition und zu motorischen Beeinträchtigungen. (33) Die kürzere Version des MFIS enthält zehn Fragen zur Kognition, neun Fragen zur motorischen Fatigue und nur zwei Fragen zur sozialen Beeinträchtigung (folglich wurden bei der Reduktion des Umfangs vom FIS zum MFIS 18 Fragen zu sozialen Beeinträchtigungen und eine Frage zur motorischen Fatigue nicht übernommen). (*Anm.: Im Weiteren wird bei allen Abkürzungen von Fragebögen der männliche Artikel verwendet (z.B. „der MFIS“ als Kurzform von „der MFIS-Fragebogen“), auch wenn das Englische Wort „scale“ (Deutsch „Skala“) ebenso den weiblichen Artikel zugelassen hätte*).

Der MFIS zeigt eine gute Unterscheidung zu gesunden Kontrollpersonen und eine gute Retest-Reliabilität, allerdings eine hohe Korrelation sowohl mit Schmerzsyndromen als auch mit einer Depression. (34)

Häufig wird auch die unidimensionale „*Fatigue Severity Scale*“ (FSS) verwendet, welche die erste in die Literatur eingeführte MS-Fatigue-Skala überhaupt darstellte und welche nur aus neun Fragen besteht, wobei der Gesamtwert aus dem Mittelwert der Antworten gebildet wird (1 = trifft nicht zu; 7 = trifft zu; Gesamtwerte von 1,0 - 7,0; je höher die Werte desto ausgeprägter die Fatigue). (35,36) Als Grenzwert existiert beim FSS laut der ursprünglichen Veröffentlichung ein Punktwert von mindestens 4,6 Punkten - in manchen Studien werden jedoch auch Grenzwerte von 4,0 oder 5,0 Punkten verwendet. (35–38) Studien, in welchen auch gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden, zeigten wie beim MFIS eine gute Unterscheidung von MS-Fatigue-Patienten und gesunden Probanden, allerdings zeigte sich auch beim FSS eine deutliche Überlappung mit depressiven Symptomen. (34,35)

Die Punktwerte im FSS zeigen eine hohe Übereinstimmung und Korrelation mit den Punktwerten im MFIS. Allerdings scheint der MFIS die körperlichen Beeinträchtigungen sowie eine besonders schwere oder nur sehr leichte Fatigue besser abzubilden als der FSS. (34)

In einer Online-Studie füllten 365 MS-Patienten den MFIS und FSS aus sowie als Lebensqualitätsfragebögen die Multiple Sclerosis Impact Scale und den Euro Quality of Life-5D-Fragebogen. (39) In einer Regressionsanalyse fanden die Autoren, dass Änderungen des FSS-Wertes um 0,45 bis 0,88 Punkte und Änderungen des MFIS-Wertes um 3,86 bis 8,11 Punkte mit einer Änderung der Lebensqualität einhergingen.

Rietberg und Koautoren untersuchten die Veränderungssensitivität des MFIS und FSS in der holländischen Übersetzung, um zu bestimmen wie groß der Messfehler der Fragebögen ist und welche Änderung der MFIS- und FSS-Werte eine klinische Bedeutsamkeit hat. (40) Die Autoren bestimmten dabei zur Bestimmung des Stichprobenfehlers in wiederholten Untersuchungen als Maß der Streuung die statistische Größe der kleinsten nachweisbaren Änderung (Englisch: smallest detectable change, SDC). Dabei zeigte sich, dass erst eine Änderung des FSS-Wertes größer 1,46 klinisch bedeutsam ist (um über dem Stichprobenfehler zu liegen) und im MFIS liegen erst Änderungen, welche größer als 16,2 Punkte sind über dem Stichprobenfehler. Somit würden die o.g. Veränderungen des FSS-Wertes von bis zu 0,88 Punkten im FSS und bis zu 8,11 Punkten im MFIS noch im Bereich des Stichprobenfehlers liegen. Eine Studie, welche die arabische Version des MFIS validierte, fand ebenfalls eine kleinste nachweisbare Änderung von 14,68 Punkten im MFIS. (41)

Selbst wenn sich somit die verschiedenen (unterschiedlichen) Grenzwerte im MFIS und FSS im Bereich des Stichprobenfehlers bewegen, ist die Nutzung eines FSS-Grenzwertes von 5,0 kritisch zu sehen, da bei diesem höheren Grenzwert evtl. auch MS-Fatigue-Patienten in die Nicht-Fatigue-Gruppe eingeschlossen werden und der geringere Grenzwert von 4,0 im FSS

kann dazu führen, dass andererseits Patienten ohne eine klinisch relevante Fatigue in die Fatigue-Gruppe eingeschlossen werden.

An weiteren validierten MS-Fatigue-Fragebögen gibt es noch den *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20), die *Visuelle Analog-Skala* (VAS) und die *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions* (FSMC). (32,36,42,43)

1.2.3. Objektive Untersuchungen

1.2.3.1. *Electroenzephalographie*

Der medizinische Terminus „*Fatigue*“ suggeriert zwar, dass es sich bei der Fatigue nicht bloß um eine Müdigkeit handelt, allerdings bestehen keine eindeutigen objektiven Unterscheidungskriterien oder validierte Testverfahren um eine (zum Beispiel durch ein Schlafdefizit) verursachte Müdigkeit von einer MS-Fatigue sicher zu unterscheiden. (44) Eine MS-Fatigue lässt sich jedoch objektiv von einer durch eine Schlafstörung oder einen Schlafmangel hervorgerufenen Schläfrigkeit anhand des Multiplen Schlaflatenztestes (MSLT) oder des Multiplen Wachbleibetestes (MWT) abgrenzen, da eine Schläfrigkeit mit einer Einschlafneigung einhergeht, welche mit diesen beiden Tests gemessen werden kann. (45)

In der Schlafmedizin erfolgt die Klassifikation des Schlafes anhand eines sogenannten Hypnogramms, worunter man ein 6-Kanal-EEG (Elektroenzephalogramm) versteht, welches durch die bilateralen EOG (Electrooculogramm) und ein Kinn-EMG (Elektromyogramm) ergänzt wird. (46) Das 6-Kanal-EEG beinhaltet zwei frontale, zwei zentrale und zwei okzipitale EEG-Elektroden, welche jeweils zum kontralateralen Mastoid abgeleitet werden. Somit gibt es eine rechte frontale, eine rechte zentrale und eine rechte okzipitale Elektrode und eine linke frontale, eine linke zentrale und eine linke okzipitale Elektrode. Nach den Empfehlungen der

Amerikanischen Schlafmedizinischen Gesellschaft (American Academy of Sleep Medicine, AASM) werden die rechten Elektroden zur Schlafstadien-Klassifikation herangezogen und die linken stellen Reserveelektroden dar für den Fall, dass die rechten Elektroden artefiziell werden. Es werden somit sechs aktive Elektroden verkabelt (zwei frontal, zwei zentral und zwei okzipital), welche jeweils zum kontralateralen Mastoid abgeleitet werden. (46)

Die Schlafstadien-Einteilung basiert auf 30-Sekunden-Epochen des Hypnogramms, welche dann einem Schlafstadium zugeordnet werden: Wach, Schlaf Stadium N1, N2, N3 oder REM-Schlaf - bzw. wenn dies bzgl. Bewegung nicht eindeutig möglich sein sollte auch als Sonderfall „Bewegung“. REM ist die Abkürzung für Englisch: „*rapid eye movement*“ und der Buchstabe „N“ in der Abkürzung N1, N2 und N3 leitet sich von der Bezeichnung Non-REM ab für den Schlaf, der außerhalb des REM-Schlafes stattfindet.

Bezüglich der Schlafstadien-Klassifikation sei auf die standardisierte Schlafstadien-Klassifikation der AASM verwiesen. (46) Auf die verschiedenen Formen und Konzepte der Schläfrigkeit, welche in der Schlafmedizin eine wichtige Rolle spielen (so z.B. die mittels MWT gemessene Unfähigkeit Wachheit aufrecht zu erhalten im Sinne einer reduzierten Vigilanz einerseits oder die im MSLT objektivierbare Einschlafneigung in monotonen Situationen, in denen Schlaf erlaubt oder sogar gewünscht ist, andererseits) soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden, da es für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung ist und es sei auf die entsprechende Literatur verwiesen. (45,47,48) Im Folgenden wird allgemein von Schläfrigkeit gesprochen ohne verschiedene Formen der Schläfrigkeit genauer zu unterscheiden.

Im Gegensatz zur Messung der Schläfrigkeit, welche wie erwähnt anhand der Schlafstadien-Klassifikation im MSLT oder MWT objektiviert werden kann, kann die Müdigkeit nicht standardisiert mittels des EEG oder Hypnogramm gemessen werden. Es gibt zwar vereinzelte

Studien, welche zeigten, dass ein Schlafentzug, welcher sowohl mit Müdigkeit als auch mit einer Einschlafneigung einhergehen kann, auch EEG-Veränderungen im Wach-EEG verursachen kann - allerdings bestehen keine validierten electroenzephalographischen Tests der Müdigkeit und zudem gibt es keine Daten, welche außerhalb des Kontextes einer Schlafstörung oder eines Schlafdefizits erhoben worden sind und welche nur die Müdigkeit und nicht gleichzeitig auch die Schläfrigkeit messen. (49,50) Dem EEG (oder genauer gesagt, dem Hypnogramm: EEG, EOG und EMG) kommt aber dennoch diagnostisch eine gewisse Bedeutung zu, da der Nachweis einer Schläfrigkeit klinisch den Verdacht auf eine schlafmedizinische Erkrankung aufwirft und somit als Hinweis für eine (evtl. bislang nicht diagnostizierte) komorbide schlafmedizinische Erkrankung anzusehen ist. (21)

Somit kann eine Fatigue - im Gegensatz zur Schläfrigkeit, welche im Hypnogramm objektiviert werden kann - nicht electroenzephalographisch gemessen werden. Der Nachweis einer vermehrten Schläfrigkeit im Hypnogramm geht allerdings klinisch über eine Fatigue hinaus und weist auf eine komorbide schlafmedizinische Erkrankung (oder einen Schlafmangel) hin. Schlafmedizinische Untersuchungen am Tage zur Bestimmung der Schläfrigkeit kommt deswegen in der Differentialdiagnostik eine gewisse Bedeutung zu.

1.2.3.2. Neuropsychologische Untersuchung

Der Begriff kognitive Fatigue und mentale Fatigue wird in der wissenschaftlichen Literatur synonym gebraucht. (51) Bei 34-65% aller MS Patienten kommt es – je nach verwendetem Test, Alter und Studienpopulation - im Laufe der Erkrankung zu kognitiven Defiziten mit einer verminderten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen und der Aufmerksamkeitsfähigkeit. (37,52–57)

Es bestehen verschiedene neuropsychologische Testverfahren zur Messung einer kognitiven Beeinträchtigung bei MS. (43,58) Ein häufig genutzter Test ist der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), welcher ein Teil des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ist. (59–61) Der MSFC besteht aus einem Gehstrecken-Test (Englisch: „*25-step walking test*“), einem Test der Armfunktion (Englisch: "*9-Hole Peg test*") und dem PASAT zur Messung der Kognition. (61) Ein internationales Experten-Gremium hat den MACFIMS (Englisch: "*Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis*") zur Untersuchung der Kognition bei MS etabliert. (62,63) Die Durchführung des MACFIMS dauert ca. anderthalb Stunden. Der BICAMS (Englisch: "*Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*", ebenfalls durch ein Experten-Team erstellt) stellt einen wesentlich kürzeren Test dar, welcher nur ca. 15 Minuten dauert. (64) In zunehmendem Maße werden der MACFIMS und der BICAMS zur neuropsychologischen Testung im Rahmen von Studien eingesetzt. Bezüglich des Zusammenhanges zwischen einer MS-Fatigue und kognitiven Beeinträchtigungen ist die Datenlage allerdings widersprüchlich. (65) In einigen Studien war eine MS-Fatigue mit kognitiven Defiziten assoziiert, in anderen Studien nicht. (33,66–71) Darüber hinaus kann eine MS-Fatigue in den neuropsychologischen Tests auch durch eine Depression beeinflusst sein, welche einen wesentlichen Störfaktor darstellt. (43,72–74)

Braley und Koautoren untersuchten 38 MS-Patienten mit dem MACFIMS und mit einer Polysomnographie. (75) Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem OSA und dem visuellen Gedächtnis, dem verbalem Gedächtnis sowie exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeitsfähigkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis.

1.2.3.3. Videolaufbanduntersuchung zur Erfassung einer motorischen Fatigue

In Fragebögen korreliert eine motorische MS-Fatigue ebenfalls mit einer Depression; allerdings besteht die Möglichkeit eine motorische Fatigue mittels einer Video-Laufband-

Untersuchungen zu objektivieren. (43,76) Dabei werden MS-Patienten gefilmt, während sie bis zur Erschöpfung auf einem Laufband laufen. Durch die zunehmende Belastung kann es zu einer Veränderung des Gangbildes mit einem ausgeprägten Fall-Fuß, Stolpern, Durchschlagen des Knies und einer Zunahme der Ataxie kommen. (77,78) Diese objektivierbaren Gangbildveränderungen können nicht durch eine Depression erklärt werden. Mittels fMRT-Studien (funktionelle Kernspintomographie) wurden bei MS Patienten mit motorischer Fatigue Funktionsstörungen der subkortikal-kortikalen motorischen Bahnen nachgewiesen. (79)

Neben der Video-Laufband-Untersuchung wurden auch Messungen mit einem Vigorimeter durchgeführt. (73) Darunter versteht man die Messung der Hand- und Fingerkraft durch repetitives Drücken eines mit dem Druckmessgerät (Vigorimeter) verbundenen Gummiballes. Das Nachlassen (Erschöpfung) wurde als motorische Fatigue gewertet. Allerdings war diese Erschöpfung mit einem subjektiven Gefühl der Fatigue assoziiert und nicht mit einer Abnahme der objektiv gemessenen Kraft. (73) Auch bei der Messung mit dem Vigorimeter stellt die Depression einen wichtigen Störfaktor dar.

Zusammenfassend kann eine Schläfrigkeit mittels einer Untersuchung im Schlaflabor objektiviert werden, was einen Befund darstellt, der nicht gut im Rahmen einer primären MS-Fatigue zu erklären ist und für eine (evtl. bislang noch nicht diagnostizierte) schlafmedizinische Erkrankung spricht. Eine reine Müdigkeit, welche nicht mit einer Schläfrigkeit einhergeht und ebenso durch eine schlafmedizinische Erkrankung oder zu wenig Schlaf oder durch Medikamente und auch durch viele andere Erkrankungen verursacht sein kann, lässt sich jedoch nicht durch objektive Messungen von einer MS-Fatigue unterscheiden. Ebenso stellt eine Depression einen wichtigen Störfaktor in Fragebögen und neuropsychologischen Tests dar und kann durch diese Untersuchungen auch nicht eindeutig von einer primären MS-

Fatigue unterschieden werden. Mittels einer Video-Laufband-Untersuchung kann jedoch eine motorische MS-Fatigue objektiv nachgewiesen werden.

1.2.4. Prävalenz der MS-Fatigue

Die Prävalenz der MS-Fatigue wird in verschiedenen Studien zwischen 50 und 96% angegeben, wobei ca. die Hälfte aller Patienten mit MS-Fatigue (47%) täglich unter der Fatigue leiden. (35,80–87) Dies wurde in Studien an konsekutiven MS-Patienten belegt (sowohl unbehandelten Patienten als auch MS-Patienten mit immun-modulierender Therapie) als auch in der Auswertung von Register-Daten. (35,80–84,86,87) Im Register des Nordamerikanischen Forschungsausschusses für Multiple Sklerose (*North American Research Committee on Multiple Sclerosis*; NARCOMS) gaben 6691 von 9077 MS Patienten an unter einer Fatigue zu leiden (74%). (84)

Bezüglich des Krankheitsverlaufes ist anzumerken, dass eine MS-Fatigue bereits zu Beginn der MS als erstes Krankheitssymptom auftreten kann und dass sogar das Vorliegen einer Fatigue bei einem KIS einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer MS darstellt. (88,89) In der NARCOMS-Studie nahm die MS-Fatigue in den ersten 14 Jahren nach Beginn der Erkrankung zu, zeigte dann aber keinen weiteren Anstieg mehr. (80,84,90)

In einer prospektiven Studien mit insgesamt 587 konsekutiven MS-Patienten sowie in einer retrospektiven Analyse des New Yorker MS Consortiums mit 2768 eingeschlossenen MS Patienten fanden sich insgesamt niedrigere Fatigue-Werte bei schubförmiger MS. (80,83) In der o.g. NARCOMS-Studie zeigten jedoch MS-Patienten mit einem akuten Schub in den vorangegangenen Monaten deutlich höhere Fatigue-Werte als MS-Patienten mit einer PPMS oder als Patienten mit einer schubförmigen MS, welche bereits seit längerem schubfrei sind.

(91) Letztere (MS-Patienten mit einer schubförmigen MS, welche bereits seit längerem schubfrei sind) wiesen jedoch signifikant geringere Fatigue-Werte auf als PPMS-Patienten und MS-Patienten mit einem Schub in den vergangenen Monaten. (84) Ein akuter Schub bei MS führt zu einer Zunahme der MS-Fatigue. (91)

Allerdings konnten in den o.g. Studien diese Unterschiede in der Ausprägung der MS-Fatigue bei verschiedenen Verlaufsformen der MS (schubförmig mit oder ohne sekundäre Progredienz oder PPMS) nicht mehr nachgewiesen werden, sobald man in einer multivariaten Analyse den Grad der Behinderung und die Krankheitsdauer als Variablen einbezog. (83,84) Bezüglich des Zusammenhangs zwischen einer MS-Fatigue und einem höheren Behinderungsgrad (gemessen mit dem EDSS oder in der NARCOMS-Studie mit der *Patient-Determined Disease Steps Scale*; PDDS) besteht eine widersprüchliche Datenlage: manche Studien fanden einen Zusammenhang der Fatigue mit einem erhöhten EDSS-Wert, andere Studien fanden diesen Unterschied nicht (wobei aus methodischen Gründen darauf hinzuweisen ist, dass der fehlende Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges natürlich nicht gegen diesen spricht).

Für einen möglichen Zusammenhang der MS-Fatigue mit einem erhöhten Grad der Behinderung spricht jedoch, dass gerade Studien mit einer höheren Fallzahl (wie zum Beispiel in der retrospektiven Analyse des New Yorker MS Consortiums mit 2768 eingeschlossenen MS Patienten oder in der NARCOMS-Studie mit 6691 Patienten) einen Zusammenhang zwischen der MS-Fatigue und einem erhöhten Grad der Behinderung nachwiesen und dass diesbezüglich negative Studien entweder nur geringe Fallzahlen aufwiesen oder die Fatigue mit der VAS erhoben. (33,35,83,84,86,87,90) Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang der MS-Fatigue mit dem Geschlecht oder dem Alter. (80,84,92,93)

Zusammenfassend kann geurteilt werden, dass es wahrscheinlich einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Behinderung und der MS-Fatigue gibt: je höher der Grad der Behinderung, desto ausgeprägter die MS-Fatigue. Die erhöhten Fatigue-Werte bei längerer Krankheitsdauer und bei SPMS oder PPMS sind nicht unabhängig vom Grad der Behinderung, sondern diese erhöhten Fatigue-Werte könnten auch durch einen erhöhten Grad der Behinderung erklärt werden. Der Zusammenhang der MS-Fatigue mit einer Verlaufsform der MS ist somit nicht zweifelsfrei gesichert.

Welche Faktoren genau bei einem akuten Schub ursächlich sind für den Anstieg der MS-Fatigue während des Schubes kann derzeit nicht genau beurteilt werden. Mögliche Ursachen sind inflammatorische Prozesse, Nebenwirkungen der Schub-Therapie, Stress, Verschlechterung einer Depression, Schlafstörungen, Zunahme des Grades der Behinderung und viele weitere Faktoren.

1.2.5. Auswirkung der MS-Fatigue auf die Erwerbstätigkeit:

Für circa ein Viertel aller MS Patienten (26%) stellt die MS-Fatigue das sie am meisten belastende Symptom dar und für etwas mehr als die Hälfte aller MS-Patienten (55%) gehört es zu einem der sie am meisten beeinträchtigenden Symptome. (33,35,94) Der MS-Fatigue kommt darüber hinaus auch deswegen eine große sozialmedizinische Bedeutung zu, da die MS-Fatigue bei MS-Patienten einen der häufigsten Gründe für einen Arbeitsplatzverlust oder eine vorzeitige Berentung darstellt. (94–96)

Eine kanadische Studie fand, dass 76% aller untersuchten MS-Patienten nicht erwerbstätig waren. (96) Daten einer US-amerikanischen landesweiten Umfrage („*National Multiple Sclerosis Survey*“) zeigten, dass von 949 MS-Patienten, welche vor der Erkrankung

erwerbstätig waren (davon 62,5% zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der MS), zum Zeitpunkt der Umfrage nur noch 20,3% erwerbstätig waren. (97) Eine Querschnittsstudie an 8867 MS Patienten aus dem o.g. NARCOMS-Register zeigte, dass 56% der MS Patienten nicht erwerbstätig waren. In einer nachfolgenden prospektiven Studie wurde untersucht, was bei denjenigen MS Patienten, welche erwerbstätig waren, zum Arbeitsplatzverlust führte. Eine MS-Fatigue stellte neben einem erhöhten Grad der Behinderung sowie kognitiven Beeinträchtigungen einen Risikofaktor für den Verlust der Arbeitsstelle dar. (98) Deutsche Registerdaten zeigten, dass nur 50,9% der deutschen MS-Patienten in erwerbsfähigem Alter angestellt waren und 2,1% eine Erwerbsunfähigkeitsrente bezogen. (87)

Eine norwegische Studie zeigte, dass 55% der MS Patienten nicht erwerbstätig waren. (99) In dieser Studie war die Wahrscheinlichkeit erwerbstätig zu sein besonders hoch bei jungen MS-Patienten mit hoher beruflicher Qualifikation, kurzer Krankheitsdauer, geringer MS-Fatigue sowie geringem Grad der Behinderung. Smith und Arnett untersuchten Faktoren, welche zum Wechsel von Vollzeit zu Teilzeit oder zum Arbeitsplatzverlust führten. (100) Während 90% derjenigen MS Patienten, welche von Vollzeit zu Teilzeit gewechselt sind, dafür die MS-Fatigue als ursächlich ansahen, sahen 86% der MS Patienten, welche ihren Arbeitsplatz ganz verloren hatten, einen erhöhten Grad der Behinderung dafür als Ursache (der EDSS war bei diesen MS-Patienten ebenfalls signifikant erhöht). (100) Es ist hervorzuheben, dass in dieser Studie kein Zusammenhang gefunden wurde zwischen dem Erwerbsstatus und dem Alter, Geschlecht, Intelligenzquotienten (gemessen mit der Shipley Institute of Living Scale), der Krankheitsdauer, Dauer seit Erstmanifestation der MS und den kognitiven Funktionen.

Zusammenfassend findet sich in allen Studien eine verringerte Beschäftigungsquote bei MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und die meisten Studien identifizierten die MS-Fatigue als einen diesbezüglich wichtigen Risikofaktor (neben einem erhöhten Grad der Behinderung als weiterem wesentlichen Risikofaktor). Die Studie von Smith und Arnett spricht

dafür, dass eine MS-Fatigue vor allem bei denjenigen MS-Patienten, welche noch nicht wegen eines sehr hohen Grades der Behinderung ohnehin schon ihre Arbeit verloren haben, der wichtigste Faktor ist, der zur Reduktion der Arbeitszeit und zu Wechsel in Teilzeitarbeit führt.

1.2.6. Pathophysiologie der MS-Fatigue

1.2.6.1. *Inflammatorische Prozesse und Endokrinium*

Viele Studien, vor allem tierexperimentelle Studien, haben gezeigt, dass Zytokine und andere pro-inflammatorische Agenzien Symptome erzeugen können, die in manchen Aspekten der Fatigue gleichen (Hyperaktivität, Appetitmangel, Hyperthermie). (101) Diese im Englischen auch „*sickness behavior*“ genannten Symptome wurden vor dem Hintergrund, dass es sich bei der MS um eine Autoimmunerkrankung handelt, als ein Modell der MS-Fatigue angesehen. (102)

In einer Studie fand sich zwar ein schwacher signifikanter Zusammenhang der MS-Fatigue mit Interleukin (IL)-6 (Odds Ratio 1.24; 1.06-1.45, $p=0,008$) sowie eine heterogene Datenlage bezüglich des C-reaktiven Proteins; allerdings fanden sich keine weiteren Befunde, die diese Hypothese erhärten könnten, insbesondere fanden sich nach Kontrolle von Störfaktoren normale Werte für IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-17, Tumor-Nekrose-Faktors-alpha, Interferon-gamma, und Neopterin und für das Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1. (103–106)

Studien bezüglich des Cortisol-Profiles und der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zeigten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse und keine eindeutigen Hinweise für die Verursachung der MS-Fatigue durch eine Störung des Endokriniums. (107–111) Somit konnte bislang eine Verursachung der MS-Fatigue durch pro-inflammatorische Agenzien und das Endokrinium nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

1.2.6.2. *Strukturelle Hirnveränderungen, funktionelle Konnektivität und Bildgebung*

Des Weiteren wurde in mehreren Studien der Frage nachgegangen, ob eine MS-Fatigue möglicherweise durch strukturelle Hirnveränderungen oder Störungen der funktionellen Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen entstehen könnte. Bezüglich struktureller, kernspintomographisch nachweisbarer ZNS-Veränderungen bei MS-Fatigue fanden sich in verschiedenen Studien sehr heterogene und unterschiedliche Befunde. (29) Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit dieser Studien zudem durch unterschiedliche Studiendesigns mit verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien und verschiedenen Methoden eingeschränkt. Auf Grund der möglichen Beeinflussung durch Störfaktoren und unter Berücksichtigung der heterogenen Daten ist es nicht zweifelsfrei möglich die MS-Fatigue mit umschriebenen, strukturellen Hirnveränderungen in einem bestimmten Bereich des ZNS zu korrelieren. Allerdings finden sich bei MS-Fatigue in mehreren Studien Hinweise für Veränderungen im Bereich der Basalganglien - und dies sowohl mittels 1,5 Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) als auch mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie. (79,112–114)

Mittels fMRT wurde die funktionelle Konnektivität (FK) verschiedener Hirnbereiche untereinander bei MS-Patienten mit MS-Fatigue im Vergleich zu MS-Patienten ohne MS-Fatigue und zu Gesunden untersucht. (114,115) Dabei war die FK zwischen Basalganglien und Precuneus, Pars posterior des Gyrus cinguli und medialem präfrontalen Kortex vermindert. (114) Andererseits war die FK zwischen dem Nucleus caudatus und dem Motorkortex als auch zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem sensomotorischen Kortex sowie inferiorem parietalen Gyrus erhöht. (114,115) Die FK zwischen Nucleus caudatus sowie ventralem Striatum und sensomotorischem Kortex und frontalen, parietalen und temporalen Kortex-Regionen war jedoch vermindert. (115) Die Autoren folgerten, dass die verminderte FK zwischen dem Striatum und dem

sensomotorischen Kortex als Beeinträchtigung des Aufmerksamkeits- und Belohnungs-Netzwerkes aber auch die erhöhte FK zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und sensorischen Kortex-Arealen an der Entstehung der MS-Fatigue beteiligt sein könnten. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass sich aus der veränderten FK keine Kausalität ableiten lässt, sondern dass es sich hierbei um eine Beschreibung und statistische Korrelation handelt.

Kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, welche als Untersuchungsmethode die 31-Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) bei MS-Fatigue-Patienten verwandte, einem Verfahren, das von der MRT-Spektroskopie abgeleitet wurde und bei dem Phosphor-Isotope mit einer spezifischen Frequenz angeregt werden. (116) Die Autoren der Studie argumentieren, dass diese Untersuchungsmethode es erlaube, Energieträger in verschiedenen Hirnregionen zu messen und eine Aussage über deren Zusammenhang mit einer MS-Fatigue zu treffen.

Dreißig MS-Patienten mit einer progressiven Verlaufsform wurden untersucht. Mittels 31-Phosphor-MRS wurden die Kreatinphosphat- und beta-Adenosintriphosphat (β -ATP)-Werte beidseits frontoparietal und im Centrum semiovale bestimmt. Beide, sowohl Kreatinphosphat als auch β -ATP, stellen wichtige Energieträger in Zellen dar und regulieren verschiedene Prozesse, welche zur Energiegewinnung notwendig sind. (117) Die Autoren fanden eine signifikante lineare Korrelation zwischen den FSS- und den β -ATP-Werten und interpretierten diesen Befund als möglichen Hinweis für eine mögliche ATP-Überproduktion und geringen ATP-Verbrauch.

Zaini und Ko-Autoren untersuchten 17 RRMS-Patientinnen und 15 weibliche Kontroll-Personen mittels MRS und bestimmten dabei die Werte der Metabolite N-Acetyl-aspartat (NAA) und Kreatin. (118) Anhand des FSS-Grenzwertes von 4,0 (in der Studie wurde eine

FSS-Gesamtpunktzahl von 36 angegeben, da die einzelnen Punktwerte der FSS-Antworten zusammengezählt wurden, was geteilt durch 9 Items einen gemittelten FSS-Wert von 4,0 ergibt) wurden die MS-Patientinnen in zwei verschiedene Subgruppen eingeteilt (niedrige und hohe Fatigue). MS-Patientinnen mit hohen Fatigue-Werten wiesen niedrigere NAA/Kreatin-Werte in der tegmentalen Pons auf als Kontroll-Personen. Beim Vergleich der NAA/Kreatin-Werte mit anderen Hirnarealen (z.B. Kleinhirn) zeigte sich, dass diese Veränderungen durch erhöhte Kreatin-Werte erklärt werden konnten. Des Weiteren zeigte sich, dass diese Werte Veränderungen in der weißen Substanz widerspiegeln. Die Autoren erklärten diese Veränderungen entweder durch eine NAA/Kreatin-Dysbalance oder durch eine vermehrte Gliose in diesem Bereich.

Auch bei diesen Untersuchungen handelt es sich letztendlich um statistische Korrelationen, welche nicht eine Erklärung für die Verursachung der MS-Fatigue liefern. Darüber hinaus handelt es sich um einzelne Studien und es wäre zu begrüßen, wenn diese Untersuchungsergebnisse durch andere Studien wiederholt, belegt und ergänzt werden.

Zusammenfassend haben die bisher durchgeführten Studien die Ätiologie der MS-Fatigue bislang nicht erklären können. Insbesondere liegen derzeit keine ausreichend validen Daten vor, welche eine Genese der Fatigue im Rahmen von pro-inflammatorischen Prozessen oder neuroendokrinen Störungen belegen. Die Datenlage bzgl. einer Korrelation einer MS-Fatigue mit strukturellen ZNS-Veränderungen ist sehr heterogen und schwer einzuordnen. Dass die MS-Fatigue dadurch verursacht sein könnte, dass zur Bewältigung von Aufgaben mehr Hirnareale einbezogen werden (auf Grund der durch die MS verursachten strukturellen und funktionellen ZNS-Veränderungen) als dies bei Gesunden notwendig wäre, stellt zwar eine plausible Hypothese dar; diese ist derzeit jedoch nicht wissenschaftlich belegt. Als gesichert kann jedoch angenommen werden, dass bei MS-Fatigue-Patienten die FK zwischen verschiedenen Hirnarealen verändert ist und dass dies mit einer veränderten Aktivierung von

ZNS-Arealen einhergeht, wobei es sich jedoch um eine statistische Korrelation handelt, welche keine Aussage über die Kausalität zulässt.

1.2.7. Beeinflussung durch krankheitsmodulierende Therapeutika

Aus den NARCOMS Registerdaten lässt sich kein Zusammenhang ableiten zwischen einer MS-Fatigue einerseits und einer immun-modulierenden Therapie andererseits. Allerdings wiesen Patienten, welche in den vorangegangenen sechs Monaten von Interferon-Beta auf Glatirameracetat umgestellt wurden, niedrigere Fatigue-Werte auf als andere Patienten. (84) Mehrere andere Studien zeigten jedoch eine Besserung der MS-Fatigue sowohl nach Behandlung mit Interferon-beta als auch mit Glatirameracetat oder Dimethylfumarat. (119–123) Die Auswirkung einer Therapie mit Natalizumab auf eine MS-Fatigue kann derzeit noch nicht sicher abgeschätzt werden, da die Datenlage nicht eindeutig ist. (124–127) Eine Behandlung mit Fingolimod und Teriflunomid führten in Studien nicht zu einer signifikanten Verbesserung der MS-Fatigue. (128–133) Für Ocrelizumab und Cladribin existieren noch keine Daten.

1.2.8. Behandlungsmöglichkeiten der MS-Fatigue

In der Vergangenheit wurden mehrere klinische Studien zur medikamentösen Therapie der MS-Fatigue mit Modafinil, Pemolin, Amantadin und Carnitin durchgeführt und die Autoren dieser Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. (29) Sechs verschiedene Metaanalysen untersuchten die vorliegenden randomisierten und kontrollierten Studien zur medikamentösen Therapie der MS-Fatigue und fünf dieser sechs Metaanalysen fanden für

keines der o.g. Medikamente einen Effekt. Nur eine Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Amantadin die MS-Fatigue signifikant bessert. (134–139) Dabei ist jedoch anzumerken, dass diese eine Metaanalyse von 2010 drei Studien zur Wirkung von Amantadin einschloss, welche vor 1996 durchgeführt wurden und dass später durchgeführte Studien, welche keinen Effekt von Amantadin zeigten, dabei noch nicht berücksichtigt wurden. (29,138)

In Deutschland ist kein Medikament zur Behandlung der MS-Fatigue zugelassen. Allerdings ist in Deutschland der reversible Kaliumkanalblocker Fampridin (4-Aminopyridin) zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten mit einem EDSS-Wert von 4-7 zugelassen, welcher bei manchen Patienten auch einen positiven Effekt auf die MS-Fatigue haben kann. (140,141) Eine Placebo-kontrollierte Studie zeigte eine signifikante Abnahme der MS-Fatigue durch eine Behandlung mit Alfacalcidol (einem aktiven Vitamin-D3-Metaboliten). (142) In mehrere Studien besserte sich die MS-Fatigue durch eine kognitive Verhaltenstherapie oder Achtsamkeitsbasierte Therapieverfahren oder Krankengymnastik. (90,135,143–146)

In einer Meta-Analyse wurden die Effekte von Achtsamkeitsbasierten Maßnahmen, kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) und Fatigue-Management-Programmen auf die MS-Fatigue miteinander verglichen. (135) Dabei fand sich, dass die KVT den stärksten Effekt auf die MS-Fatigue hatte.

Khan und Amatya untersuchten 39 systematische Reviews, welche den Effekt einer Rehabilitationsbehandlung im Rahmen einer klinischen Studie auf das Funktionsniveau und die gesellschaftliche Teilhabe von MS-Patienten zum Inhalt hatten. (147) Die Autoren fanden starke Hinweise (Englisch: "*strong evidence*") für eine Verbesserung der Aktivität und der gesellschaftlichen Teilhabe durch eine Physiotherapie bzw. Rehabilitationsbehandlung und starke Hinweise für einen positiven Effekt bewegungsfördernder Schulungsprogramme auf die

MS-Fatigue. Die Autoren fanden auch einen mittleren Wirkungsnachweis (Englisch: "*moderate evidence*") für den Effekt eines langfristigen multimodalen Rehabilitationsprogramms auf das Aktivitäts-Niveau und die gesellschaftliche Teilhabe sowie ebenfalls einen mittleren Wirkungsnachweis des positiven Effektes einer KVT auf eine Depression bei MS-Patienten.

Eine Metaanalyse zeigte eine Besserung der MS-Fatigue durch transkranielle Gleichstromstimulation. (148) Obwohl es vereinzelt kontrollierte Studien gibt, welche mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) einen positiven Effekt auf die MS-Fatigue beschrieben (als Kontrollgruppe diente eine Scheinstimulation) wurde in der o.g. Metaanalyse zusammenfassend kein positiver Effekt der rTMS auf die MS-Fatigue nachgewiesen. (148,149) Da bei der rTMS jedoch der Stimulationsort sowie die Intensität, Frequenz und Dauer des Impulses entscheidend sind, könnte es natürlich sein, dass zukünftige Studien mit anderen Stimulationsprotokollen einen positiven Effekt der rTMS auf die MS-Fatigue erbringen könnten, insbesondere vor dem Hintergrund der derzeitigen spärlichen Datenlage. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist eine Wirksamkeit der rTMS auf die MS-Fatigue jedoch nicht sicher nachgewiesen.

1.3. Differentialdiagnostisch zu beachtende komorbide Erkrankungen

1.3.1. Depression

MS-Patienten leiden häufig unter einer komorbiden Depression, welche die häufigste komorbide Erkrankung bei der MS überhaupt darstellt. (150,151) Die Prävalenzraten der Depression in zahlreichen Studien zu diesem Thema variieren allerdings beträchtlich zwischen 3,8% und 68,4%, was nicht nur an den Messmethoden liegen kann, da auch

Studien, welche die gleichen standardisierten Fragebögen genutzt haben (z.B. nur den Beck Depression Inventory oder die Hospital Anxiety and Depression Scale oder die Center for Epidemiologic Studies Scale) ebenfalls sehr variable Prävalenzraten von 6,9% bis 70,1% zeigten. (150)

Kontrollierte Studien, welche die Prävalenz der Depression bei MS mit der Prävalenz der Depression in der Allgemeinbevölkerung verglichen, zeigten ebenfalls sehr variable Prävalenzraten (5 - 58.9%), allerdings fanden sich in allen Studien deutlich höhere Prävalenzraten bei MS-Patienten im Vergleich zu den Kontroll-Gruppen. (150) Dies zeigte sich auch bei unterschiedlichen depressiven Syndromen. Die Odds Ratio (OR) für eine Punktprävalenz einer schweren Depression war mit 2,3 bis 6,2 bei MS deutlich erhöht; ebenso für eine Lebenszeitprävalenz (OR 6,7). (150) Die OR für eine Dysthymie lag bei 2,7 und für eine Depression allgemein bei 1,6 - 6,7.

In einer kanadischen Studie war die Inzidenz der Depression bei MS-Patientinnen zwar höher als bei männlichen MS-Patienten (26%), allerdings war dieser Unterschied geringer ausgeprägt als in der Allgemeinbevölkerung (in der kanadischen Allgemeinbevölkerung wiesen Frauen eine um 50% höhere Inzidenz im Vergleich zu Männern auf). (152) Somit kommt es bei Männern zu einer deutlicheren Risikoerhöhung bzgl. einer Depression.

1.3.2. Internistische Erkrankungen und Medikamentennebenwirkungen

Das MS Council empfiehlt als Basis-Diagnostik eine internistische Untersuchung. (153) Laborchemisch sollten eine Anämie, eine Hypothyreose, eine Nieren- und Leberinsuffizienz sowie ein Vitamin-D-Mangel und ein Eisenmangel ausgeschlossen werden. (65) Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die Fatigue durch eine chronische obstruktive Lungenerkrankung

(COPD, Englisch: „*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*“) mitverursacht sein kann und ggf. sollte diesbezüglich eine Lungenfunktion erfolgen; die Blutgase sollten bestimmt werden. (65) Im Falle eines Nikotinabusus sollte die Frage der Nikotinkarenz thematisiert werden und bei einem Abstinenzwunsch eine entsprechende Unterstützung angeboten werden (Raucherentwöhnung). (65)

Gefragt werden sollte auch nach einer Einnahme von Drogen und Medikamenten, welche eine Fatigue verschlechtern können. Das MS Council listet eine große Anzahl an Medikamenten auf, welche in mehr als 5% der Einnahme zu einer Fatigue führen (Analgetika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Antihistaminika, Antihypertensiva, Asthma-Medikamente, Benzodiazepine, Neuroleptika und andere). (153). Ungefähr die Hälfte der MS-Patienten nehmen gelegentlich, häufig oder regelmäßig vor dem Schlafengehen frei verkäufliche Sedativa zur Selbstmedikation gegen Schlafstörungen. (154,155) Diese Medikamente gehen häufig mit einem Überhang einher, führen am nächsten Morgen zu einer Müdigkeit und können zu erhöhten Fatigue-Werten in Fragebögen führen. (154,155)

1.3.3. Schlafmedizinische Erkrankungen

Ungefähr drei Viertel aller MS Patienten leiden an schlafmedizinischen Erkrankungen. (156–158) Auf Grund der eingangs beschriebenen sehr limitierten Therapie-Optionen der MS-Fatigue kommt der Diagnostik schlafmedizinischer Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu. Zum besseren Verständnis werden einige der am häufigsten bei MS auftretenden Schlafstörungen im Folgenden dargestellt.

1.3.3.1. Chronische Insomnie

Die Diagnose einer chronischen Insomnie erfolgt anhand der diagnostischen Kriterien der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, nach Englisch: „*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*“) der World Health Organisation (WHO) oder anhand des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM, nach Englisch: „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“) seitens der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft oder anhand der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD, nach Englisch: „*International Classification of Sleep Disorders*“) seitens der American Academy of Sleep Medicine (AASM). (159–161) Allen drei diagnostischen Manualen beinhalten als Mindest-Kriterium, dass die Schlafstörung (Einschlaf- oder Durchschlafstörung oder Früherwachen) an mindestens drei Nächten pro Woche auftreten muss. Abgesehen von diesem Mindest-Kriterium unterscheiden sich die Manuale jedoch teilweise voneinander. Das ICD-10 fordert explizit, dass es sich um eine nicht-organische Schlafstörung handelt - im Gegensatz zum DSM oder ICSD, welche lediglich fordern, dass die Schlafstörung nicht durch eine andere Ursache besser erklärt werden kann. Das DSM und ICSD fordern wiederum, dass es tagsüber auf Grund des gestörten Nachtschlafes zu einer Beeinträchtigung kommt (Müdigkeit oder Konzentrationsstörungen oder Gereiztheit oder andere Symptome), was jedoch kein Mindest-Kriterium des ICD-10 darstellt. (159–161) Deswegen ist ein Vergleich von Studien zur Prävalenz der chronischen Insomnie methodisch häufig nicht möglich. Je nachdem, welche Manuale verwendet werden, zeigen sich auch unterschiedliche Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung. Während Ein- und Durchschlafstörungen bei 33-37% der Allgemeinbevölkerung bestehen, leiden nur 16-21% an diesen Schlafstörungen mindestens drei Mal pro Woche und wenn man die strengeren DSM-Kriterien mit konsekutiven Beeinträchtigungen auf Grund des gestörten Schlafes

tagsüber anlegt, leiden nur 6% der Allgemeinbevölkerung an einer chronischen Insomnie. (162–164)

Der Beeinträchtigung am Tage kommt somit eine entscheidende diagnostische Bedeutung zu und bei MS-Fatigue Patienten lässt es sich im Einzelfall oft nicht sicher beurteilen, ob die Fatigue durch die chronische Insomnie oder durch die MS selbst verursacht wird. Die chronologische Abfolge der Schlafstörungen, des Auftretens der Fatigue und der Erstmanifestation der MS kann eine Zuordnung erleichtern. Eine chronische Insomnie ist häufiger bei MS-Patientinnen im Vergleich zu männlichen MS Patienten. (165)

Bezüglich der Frage, ob die chronische Insomnie bei MS-Patienten häufiger ist als in der Allgemeinbevölkerung, kann keine genaue Aussage getroffen werden, da Vergleichsstudien fehlen. In einer deutschen und in einer portugiesischen Studie an konsekutiven MS-Patienten fand sich eine Prävalenz einer chronischen Insomnie anhand der zweiten Auflage des ICSD von ca. 25%, allerdings muss angemerkt werden, dass die Rekrutierung der MS-Patienten aus der Hochschulambulanz in beiden Studien möglicherweise einen Selektionsbias darstellte. (21,165)

Die Diagnose einer chronischen Insomnie ist zunächst eine klinische Diagnose und kann ohne apparative Zusatzuntersuchungen gestellt werden. (166) Polysomnographien können im Falle einer Therapieresistenz oder fehlender typischer Einschlafstörungen mit überwiegender Durchschlafstörung durchgeführt werden, um eine anderweitige Schlafstörung nicht zu übersehen. (166,167) Die Behandlung der chronischen Insomnie unterscheidet sich bei MS-Patienten nicht von Patienten ohne MS. (168) Die Europäische Behandlungs-Leitlinie empfiehlt zur Behandlung der chronischen Insomnie eine kurzfristige medikamentöse Behandlung mit kurz-wirksamen Benzodiazepin-Analoga (sogenannte Z-Drugs) oder Antidepressiva oder eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT). (166) In zwei Studien, in

welchen MS Patienten mit KVT behandelt wurden, verbesserte die KVT zwar die Insomnie-Symptome, aber die chronische Insomnie bestand mit geringerer Intensität der Symptome weiter fort. (169,170) Bei MS-Patienten, welche zusätzlich an einer komorbiden Depression litten und an einer Telefon-basierten verhaltenstherapeutischen Intervention teilnahmen, besserten sich die Insomnie und die Depression - aber auch in dieser Studie bestand die chronische Insomnie bei ca. der Hälfte der Teilnehmer weiter fort, wenn auch in geringerem Ausmaß (v.a. bei denjenigen Teilnehmern, welche an einer schweren depressiven Episode zu Beginn der Studie litten). (171) Wie bereits erwähnt kann die Selbstmedikation mit frei verkäuflichen Medikamenten auf Grund der langen Wirkdauer dieser Medikamente (z.B. bei freiverkäuflichen Antihistaminika) und konsekutivem Überhang ebenfalls zur Entstehung einer MS-Fatigue beitragen. (154,155)

Gemäß den derzeitigen Konzepten zur Entstehung einer chronischen Insomnie spielen sowohl genetische Faktoren als auch weitere Persönlichkeits-immanente Faktoren (Neurotizismus, Perfektionismus u.a.) eine Rolle. (167) Neben diesen prädisponierenden Faktoren zur Entstehung einer chronischen Insomnie existieren meist weitere auslösende Ereignisse, die dann zur Manifestation der Insomnie führen und aufrechterhaltende Faktoren, welche zur Chronifizierung beitragen. (167) Faktoren, die durch aufrechterhaltende emotionale und kognitive Prozesse sowie spezifische Verhaltensmuster zur Chronifizierung beitragen, untersuchte eine Studie, welche MS-Patienten mit und ohne Insomnie sowie Insomnie-Patienten ohne MS in drei Subgruppen einteilte und miteinander verglich. (168) MS-Patienten, welche an einer Insomnie erkrankt waren, unterschieden sich dabei nicht von nicht an einer MS erkrankten Insomnie-Patienten. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass sich die aufrechterhaltenden Faktoren der chronischen Insomnie (Verhaltensweisen und emotionale sowie kognitive Prozesse) bei MS-Patienten nicht von Insomnie-Patienten ohne MS unterscheiden.

1.3.3.2. *Restless Legs Syndrom*

Die Diagnose des Restless Legs Syndrom (RLS) wird klinisch anhand der vier essentiellen diagnostischen Kriterien der International RLS Study Group (IRLSSG) gestellt. (172) Das RLS wird definiert als ein Bewegungsdrang der Beine (manchmal auch aller vier Extremitäten), meist begleitet durch Missempfindungen der Beine, welcher in Ruhe, meist gegen Abend auftritt (oder sich abends verstärkt) und sich durch Bewegung bessert. (161)

Die Prävalenz des RLS von 19% bei MS-Patienten ist viermal höher als bei Kontroll-Personen aus der Allgemeinbevölkerung. (173,174) Im Vergleich zu MS Patienten ohne RLS weisen MS Patienten mit RLS häufiger Rückenmarks-Läsionen auf. (175)

Die Behandlung des RLS unterscheidet sich bei MS-Patienten nicht von der Behandlung von RLS-Patienten ohne MS. Da ein gestörter Eisenstoffwechsel bei der Pathophysiologie des RLS eine wichtige Rolle spielt und die Ferritin-Spiegel bei RLS im ZNS vermindert sind, empfiehlt die European RLS Study Group die Verordnung von Eisen, sofern die Eisenspiegel erniedrigt sind ($\leq 0,20 \mu\text{g/L}$) oder im unteren Normbereich liegen ($\leq 0,75 \mu\text{g/L}$). (176,177)

Neben der Eisensubstitution wird das RLS vorrangig mit einer dopaminergen Therapie behandelt (in erster Linie mit den Dopaminagonisten Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin oder mit Levodopa/Benserazid). (178) Darüber hinaus können Opioide als Reservemedikamente verordnet werden sowie die Alpha-2-delta-Liganden Pregabalin oder Gabapentin; letztere sind in der Europäischen Union jedoch für das RLS nicht zugelassen. (179,180)

Jeder MS-Fatigue-Patient sollte nach den vier essentiellen Kriterien gefragt werden. Wenn es schwierig sein sollte zwischen einer Spastizität der Beine und einem RLS zu unterscheiden, kann eine probatorische dopaminerge Therapie erfolgen. Das Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie spricht dabei für ein RLS. (181)

1.3.3.3. Schlafbezogene Atemstörungen

Die häufigste schlafbezogene Atemstörung ist die obstruktive Schlafapnoe (OSA). (182) Eine zentrale Schlafapnoe und ein Obesitas-Hypoventilationssyndrom sind weitere, weniger häufige schlafbezogene Atemstörungen. (182) Die Prävalenz eines zumindest milden OSA (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI $\geq 5/h$) liegt in der deutschen erwachsenen Allgemeinbevölkerung bei 46% und für das mindestens moderate OSA (AHI $\geq 15/h$) bei 21%. (183) Ob MS-Patienten häufiger unter einem OSA leiden als Kontrollpersonen in der Allgemeinbevölkerung kann derzeit nicht beurteilt werden, da Vergleichsstudien zu diesem Thema fehlen. Die Prävalenzraten des milden oder moderaten OSA bei MS hängt davon ab, welche diagnostische Kriterien der Diagnose des OSA zu Grunde gelegt werden (die älteren AASM Taskforce-Kriterien von 1999 oder die neueren AASM-Kriterien von 2007). (184,185) Studien an konsekutiven Hochschulambulanz-Patienten fanden eine Prävalenz von 12% bei mildem OSA mittels der älteren 1999 Taskforce-Kriterien bis zu einer Prävalenz des moderaten OSA von 58% mittels der neueren AASM-Kriterien. (21,157,186,187) Mehrere Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer MS-Fatigue und dem Vorliegen eines OSA. (21,186,188)

Ob MS-Läsionen vergleichbar zu Läsionen durch Hirninfarkte ihrerseits eine schlafbezogene Atemstörung verursachen können, ist derzeit nicht beurteilbar. Ein retrospektiver Vergleich von 48 MS-Patienten und 48 wegen einer schlafbezogenen Atemstörung in ein Schlaflabor aufgenommenen Patienten ohne MS zeigte nicht nur eine erhöhte Anzahl an zentralen Apnoen bei MS Patienten, sondern auch einen signifikanten Zusammenhang dieser zentralen Apnoen mit kernspintomographisch nachgewiesenen Hirnstammläsionen. (189) Das retrospektive Design, die Verwendung der älteren Taskforce-Kriterien von 1999 und der neueren AASM-Kriterien von 2007 sowie eine fehlende Standardisierung der MRT-Sequenzen stellen jedoch methodische Limitationen dar und weitere prospektive Studien sind

notwendig, um eine Verursachung einer schlafbezogenen Atemstörung durch MS-Läsionen zu untersuchen.

1.3.3.4. Weitere schlafmedizinische Erkrankungen

Nicht-erholsamer Schlaf und Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit tagsüber kann durch bestimmte unvorteilhafte Verhaltensweisen verursacht werden, welche schlafmedizinisch als "inadäquate Schlafhygiene" bezeichnet werden (Syndrom der inadäquaten Schlafhygiene; Englisch: „*Behaviorally Induced Insufficient Sleep Syndrome*“, BIISS). (190,191) Die Verhaltensweisen bestehen in unregelmäßigen Schlafzeiten; teilweise schlafen die Betroffenen am Tage und verbringen auch im Wachen viel Zeit im Bett tagsüber, trinken gelegentlich Alkohol oder koffeinhaltige Getränke am Abend und werden abends sehr häufig geistig und körperlich aktiv. Viele junge Patienten, welche in ein schlafmedizinisches Zentrum zur Abklärung einer Narkolepsie eingewiesen werden, leiden an einem Syndrom der inadäquaten Schlafhygiene. (192) Deswegen - und auch um die korrekte Durchführung des MSLT im Schlaflabor zu gewährleisten - wird häufig in den beiden Wochen vor stationärer Aufnahme eine Aktigraphie durchgeführt. (192) Die Prävalenz der Narkolepsie beträgt in Europa und Nordamerika 0,02 - 0,05 %. (157) Die Prävalenz der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD, Englisch: „*REM Sleep Behavior Disorder*“) beträgt in der Allgemeinbevölkerung 0,38% - 0,5 %. (193–195) In der Literatur sind 26 Fälle von MS-Patienten dokumentiert, welche zusätzlich zur MS komorbide an einer Narkolepsie erkrankt sind und fünf MS-Patienten, welche komorbide zur MS an einem RBD erkrankt sind. (157,196–200) Zum Schlafwandeln (Somnambulismus) bei MS gibt es nur einen einzigen Fallbericht. (201) Auf Grund der geringen Prävalenzen dieser Erkrankungen bei der MS wird an dieser Stelle auf die Narkolepsie, das RBD und den Somnambulismus nicht weiter eingegangen.

1.3.3.5. *Zusammenhang zwischen einer MS-Fatigue und schlafmedizinischen Erkrankungen*

In der 1998 veröffentlichten MS-Fatigue-Leitlinie des MS Council wurde bereits hervorgehoben, dass eine MS-Fatigue auch durch schlafmedizinische Erkrankungen verursacht sein kann. (153) Allerdings spielte die Diagnostik und Therapie schlafmedizinischer Erkrankungen bei MS-Fatigue-Patienten meist nur eine untergeordnete Rolle, was auch darauf zurückzuführen war, dass keine detaillierten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie vorlagen. Dies stellte den Ausgangspunkt für die eigene intensive Beschäftigung mit der MS-Fatigue dar und führte letztendlich zu einer Querschnittsstudie an konsekutiven MS-Patienten, welche 2011 veröffentlicht wurde. (21) In dieser Querschnittsstudie zeigte sich nicht nur eine hohe Prävalenz von Schlafstörungen (74%) mittels standardisierter, schlafmedizinischer Diagnostik bei konsekutiven MS-Patienten, sondern auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Schlafstörung und einer MS-Fatigue. Einerseits litten bis zu 96% derjenigen MS-Patienten, welche eine MS-Fatigue aufwiesen (definiert als ein MFIS-Wert von ≥ 45) an einer schlafmedizinischen Erkrankung. (21) Andererseits war auch der mittlere MFIS-Wert bei MS-Patienten mit einer schlafmedizinischen Erkrankung signifikant höher (42,8) verglichen mit MS-Patienten ohne Schlafstörung (20,5). (21) Diese Ergebnisse wurden ein Jahr später von einer kanadischen Arbeitsgruppe in einer zweiten Querschnittsstudie bestätigt. (186)

Es stellte sich daraufhin die Frage, anhand welcher Kriterien (z.B. MFIS-Werten) in Zukunft in der klinischen Versorgung entschieden werden soll, welche Patienten von einer schlafmedizinischen Diagnostik und Therapie profitieren, da augenscheinlich die MFIS-Werte nicht nur eine MS-Fatigue widerspiegeln, sondern auch durch eine schlafmedizinische Erkrankung erhöht sein können. Anhand der Daten aus der Querschnittsstudie wurde versucht retrospektiv einen Überweisungs-Algorithmus zu finden und Fragebogen-Grenzwerte zu

ermitteln, die es erlauben, diejenigen MS-Patienten an ein Schlaflabor zu überweisen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer bislang noch nicht diagnostizierten schlafmedizinischen Erkrankung erkrankt sind. Als Screening-Instrument wurden der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) für nächtliche Schlafstörungen und der MFIS für die Beeinträchtigungen tagsüber gewählt, da ein Fragebogen alleine nicht beide Aspekte einer Schlafstörung abbildet (nächtliche Schlafstörung und Beeinträchtigung tagsüber). (153,202,203) In einer ROC-Analyse (Englisch: „*receiver operating characteristic*“) zeigte sich, dass ein PSQI-Wert größer 5 oder ein MFIS-Wert größer 34 (oder beides) eine hohe Sensitivität von 89,8% bezüglich einer schlafmedizinischen Erkrankung aufwiesen bei einer vertretbaren Spezifität von 58,8% (positiver prädiktiver Wert 86,3%; negativer prädiktiver Wert 66,7%). (203) MS-Patienten mit PSQI-Werten > 5 oder MFIS-Werten > 34 hatten eine hohe Wahrscheinlichkeit an einer schlafmedizinischen Erkrankung zu leiden und eine Überweisung in ein Schlaflabor ist bei diesen Werten durchaus vertretbar, selbst wenn keine weiteren klinisch-anamnestischen Hinweise für eine schlafmedizinische Erkrankung bestehen.

2 Eigene Arbeiten

2.1. Korrelation der MFIS- und FSS-Werte mit polysomnographischen Parametern sowie Alter und Geschlecht bei Patienten mit schlafmedizinischen Erkrankungen

Veauthier C. *Younger Age, Female Sex, and High Number of Awakenings and Arousals Predict Fatigue in Patients with Sleep Disorders: A Retrospective Polysomnographic Observational Study, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013, 9:1483-94. doi: 10.2147/NDT.S50763.*

Der MFIS und der FSS sind Fragebögen, welche zur Erfassung einer MS-Fatigue entwickelt wurden. In zwei polysomnographischen Querschnittsstudien fanden sich jedoch erhöhte MFIS- und FSS-Werte vor allem bei denjenigen MS-Patienten, welche an einer Schlafstörung litten und es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer schlafmedizinischen Erkrankung und den MFIS- und FSS-Werten. (21,186) Dadurch entstand die Hypothese, dass diese beiden Fragebögen nicht nur die MS-Fatigue widerspiegeln, sondern auch eine durch eine schlafmedizinische Erkrankung verursachte Müdigkeit bzw. Fatigue.

Um außerhalb des Kontextes einer MS die Auswirkung einer schlafmedizinischen Erkrankung auf den MFIS und FSS zu untersuchen, wurden MFIS- und FSS-Werte von konsekutiven Schlaflabor-Patienten untersucht, welche nicht an einer MS litten. Anschließend wurde untersucht, ob die MFIS- und FSS-Werte mit den polysomnographischen Daten sowie Alter und Geschlecht korrelieren.

410 Patienten wurden retrospektiv untersucht. Die höchsten MFIS- und FSS-Werte wiesen Patienten mit Bewegungsstörungen im Schlaf auf (RLS und periodische Beinbewegungen im

Schlaf, PLMD für Englisch: „*periodic limb movement disorder*“) mit einem durchschnittlichen MFIS-Wert von 44,1 und einem durchschnittlichen FSS-Wert von 4,5. Die zweithöchsten Werte zeigten Patienten mit einer Narkolepsie oder Hypersomnie (durchschnittlicher MFIS-Wert 40,6; durchschnittlicher FSS-Wert 5,0). Ebenfalls hohe Werte wiesen Patienten mit einer Insomnie (MFIS 33,5, FSS 4,3) oder einer unbehandelten schlafbezogenen Atemstörung (MFIS 32,5, FSS 4,1) auf. Geringere MFIS- und FSS-Werte fanden sich bei Patienten mit behandelten schlafbezogenen Atemstörungen (MFIS 28,8, FSS 3,5) und Parasomnien (MFIS 7,7, FSS 2,2) sowie bei Patienten, bei denen eine schlafmedizinische Erkrankung im Schlaflabor ausgeschlossen wurde (MFIS 26,6, FSS 3,1) (letztere sind nicht als asymptotische Patienten oder Kontrollgruppe anzusehen, da die Mehrzahl dieser Patienten auf Grund vielfältiger Symptome zur Abklärung eingewiesen wurden).

Somit zeigte diese Untersuchung, dass auch Patienten mit schlafmedizinischen Erkrankungen, welche nicht an einer MS erkrankt sind, hohe MFIS- und FSS-Werte aufweisen können. Darüber hinaus zeigte eine multiple logistische Regression einen signifikanten Zusammenhang zwischen einerseits den MFIS- und FSS-Werten und andererseits weiblichem Geschlecht, jungem Alter sowie vermehrten Weckreaktionen und Arousal.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S50763>

2.2. Untersuchung des sogenannten „First-Night-Effect“ (Gewöhnungseffektes) bei ambulant durchgeführten konsekutiven Polysomnographien

Veauthier C, Piper SK, Gaede G, Penzel T, Paul F. The first night effect in multiple sclerosis patients undergoing home-based polysomnography, Nature and Science of Sleep 2018, Nature and Science of Sleep 2018, 10:337-344. doi: 10.2147/NSS.S176201

Üblicherweise werden Polysomnographien (PSG) in Deutschland in einem Schlaflabor durchgeführt, da die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für eine Durchführung der unüberwachten PSG im häuslichen Umfeld (Englisch: „*home-based polysomnography*“) nicht erstattet. Im Schlaflabor werden zur genauen schlafmedizinischen Diagnostik in der Regel zwei konsekutive PSG an zwei hintereinander folgenden Nächten durchgeführt, da die erste PSG aufgrund des sogenannten „*First-night-effect*“ (FNE) keine validen Ergebnisse zeigt. (204,205) Der „First-Night-Effect“ geht einher mit einer erniedrigten totalen Schlafzeit, erniedrigten REM-Schlafzeit, verlängerter Einschlafzeit und REM-Latenz, niedriger Schlafeffektivität (prozentualer Anteil des Schlafes im Vergleich zur Zeit im Bett) sowie mit vermehrten Wachphasen und wird verursacht durch die Beobachtungssituation sowie die ungewohnte Umgebung und Verkabelung. (204,206) Bei einer chronischen Insomnie mit verlängerten Einschlafzeiten kommt es jedoch typischerweise zu einem umgekehrten FNE (RFNE, Englisch: „*reversed first-night-effect*“, da die Tatsache beobachtet zu werden die Einschlaf-hemmenden dysfunktionalen Annahmen und Verhaltensweisen reduziert, weswegen es in der ersten Nacht zu einer Verbesserung des Schlafs kommen kann und erst in der zweiten Nacht das typische gestörte Schlafprofil sichtbar wird. (207) Der RFNE geht somit mit einer verminderten Einschlaf- und REM-Latenz einher bei insgesamt auch mehr REM-Schlaf und höherer Schlafeffektivität. (207) Ziel der vorliegenden Studie war es,

herauszufinden, ob sich ein FNE oder RFNE auch bei Ableitung der nicht-überwachten PSG bei den Patienten zu Hause nachweisen lässt, da dabei die Störfaktoren der ungewohnten Umgebung sowie der Beobachtungssituation entfallen und nur die Verkabelung einen möglichen Störfaktor darstellt. Um zu verhindern, dass sich die verschiedenen gerichteten Effekte FNE und RFNE gegenseitig ausgleichen, wurden die MS-Patienten in vier verschiedenen Subgruppen je nach zu Grunde liegender schlafmedizinischer Erkrankung eingeteilt (schlafbezogenen Atemstörungen, Bewegungsstörungen im Schlaf, chronische Insomnie, keine schlafmedizinische Erkrankung).

Bei MS-Insomnie-Patienten fand sich kein RFNE. MS-Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen oder RLS/PLMD zeigten zwar keine reduzierte Schlafeffektivität in der ersten Nacht, aber weniger Tiefschlaf. MS-Patienten mit einer schlafbezogenen Atemstörung zeigten in der ersten Nacht weniger Non-rapid-eye-movement-Schlaf (NREM-Schlaf) und MS-Patienten mit einem RLS/PLMD in der ersten Nacht mehr nächtliche Wachphasen nach dem Einschlafen und eine höhere REM-Schlaf latenz. Somit wurde zusammenfassend bei MS-Patienten mit einer Insomnie kein RFNE nachgewiesen, was ein Argument dafür darstellt, dass bei dem Verdacht auf eine Insomnie eine nicht-überwachte PSG zu Hause ausreicht und nicht zwei konsekutive PSG zu Hause durchgeführt werden müssen. Bei Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen und einem RLS oder PLMD fand sich ein geringer FNE, der weniger stark ausgeprägt ist als er in der Literatur für Untersuchungen im Schlaflabor beschrieben wird. Diese Ergebnisse sind für die Planung weiterer Studien zur MS-Fatigue von Bedeutung, da sie zeigen, dass *eine* nicht-überwachte PSG bei den Patienten zu Hause ausreicht um in der Zusammenschau mit der Anamnese und standardisierten Fragebögen schlafmedizinische Erkrankungen sicher zu diagnostizieren oder auszuschließen.

<https://doi.org/10.2147/NSS.S176201>

2.3. Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Schlafstörungen bei MS-Patienten

Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F. Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis), International Journal of Molecular Sciences 2015, 16(7):16514-16528. doi: 10.3390/ijms160716514

Vor Durchführung der im Folgenden dargestellten, eigenen Arbeit gab es nur sehr wenige Daten zur Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Schlafstörungen bei MS-Patienten. In zwei Studien wurden MS-Patienten anhand des PSQI in gute Schläfer (PSQI ≤ 5) und schlechte Schläfer (PSQI > 5) eingeteilt und schlechte Schläfer zeigten eine deutlich reduzierte Lebensqualität im Multiple-Sclerosis-Quality-of-life-54-Fragebogen. (208–210) Vor der Veröffentlichung der eigenen Arbeit wurde eine kanadische Studie veröffentlicht, welche bei MS-Patienten mit schlafmedizinischen Erkrankungen den Zusammenhang zwischen polysomnographischen Parametern sowie den beiden Hauptkomponenten körperliche und psychische Gesundheit des Short Form 36-Gesundheitsfragebogen untersuchte. (211,212) Die Autoren fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schlafunterbrechungen (Weckreaktionen, Schlafstadienwechsel) und reduzierter psychischer Gesundheit. In der Studie wurde jedoch nicht die spezifische Auswirkung verschiedener schlafmedizinischer Erkrankungen auf die Lebensqualität bei MS-Patienten untersucht, was Gegenstand der im Folgenden dargestellten eigenen Arbeit ist. Darüber hinaus stellt die hier vorgestellte Arbeit auch die erste Studie dar, welche den Zusammenhang zwischen polysomnographischen Parametern und der Lebensqualität mit dem Nottingham Health Profile (NHP) misst.

Der erste Teil des NHP (der zweite Teil fließt nicht in die Wertung ein) besteht aus sechs Subskalen: Schlaf, körperliche Mobilität, Energie, Schmerz, Emotionalität und soziale

Isolation. (213) Jede dieser sechs Subskalen ist von 0 bis 100 skaliert, wobei ein niedriger Punktwert einer sehr guten Lebensqualität entspricht. Der NHP-Wert ist ein Summenscore aller Subskalen und ist skaliert von 0 (beste Lebensqualität) bis 600 (schlechteste Lebensqualität).

Die Studie zeigte, dass MS- Patienten mit einer komorbiden schlafmedizinischen Erkrankung eine im Vergleich zu MS-Patienten ohne schlafmedizinische Erkrankung deutlich reduzierte Lebensqualität aufwiesen. Die Punktwerte im NHP waren bei MS-Patienten, welche zusätzlich zur MS an einer schlafbezogenen Atemstörung oder an einer chronischen Insomnie litten, besonders hoch. MS-Patienten, welche komorbide an einem RLS oder PLMD erkrankt sind, zeigten ebenfalls eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu MS-Patienten ohne eine schlafmedizinische Erkrankung.

<https://doi.org/10.3390/ijms160716514>

2.4. Besserung der MS-Fatigue durch eine schlafmedizinische Therapie

Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke KD, Paul F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis, Clinical Neurology and Neurosurgery 2013, 115(9):1826-30. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.05.018

Die im Folgenden dargestellte offene Nachbeobachtungsstudie untersuchte, ob die Behandlung einer zu Grunde liegenden schlafmedizinischen Erkrankung bei MS-Patienten die MS-Fatigue bessert. Somit betrifft diese Arbeit auch die Indikation einer schlafmedizinischen Diagnostik. Hintergrund hierfür ist, dass in Deutschland der Zugang zu den ambulanten und stationären Schlaflaboren maßgeblich von den sogenannten BUB-Richtlinien (Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) seitens des gemeinsamen Bundesausschusses geregelt wird, welche jedoch auf die Behandlung von Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen abzielen und als Eingangsvoraussetzung das Vorliegen einer exzessiven Schläfrigkeit mit einem Punktwert von mindestens zehn Punkten im Epworth Schläfrigkeit Fragebogen (ESS) beinhalten. (214) MS-Fatigue-Patienten leiden häufig nicht an einer exzessiven Tagesschläfrigkeit und erfüllen somit häufig nicht die Voraussetzungen für eine Einweisung in das Schlaflabor anhand der BUB-Richtlinien. (21) Der Nachweis eines klinischen Nutzens einer schlafmedizinischen Therapie ist in diesem Kontext eine Voraussetzung für die Einweisung von MS-Fatigue-Patienten außerhalb der BUB-Richtlinien.

Im Anschluss an die o.g. zuvor durchgeführte Querschnittsstudie (21) wurde den MS-Patienten im Rahmen der regulären klinischen Versorgung eine Behandlung der schlafmedizinischen Erkrankungen angeboten. Es erfolgte eine offene Nachbeobachtungsstudie zur Verlaufsbeurteilung der MS-Fatigue unter schlafmedizinischer Therapie.

Die Patienten wurden in vier Subgruppen eingeteilt: Patienten ohne schlafmedizinische Erkrankungen, Patienten, welche eine Behandlung ablehnten, Patienten, welche alle Therapie-Empfehlungen umsetzten und als intermediäre Gruppe Patienten, welche nur einzelne Therapie-Empfehlungen umsetzten (z.B. wenn die Indikation zu einer CPAP-Therapie zur Behandlung eines OSA bestand *und* zu einer dopaminergen Therapie zur Behandlung eines RLS und nur die dopaminerge Therapie angenommen wurde und die CPAP-Therapie abgelehnt wurde).

In der Subgruppe derjenigen MS-Patienten, welche alle vorgeschlagenen schlafmedizinischen Therapien in Anspruch nahmen, zeigte sich eine signifikante Besserung der MFIS-Werte von durchschnittlich 41,2 auf 26,2. In der intermediären Gruppe und in der Gruppe derjenigen Patienten, welche alle Therapien ablehnten, fanden sich eine nicht-signifikante Abnahme der durchschnittlichen MFIS-Werte (von 42,2 auf 32,1 bzw. von 41,6 auf 35,5). In der Subgruppe der MS-Patienten ohne schlafmedizinische Erkrankung nahmen die durchschnittlichen MFIS-Werte von 22,9 auf 25,4 zu.

<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.018>

2.5. Vermehrte periodische Beinbewegungen im REM-Schlaf bei MS-Patienten mit einem erhöhten Grad der Behinderung

*Veauthier C., Gaede G., Radbruch H., Sieb J.P., Wernecke K.D., Paul F. Periodic limb movements during REM sleep in multiple sclerosis: a previously undescribed entity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015, 11:2323-9. doi: 10.2147/NDT.S83350*

Bei der Auswertung der 132 Polysomnographien der o.g. Querschnittsstudie fielen vermehrte periodische Beinbewegungen (PLM; für Englisch: „*periodic leg movements*“) im REM-Schlaf auf. Vermehrte PLM im REM-Schlaf wurden zuvor in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben bei Patienten mit Narkolepsie, RLS, RBD sowie Querschnittsyndromen. In der vorliegenden Arbeit werden PLM im REM-Schlaf bei MS-Patienten beschrieben und es wird der Zusammenhang mit dem Grad der Behinderung untersucht.

Mehr als 10 PLM pro Stunde REM-Schlaf (REM-PLM-Index > 10/h) gingen mit einem signifikant erhöhten Grad der Behinderung einher. Zudem wird diskutiert, ob PLM im REM-Schlaf möglicherweise einen neurophysiologischen Biomarker für eine Störung der motorischen Bahnen bei MS-Patienten darstellen könnten.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S83350>

3. Diskussion

Ausgangspunkt der vorgestellten eigenen Arbeiten ist die vorangegangene Veröffentlichung einer Querschnittsstudie im Jahr 2011, welche erstmals konsekutive MS-Patienten systematisch mittels PSG bezüglich des Vorliegens einer schlafmedizinischen Erkrankung untersuchte. (21) Dabei fand sich nicht nur bei 96% derjenigen MS-Patienten, welche unter einer Fatigue litten, eine schlafmedizinische Erkrankung, sondern auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen den MFIS- und FSS-Werten und einer schlafmedizinischen Erkrankung in der gesamten Kohorte.

Somit wurde die Hypothese formuliert, dass schlafmedizinische Erkrankungen zu erhöhten MFIS- und FSS-Werten führen können. Der Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und MFIS- und FSS-Werten wurde daraufhin in der unter 2.1. vorgestellten eigenen Arbeit an konsekutiven Schlaflabor-Patienten untersucht, welche nicht an einer MS erkrankt waren.

Diese Untersuchung an 410 wegen des Verdachts auf eine schlafmedizinische Erkrankung konsekutiv ins Schlaflabor aufgenommenen Patienten zeigte, dass erhöhte MFIS- und FSS-Werte auch außerhalb des Kontextes einer MS auftreten können. Dabei zeigte eine multivariate logistische Regression einen Zusammenhang zwischen einer Fatigue (mit erhöhten MFIS- und FSS-Werten) und weiblichem Geschlecht sowie jungem Alter. Während erhöhte FSS-Werte einen signifikanten Zusammenhang mit Arousal in der PSG zeigten, fand sich bei MFIS-Werten ein Zusammenhang mit Weckreaktionen.

Auf Grund der Tatsache, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer MS-Fatigue und schlafmedizinischen Erkrankungen gibt, sollten MS-Fatigue-Patienten routinemäßig auf das Vorliegen einer schlafmedizinischen Erkrankung untersucht werden. Häufig wird eine schlafmedizinische Diagnostik MS-Fatigue-Patienten jedoch nicht angeboten, was eine Umfrage aus Kalifornien aus dem Jahr 2014 zeigte. Von 2375 MS-

Patienten des MS-Registers „*Northern California Chapter of the National Multiple Sclerosis Society Database*“ (von denen 60% unter einer MS-Fatigue litten) fanden sich bei 37,8% der MS-Patienten Hinweise für ein OSA, bei 31,6% Hinweise für eine moderate oder schwere chronische Insomnie und bei 36,8% Hinweise für ein RLS. (215) In der gleichen Umfrage gaben nur 4% der Teilnehmer an bzgl. eines OSA untersucht worden zu sein, nur 11% wegen einer Insomnie und nur 12% wegen eines RLS. Dies spiegelt eine Unterversorgung schlafmedizinischer Erkrankungen wider.

In der wissenschaftlichen Literatur findet sich eine ähnliche Situation. Eine Pubmed-Suche (letzter Zugriff am 31.7.2020; Stichwort „*multiple sclerosis*“ und „*polysomnography*“) und die Sichtung der Literaturverzeichnisse der in dieser Arbeit zitierten Artikel ergab lediglich 36 Studien, welche MS-Patienten mittels nächtlicher kardiorespiratorischer PSG untersucht haben. (21,75,186,189,197,199,203,208,211,216–242) In diesen Studien wurden insgesamt einschließlich der eigenen Arbeiten 835 MS-Patienten mittels einer nächtlichen kardiorespiratorischen PSG untersucht (wenn aus den gewonnenen Datensätzen verschiedene Studien generiert wurden, wurden bei dieser Zählweise Personen nur einmal und nicht mehrfach gezählt).

In Anbetracht der o.g. hohen Prävalenzraten schlafmedizinischer Erkrankungen sowie der vielen wissenschaftlichen Artikel zur MS-Fatigue ist dies eine niedrige Zahl. Im Umkehrschluss heißt dies auch, dass in den meisten wissenschaftlichen Artikeln zur MS-Fatigue ein wichtiger Störfaktor, nämlich schlafmedizinische Erkrankungen, nicht untersucht worden sind. An dieser Stelle kann sicherlich keine Erklärung dafür gegeben werden, warum dies so ist, aber die Vermutung liegt nahe, dass die Kosten eines Schlaflabor-Aufenthaltes sowie der Zeitaufwand, der damit einhergeht (für die MS-Patienten und die Forschenden) und die hohe Auslastung der Schlaflabore mit wenigen freien Kapazitäten durchaus eine Rolle spielen könnten.

Vor diesem Hintergrund ist die unter 2.2. dargestellte eigene Arbeit zu sehen. Anhand zweier konsekutiv bei den MS-Patienten zu Hause durchgeführten PSG wurde untersucht, ob sich ein signifikanter FNE in der ersten Nacht darstellt und ob in zukünftigen Studien weiterhin zwei konsekutive PSG durchgeführt werden müssen, oder ob eine PSG zur Diagnostik ausreicht. Dies ist ein wichtiger Punkt bei der Planung zukünftiger Studien und kann sogar auch für die reguläre Versorgung von Bedeutung sein (für den Fall, dass in der Zukunft die gesetzlichen Krankenkassen bereit wären ambulante nicht-überwachte PSG bei den Patienten zu Hause zu vergüten).

Bislang wurde eine mehrtägige stationäre Diagnostik im Schlaflabor durch den FNE begründet, da unter stationären Bedingungen die erste PSG meist keine validen Ergebnisse aufgrund der ungewohnten Umgebung und Verkabelung zeigt. Erst anhand der zweiten Nacht lässt sich bei einer stationären Diagnostik eine sichere Aussage bezüglich des Schlafprofils treffen. (204,206) Hier stellte sich die Frage, ob in ambulanten PSG in der ersten Nacht ebenfalls ein FNE nachzuweisen ist, was dafür spräche auch in zukünftigen Studien zwei konsekutive PSG hintereinander abzuleiten. Wenn jedoch kein FNE nachweisbar sein sollte, würde dies heißen, dass nur eine PSG abgeleitet werden muss, was erhebliche Kosten und Zeit einsparen würde.

Da der FNE sich bei verschiedenen schlafmedizinischen Erkrankungen unterscheidet (bei Insomnie-Patienten findet sich z.B. ein RFNE mit einer passageren Verbesserung des Schlafes in der ersten Nacht) wurde der FNE getrennt in verschiedenen Subgruppen untersucht (Insomnie, schlafbezogene Atemstörung, RLS/PLMD, keine Schlafstörung). (207)

Zusammenfassend fand sich kein signifikanter RFNE bei MS-Patienten, welche komorbide an einer chronischen Insomnie litten und zu Hause abgeleitet wurden. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der im Schlaflabor beschriebene RFNE durch die Untersuchung im

Schlaflabor verursacht wird und dass eine nicht-überwachte Untersuchung ohne Audio- und Video-Signal bei den Patienten zu Hause keinen RFNE verursacht. Deswegen scheint eine PSG zu Hause zur Diagnostik einer Insomnie ausreichend.

Es fanden sich aber kleinere Effekte in der ersten Nacht bei Patienten mit einer schlafbezogenen Atemstörung oder einem RLS oder PLMD (vor allem weniger Tiefschlaf). Dieser FNE ist deutlich geringer ausgeprägt als die vorbeschriebenen FNE im Schlaflabor und führte nicht zu einer diagnostischen Ungenauigkeit bzgl. der zu Grunde liegenden schlafmedizinischen Erkrankung (Diagnostik einer schlafbezogenen Atemstörung oder eines RLS oder PLMD).

Es kann geschlussfolgert werden, dass bei klinischen Studien, bei denen das Hypnogramm den Forschungsgegenstand der Studie darstellt, weiterhin zwei konsekutive PSG notwendig sind – auch bei nicht-überwachten PSG ohne Audio- und Video-Signal zu Hause. Wenn es jedoch nicht primär um die Untersuchung des Hypnogramm geht, sondern wenn es darum geht schlafmedizinische Erkrankungen als wichtigen Störfaktor zu erkennen oder zu screenen (z.B. im Rahmen der Ausschluss-Kriterien) reicht eine PSG aus (natürlich immer vorausgesetzt, dass es klinisch-anamnestisch keine Hinweise für eine exzessive Tagesschläfrigkeit im Rahmen einer Narkolepsie / Hypersomnie gibt; in diesem Falle muss selbstverständlich eine umfassendere Diagnostik inkl. eines MSLT nach einer vorangegangenen PSG erfolgen; s. 1.3.3.4). (157,192,197) In Zusammenschau mit der klinischen Anamnese und den standardisierten Fragebögen reicht jedoch bei MS-Patienten ohne Verdachtsmomente für eine Narkolepsie oder Hypersomnie in zukünftigen MS-Fatigue-Studien eine nicht-überwachte PSG bei den MS-Patienten zu Hause aus, um eine sichere Aussage zu schlafmedizinischen Erkrankungen als Ausschlusskriterium zu treffen. Vor diesem Hintergrund ist die unter 2.2. dargestellte Studie für die weitere Erforschung der MS-Fatigue von Bedeutung.

In der unter 2.3. vorgestellten eigenen Studie zeigte sich, dass diejenigen MS- Patienten, welche an einer schlafmedizinischen Erkrankung als Begleiterkrankung erkrankt waren, eine im Vergleich zu MS-Patienten ohne schlafmedizinische Begleiterkrankung deutlich reduzierte Lebensqualität aufwiesen (je höher die NHP-Werte sind desto niedriger ist die Lebensqualität). Die Punktwerte im NHP waren bei MS-Patienten, welche zusätzlich zur MS an einer schlafbezogenen Atemstörung litten, besonders hoch und lagen auf einem Niveau, welches in der Literatur bei Unfallopfern oder chronisch kranken älteren Patienten beschrieben wurde (und fast so hoch wie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen die NHP-Werte in der Literatur noch höher waren). Dies unterstreicht die klinische Bedeutung einer komorbiden schlafmedizinischen Erkrankung für die Lebensqualität von MS-Patienten. Eine Insomnie, ein RLS und vor allem ein OSA stellen bei MS-Patienten eine deutliche und massive Beeinträchtigung der Lebensqualität dar, was einen weiteren Grund darstellt, schlafmedizinische Erkrankungen bei MS-Patienten abzuklären.

Im Anschluss stellte sich die Frage, inwieweit sich eine MS-Fatigue durch eine schlafmedizinische Therapie bessert. In der unter 2.4. beschriebenen offenen Nachbeobachtungsstudie der ursprünglichen Patienten-Kohorte der Querschnittsstudie fand sich, dass eine Behandlung der schlafmedizinischen Erkrankung zu einer signifikanten Verbesserung der Fatigue führt, was in einer anderen offenen Nachbeobachtungsstudie der etwas später erschienen kanadischen Querschnittsstudie ebenfalls bestätigt wurde. (241) Allerdings muss aus methodischen Gründen angemerkt werden, dass es sich bei diesen beiden Studien nicht um stratifizierte prospektive Studien handelt, welche noch in der Zukunft durchgeführt werden sollten.

Interessanterweise fand sich in der offenen Nachbeobachtung auch bei denjenigen MS-Patienten, welche alle Therapie-Optionen ablehnten und in der Gruppe der MS-Patienten, welche die Therapie-Empfehlungen nur zum Teil annahmen, ebenfalls eine – wenn auch nicht

signifikante – Besserung der MFIS-Werte. Eine sichere Erklärung für dieses Phänomen gibt es nicht, aber es kann vermutet werden, dass die intensive Beschäftigung mit den MS-Patienten, welche an der Studie teilnahmen und der Kontakt mit schlafmedizinischen Experten eventuell zu einer Besserung der MFIS-Werte geführt hat. Dies ist eine wichtige Erkenntnis und stellt ein Argument dar, in der Planung zukünftiger prospektiver Studien kein Wartegruppen-Design als Kontroll-Gruppe zu etablieren, sondern als Kontrollgruppe eine andersgeartete Behandlung (z.B. Physiotherapie) zu nutzen um die Behandlungseffekte miteinander zu vergleichen – oder in der Kontrollgruppe eine Scheinbehandlung durchzuführen, wobei natürlich darauf geachtet werden sollte, dass dies ethisch vertretbar ist und besonders schwere schlafmedizinische Erkrankungen, bei denen dies ethisch nicht vertretbar sein sollte, müssten natürlich davon ausgenommen werden.

Im Rahmen der Auswertung der in den eigenen Studien durchgeführten PSG und der intensiven Beschäftigung mit schlafmedizinischen Befunden bei MS-Patienten fielen Besonderheiten bei der Ausprägung periodischer Beinbewegungen (PLM) auf, was Anlass für eine weitergehende Analyse war.

Abgesehen vom RBD, bei dem es zu einem Verlust der Muskeltonie im REM-Schlaf kommt und beim RLS, welches insgesamt mit einer hohen Zahl an PLM einhergeht, von denen einige auch im REM-Schlaf auftreten können, treten PLM auf Grund der dem REM-Schlaf immanenten motorischen Inhibition normalerweise im NREM-Schlaf auf. (161,243) Der Index periodischer Beinbewegungen im Schlaf (PLM-Index, PLMI) spiegelt somit überwiegend die Beinbewegungen im NREM-Schlaf wider. (244)

Schlafstadien-spezifisch wurden PLM nur in sehr wenigen, vereinzelt Studien beschrieben, z.B. im Kontext eines RBD, eines RLS oder eines Querschnitt-syndroms. (245–248) In den ohnehin wenigen Studien, die veröffentlicht wurden, fanden sich nur in einzelnen Studien

Angaben zur Häufigkeit der PLM im REM Schlaf, welche meist ohne beschreibende Statistik nur anekdotisch erwähnt wurden.

Bei periodischen Beinbewegungen im Schlaf allgemein (nicht nur im REM Schlaf) ist ein PLMI-Grenzwert von 15 PLM pro Stunde Schlaf oder mehr gut etabliert. Bezüglich Beinbewegungen im REM-Schlaf ist ein Grenzwert bislang nicht definiert worden. Es fand sich jedoch in der Literatur die Angabe, dass bereits zehn PLM pro Stunde REM-Schlaf als vermehrte PLM im REM Schlaf anzusehen sind. (246,249) In der unter 2.5. beschriebenen eigenen Arbeit wurde nachgewiesen, dass MS-Patienten mit einem Index von PLM im REM-Schlaf (RPLMI) von mindestens zehn PLM pro Stunde ein erhöhtes Risiko für einen erhöhten Grad der Behinderung aufwiesen. Somit besteht der Verdacht, dass ein erhöhter RPLMI ein Biomarker für eine Störung des motorischen Systems sein könnte. In weiteren prospektiven Studien sollte dies mittels PSG, kranialem und spinalem MRT sowie Elektroneurographie (H-Reflex) genauer untersucht werden; insbesondere sollte untersucht werden, ob ein erhöhter RPLMI auf spinale Läsionen oder Hirnstammläsionen zurückzuführen ist. (250)

Im Anschluss an die eigenen Arbeiten und auf diesen aufbauend wurde ein Behandlungsalgorithmus veröffentlicht, der detailliert zu der Therapie der MS-Fatigue Stellung nimmt und welcher konkrete Handlungsanweisungen für behandelnde Ärzte beinhaltet. Der Behandlungsalgorithmus „*Berlin Treatment Algorithm*“ umfasst fünf Behandlungsstufen: (65)

- A) Allgemeine Untersuchung
- B) Behandlung anamnestisch identifizierbarer Fatigue-Ursachen
- C) Medikamentöse Therapie
- D) Screening einer schlafmedizinischen Erkrankung und gegebenenfalls Einweisung in ein Schlaflabor
- E) Kognitive Verhaltenstherapie und/oder Physiotherapie

In der ersten Stufe des Algorithmus (A) wird der MFIS ausgefüllt und es wird entschieden, ob eine MS-Fatigue besteht und die MS-Fatigue wird als Problem identifiziert. Sofern keine MS-Fatigue bestehen sollte, endet der Algorithmus hier. Sofern die MS-Fatigue die MS-Patienten in ihren Aktivitäten einschränkt und der MFIS größer 34 ist, findet eine internistische und neurologische Untersuchung statt. Die Etablierung eines MFIS-Grenzwertes von > 34 leitet sich aus einer ROC-Analyse her, welche im Anschluss an die o.g. Querschnittsstudie gerechnet wurde. In dieser ROC-Analyse zeigte sich, dass MS-Patienten mit PSQI-Werten größer 5 (zur Erfassung einer nächtlichen Schlafstörung) und/oder MFIS-Werten größer 34 (zur Erfassung einer Müdigkeit/Fatigue tagsüber) eine hohe Sensitivität von 89,8% bezüglich einer schlafmedizinischen Erkrankung aufwiesen - bei einer vertretbaren Spezifität von 58,8%. Damit wurde ein für die MS-Fatigue spezifischer Screening-Algorithmus geschaffen als Entscheidungs-hilfe bzgl. einer weiteren schlafmedizinischen Diagnostik.

Der Hintergrund dieser ROC-Analyse war, dass sich in der o.g. Querschnittsstudie im Gegensatz zum beschriebenen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer schlafmedizinischen Erkrankung und den Fatigue-Werten (MFIS und FSS) kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten ESS-Werten und schlafmedizinischen Erkrankungen fand. (21) Somit kam der ESS, der sonst nach den BUB-Richtlinien in der Schlafmedizin als Screening-Instrument für ein OSA dient, als Screening-Instrument schlafmedizinischer Erkrankungen im spezifischen Kontext einer MS-Fatigue nicht in Frage. (214)

In der Stufe A sollte beurteilt werden, ob ein Schub vorliegt (mit ggf. nachfolgender entsprechender Therapie) und metabolische Ursachen einer Fatigue sollten ausgeschlossen werden. Des Weiteren sollten mögliche Medikamentennebenwirkungen beurteilt werden. Bei dem V.a. eine COPD sollte eine Untersuchung der Lungenfunktion erfolgen, ggf. ergänzt

durch die Bestimmung der Blutgase. Im Falle eines Nikotinabusus sollte dieser thematisiert werden und eine Raucherentwöhnung sollte angeboten werden. Anschließend soll die Fatigue reevaluiert werden und sofern der MFIS weiterhin über 34 liegt, tritt der Patient in Stufe B ein.

In Stufe B erfolgt eine spezielle, gerichtete Anamnese hauptsächlich symptomatischer Fatigue-Ursachen. Es sollte gezielt nach möglichen Ursachen gefragt werden (RLS, Insomnie, Syndrom der inadäquaten Schlafhygiene, Nykturie, OSA, Depression). Sollte dabei der Verdacht auf ein OSA bestehen (Schnarchen und fremdanamnestisch berichtete Atempausen, erhöhte Werte im STOP-BANG-Fragebogen) sollte eine Polygraphie oder Polysomnographie erfolgen. (251) Bei einem RLS mit Erfüllen der vier essentiellen Kriterien sollte entsprechend der Empfehlungen der European RLS Study Group bei Ferritinwerten < 75 µg/l Eisen substituiert werden und mit einem Dopaminagonisten behandelt werden. (177) Im Falle einer Depression sollte eine Psychotherapie erfolgen und ggf. mit einem Antidepressivum behandelt werden. (252) Eine Insomnie sollte Leitliniengerecht medikamentös oder mittels KVT behandelt werden. (168) Auch eine Nykturie mit häufigen nächtlichen WC-Gängen kann eine Fatigue verstärken; bei einer Nykturie mit mehr als zwei nächtlichen Toilettengängen pro Nacht sollte ggf. eine Überweisung zu einem Urologen und eine medikamentöse Therapie (z.B. mit Desmopressin) erfolgen. (253) Ein Schlaftagebuch sollte geführt werden, um ein Syndrom der inadäquaten Schlafhygiene zu erkennen. (192) Wenn Hinweise für ein Syndrom der inadäquaten Schlafhygiene im Schlaftagebuch bestehen, sollte dieses durch Aufklärung, Änderung von Verhaltensweisen und Psychoedukation behandelt werden.

In Stufe C kann bei Fortbestehen der Fatigue trotz o.g. Maßnahmen bei Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen 4 und 7 zur Verbesserung der Gehfähigkeit und zur Verbesserung der Fatigue ein Behandlungsversuch mit Fampridin erfolgen.

Sollte eine medikamentöse Therapie mit Fampridin keine Besserung zeigen und die MS-Fatigue fortbestehen, erfolgt in Stufe D eine Überweisung an ein Schlaflabor zur Abklärung einer schlafmedizinischen Erkrankung und ggf. entsprechende Therapie.

Sollte die MS-Fatigue durch eine ursächliche oder medikamentöse Therapie der Stufen A – D nicht gebessert worden sein, erfolgt in der Stufe E die Verordnung von Physiotherapie und/oder eine kognitive Verhaltenstherapie.

4. Zusammenfassung

Schlafmedizinische Erkrankungen sind häufig bei MS-Patienten, welche unter einer MS-Fatigue leiden. Es existiert zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten im MFIS und FSS und dem Vorliegen einer schlafmedizinischen Erkrankung. Die Werte im MFIS und FSS spiegeln nicht nur eine MS-Fatigue wider, sondern sind auch bei Patienten, welche an schlafmedizinischen Erkrankungen und nicht an einer MS erkrankt sind, erhöht. Somit sollten in zukünftigen MS-Fatigue-Studien schlafmedizinische Erkrankungen als wichtiger Störfaktor (Confounder) regelhaft untersucht und berücksichtigt werden. Die Behandlung einer komorbiden schlafmedizinischen Erkrankung scheint folgerichtig die MS-Fatigue zu bessern, allerdings existieren diesbezüglich bislang nur offene Nachbeobachtungen und dieser Zusammenhang sollte in prospektiven Untersuchungen weiter untersucht und gesichert werden. Die Verbesserung der Lebensqualität und die Erhaltung der Erwerbsfähigkeit stellen weitere Gründe dar, welche für die konsequente Behandlung einer komorbiden schlafmedizinischen Erkrankung sprechen.

Schlafmedizinische Untersuchungen (PSG) können zudem möglicherweise neue Erkenntnisse über eine Beeinträchtigung des motorischen Systems bei MS-Patienten liefern, da ein erhöhter Index an PLM im REM-Schlaf einen Risikofaktor für einen erhöhten Grad der Behinderung darstellt. Ambulante PSG, welche bei den Patienten zu Hause durchgeführt werden, wiesen nur einen geringen FNE auf. Im Besonderen zeigten MS-Patienten, welche an einer komorbiden chronischen Insomnie litten, keinen RFNE. Sofern keine Hinweise für eine exzessive Tagesschläfrigkeit im Rahmen einer Hypersomnie oder Narkolepsie vorliegen und es sich um eine MS-Fatigue handelt, genügt zum Ausschluss einer schlafmedizinischen Erkrankung eine schlafmedizinische Anamnese, ergänzt durch standardisierte Fragebögen und eine PSG bei den MS-Patienten zu Hause.

5. Literaturangaben

1. CHARCOT M. Histologie de la sclerose en plaque. *Gaz Hosp.* 1868;41:554–6.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):121–7.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014 Sep 9;83(11):1022–4.
5. Ahlgren C, Odén A, Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler J.* 2011 Aug;17(8):901–8.
6. Atlas of MS, 3rd Edition [Internet]. The Multiple Sclerosis International Federation; 2020. Available from: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/09/Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-EN.pdf>
7. Confavreux C. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003 Apr 1;126(4):770–82.
8. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoglu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurology.* 1998 Sep 1;51(3):765–72.
9. Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler J.* 2014 Nov;20(13):1780–2.
10. Rothwell PM, Charlton D. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Jun 1;64(6):730–5.
11. Gray O, McDonnell G, Hawkins S. Factors in the rising prevalence of multiple sclerosis in the north-east of Ireland. *Mult Scler J.* 2008 Aug;14(7):880–6.
12. Tanasescu R, Constantinescu CS, Tench CR, Manouchehrinia A. Smoking Cessation and the Reduction of Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Cohort Study. *Nicotine Tob Res.* 2018 Apr 2;20(5):589–95.
13. Endriz J, Ho PP, Steinman L. Time correlation between mononucleosis and initial symptoms of MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017 May;4(3):e308.
14. Schlemm L, Giess RM, Rasche L, Pfuhl C, Wakonig K, Behrens JR, et al. Fine specificity of the antibody response to Epstein-Barr nuclear antigen-2 and other Epstein-Barr virus proteins in patients with clinically isolated syndrome: A peptide microarray-based case-control study. *J Neuroimmunol.* 2016 Aug 15;297:56–62.
15. Behrens JR, Rasche L, Gieß RM, Pfuhl C, Wakonig K, Freitag E, et al. Low 25-hydroxyvitamin

D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):62–7.

16. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, Liu S, Sampat M, et al. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 Jun;2(3):e102.
17. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013 Dec;19(14):1887–95.
18. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun 5;79(11):1236–44.
19. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:S5–48.
20. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep 1;81(9):1039–43.
21. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfueller C, Dorr J, Bellmann-Strobl J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler J*. 2011 May 1;17(5):613–22.
22. Weygandt M, Wakonig K, Behrens J, Meyer-Arndt L, Söder E, Brandt AU, et al. Brain activity, regional gray matter loss, and decision-making in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017 Jun 1;1352458517717089.
23. Hasselmann H, Bellmann-Strobl J, Ricken R, Oberwahrenbrock T, Rose M, Otte C, et al. Characterizing the phenotype of multiple sclerosis-associated depression in comparison with idiopathic major depression. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016 Jan 8;
24. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
25. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013 Feb 1;19(2):188–98.
26. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Aug 25;85(8):722–9.
27. Thompson A. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Jun 1;120(6):1085–96.
28. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler J*. 2019 Apr;25(5):627–36.
29. Veauthier C, Paul F. Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose, ein Behandlungsalgorithmus.

30. Paralyzed Veterans of America, 1998. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC; 1998.
31. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1139–43.
32. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*. 2002 Dec 1;8(6):523–6.
33. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*. 1994 Jan;18(Suppl 1):S79-83.
34. Amtmann D, Bamer AM, Kim J, Chung H, Salem R. People with multiple sclerosis report significantly worse symptoms and health related quality of life than the US general population as measured by PROMIS and NeuroQoL outcome measures. *Disabil Health J*. 2017 Apr 21;
35. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1988 Apr 1;45(4):435–7.
36. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121–3.
37. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dorr J, Bellmann-Strobl J, et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Sep 1;16(9):1134–40.
38. Koch M, Mostert J, Heerings M, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2009 Mar;16(3):348–52.
39. Rooney S, McFadyen DA, Wood DL, Moffat DF, Paul PL. Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:158–63.
40. Rietberg MB, Van Wegen EEH, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disabil Rehabil*. 2010 Jan;32(22):1870–6.
41. Alawami AS, Abdulla FA. Psychometric properties of an Arabic translation of the modified fatigue impact scale in patients with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2020 Feb 28;1–9.
42. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315–25.
43. Penner I, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-

related fatigue. *Mult Scler*. 2009 Dec 1;15(12):1509–17.

44. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Med*. 2014 Jan;15(1):5–14.
45. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005 Jan;28(1):113–21.
46. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0*. www.aasmnet.org. American Academy of Sleep Medicine; 2012. Darien, Illinois.
47. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*. 2005 Jan;28(1):123–44.
48. Huang Y, Hennig S, Fietze I, Penzel T, Veauthier C. The Psychomotor Vigilance Test Compared to a Divided Attention Steering Simulation in Patients with Moderate or Severe Obstructive Sleep Apnea. *Nat Sci Sleep*. 2020 Jul;Volume 12:509–24.
49. Cajochen C, Brunner DP, Kräuchi K, Graw P, Wirz-Justice A. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep*. 1995 Dec;18(10):890–4.
50. Torsvall L, Akerstedt T. Sleepiness on the job: continuously measured EEG changes in train drivers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987 Jun;66(6):502–11.
51. Penner I-K, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2017 Nov;13(11):662–75.
52. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, et al. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010 Jan;16(1):93–9.
53. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1139–51.
54. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May 1;41(5):685–91.
55. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information Processing Efficiency in Chronic Fatigue Syndrome and Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1993 Mar 1;50(3):301–4.
56. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Nov 1;67(5):661–3.
57. Mccarthy M, Beaumont J, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005 Aug;20(6):705–18.

58. Penner I-K, editor. *Fatigue bei Multipler Sklerose: Grundlagen, Klinik, Diagnostik, Therapie*. Bad Honnef: Hippocampus-Verl; 2009. 171 p.
59. Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Verlinden I, Verhey FR. The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2010 Sep;24(9):854–62.
60. Johnson SK, Lange G, DeLuca J, Korn LR, Natelson B. The Effects of Fatigue on Neuropsychological Performance in Patients With Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Depression. *Appl Neuropsychol*. 1997 Sep;4(3):145–53.
61. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The Multiple Sclerosis Functional Composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler J*. 2002 Oct;8(5):359–65.
62. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2006 Jul;12(4):549–58.
63. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *J Rehabil Res Dev*. 2006;43(1):63.
64. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J*. 2012 Jun;18(6):891–8.
65. Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J*. 2016;7:25.
66. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Jul 1;59(1):77–82.
67. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000 Oct 10;55(7):934–9.
68. Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG. The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler J*. 2003 Apr;9(2):111–8.
69. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The Effects of Amantadine and Pemoline on Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1996 Feb 1;53(2):185–8.
70. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996 Feb;77(2):165–70.
71. Bailey A, Channon S, Beaumont JG. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2007 Jan;13(1):73–80.
72. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2008 Sep;14(5):691–724.
73. Greim B, Benecke R, Zettl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple

sclerosis (MS). *J Neurol*. 2007 May;254(S2):II58–64.

74. Severijns D, Octavia JR, Kerkhofs L, Coninx K, Lamers I, Feys P. Investigation of Fatigability during Repetitive Robot-Mediated Arm Training in People with Multiple Sclerosis. Wylie GR, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jul 27;10(7):e0133729.
75. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep*. 2016 Aug 1;39(8):1525–33.
76. Sehle A, Mündermann A, Starrost K, Sailer S, Becher I, Dettmers C, et al. Objective assessment of motor fatigue in Multiple Sclerosis using kinematic gait analysis: a pilot study. *J Neuroengineering Rehabil*. 2011;8:59.
77. Dettmers C, Schmidt R, Jöbges M. Fatigue und Fatigability bei Multipler Sklerose – Leistungsbeurteilung. *Rehabil*. 2020 Dec;59(06):327–9.
78. Dettmers C, Riegger M, Müller O. et al. Fatigability assessment using the Fatigue Index Kliniken Schmieder (FKS) is not compromised by depression. *Health (N Y)*. 2016;8:1485–94.
79. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2002 Mar;15(3):559–67.
80. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jan 29;92(5):353–5.
81. Iriarte J, Subirá ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2000 Apr;6(2):124–30.
82. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol*. 1996 Jul;53(7):642–9.
83. Patrick E, Christodoulou C, Krupp L, on behalf of the New York State MS Consortium. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Oct 9;15(2):258–61.
84. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):100.
85. Putzki N, Katsarava Z, Vago S, Diener HC, Limmroth V. Prevalence and severity of multiple-sclerosis-associated fatigue in treated and untreated patients. *Eur Neurol*. 2008;59(3–4):136–42.
86. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, the MSCOI Study Group, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J*. 2017 Jul;23(8):1123–36.
87. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, The European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler J*. 2017 Aug;23(2_suppl):78–90.
88. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in

- multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler*. 2000 Jun 1;6(3):181–5.
89. Runia TF, Jafari N, Siepmann DAM, Hintzen RQ. Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):543–6.
 90. Merkelsbach S, Schulz H, Kölmel HW, Gora G, Klingelhöfer J, Dachsel R, et al. Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Jan;258(1):74–9.
 91. Hanken K, Sander C, Schlake H-P, Kastrup A, Eling P, Hildebrandt H. Fatigue in Multiple Sclerosis is related to relapses, autonomic dysfunctions and introversion: A quasi-experimental study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101401.
 92. Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, Pedersen G, Kirkevold M, Finset A, et al. Poststroke Fatigue—A Review. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Dec;38(6):928–49.
 93. Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bombardier CH, et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 2005 Nov;59(5):291–8.
 94. Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol*. 2010 Jun;257(6):926–36.
 95. Gulick EE, Yam M, Touw MM. Work performance by persons with multiple sclerosis: conditions that impede or enable the performance of work. *Int J Nurs Stud*. 1989;26(4):301–11.
 96. Jackson MF, Quaal C, Reeves MA. Effects of multiple sclerosis on occupational and career patterns. *Axone Dartm NS*. 1991 Sep;13(1):16–7, 20–2.
 97. Kornblith AB, La Rocca NG, Baum HM. Employment in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. 1986;9(2):155–65.
 98. Julian LJ, Vella L, Vollmer T, Hadjimichael O, Mohr DC. Employment in multiple sclerosis: Exiting and re-entering the work force. *J Neurol*. 2008 Sep;255(9):1354–60.
 99. Bøe Lunde HM, Telstad W, Grytten N, Kyte L, Aarseth J, Myhr K-M, et al. Employment among Patients with Multiple Sclerosis-A Population Study. Furlan R, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jul 23;9(7):e103317.
 100. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2005 Oct;11(5):602–9.
 101. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan;9(1):46–56.
 102. Jin S, Kim JG, Park JW, Koch M, Horvath TL, Lee BJ. Hypothalamic TLR2 triggers sickness behavior via a microglia-neuronal axis. *Sci Rep*. 2016 Jul 12;6:29424.
 103. Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised

- inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):676–81.
104. Rudick RA, Barna BP. Serum interleukin 2 and soluble interleukin 2 receptor in patients with multiple sclerosis who are experiencing severe fatigue. *Arch Neurol*. 1990 Mar;47(3):254–5.
 105. Cho HJ, Kivimäki M, Bower JE, Irwin MR. Association of C-reactive protein and interleukin-6 with new-onset fatigue in the Whitehall II prospective cohort study. *Psychol Med*. 2013 Aug;43(08):1773–83.
 106. Malekzadeh A, Van de Geer-Peeters W, De Groot V, Teunissen CE, Beckerman H, TREFAMS-ACE Study Group. Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines? *Dis Markers*. 2015;2015:758314.
 107. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K-H, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jan;77(1):34–9.
 108. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, et al. Fatigue and Regulation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2005 Feb 1;62(2):277.
 109. Gold SM, Krüger S, Ziegler KJ, Krieger T, Schulz K-H, Otte C, et al. Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jul;82(7):814–8.
 110. Akcali A, Zengin F, Aksoy SN, Zengin O. Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jul;15:37–41.
 111. Powell DJH, Moss-Morris R, Lioffi C, Schlotz W. Circadian cortisol and fatigue severity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jun;56:120–31.
 112. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing--remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2010 Oct 1;16(10):1220–8.
 113. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*. 1997 Jun;48(6):1566–71.
 114. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler J*. 2015 Jun 1;21(7):925–34.
 115. Jaeger S, Paul F, Scheel M, Brandt A, Heine J, Pach D, et al. Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2019;25(4):554–64.
 116. Kuv P, Chalah MA, Créange A, Lefaucheur J-P, Ayache SS, Hodel J. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy and fatigue in multiple sclerosis. *J Neural Transm*. 2020 Aug;127(8):1177–83.

117. Silva-Vilches C, Ring S, Mahnke K. ATP and Its Metabolite Adenosine as Regulators of Dendritic Cell Activity. *Front Immunol*. 2018 Nov 9;9:2581.
118. Zaini WH, Giuliani F, Beaulieu C, Kalra S, Hanstock C. Fatigue in Multiple Sclerosis: Assessing Pontine Involvement Using Proton MR Spectroscopic Imaging. Najbauer J, editor. *PLOS ONE*. 2016 Feb 19;11(2):e0149622.
119. The FOCUS Extension Study Group, Jongen PJ, Lehnick D, Koeman J, Frequin S, Heersema D, et al. Fatigue and health-related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis after 2 years glatiramer acetate treatment are predicted by changes at 6 months: an observational multi-center study. *J Neurol*. 2014 Aug;261(8):1469–76.
120. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci*. 2009 Feb;277:S37–41.
121. Melanson M, Grossberndt A, Klowak M, Leong C, Frost EE, Prout M, et al. Fatigue and Cognition in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Interferon Beta. *Int J Neurosci*. 2010 Aug;120(10):631–40.
122. Metz LM. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jul 1;75(7):1045–7.
123. Amato MP, Goretti B, Brescia Morra V, Gallo P, Zaffaroni M, Onofrij M, et al. Effects of 2-year treatment with dimethyl fumarate on cognition and functional impairment in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci [Internet]*. 2020 May 1 [cited 2020 Jul 9]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-020-04320-w>
124. Putzki N, Yaldizli Ö, Tettenborn B, Diener HC. Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment. *J Neurol Sci*. 2009 Oct;285(1–2):109–13.
125. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biol Targets Ther*. 2008 Jun;2(2):189–99.
126. Kunkel A, Fischer M, Faiss J, DÄhne D, KÄhler W, Faiss JH. Impact of Natalizumab Treatment on Fatigue, Mood, and Aspects of Cognition in RelapsingâRemitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol [Internet]*. 2015 May 11 [cited 2015 Nov 26];6. Available from: http://www.frontiersin.org/Multiple_Sclerosis_and_Neuroimmunology/10.3389/fneur.2015.00097/abstract
127. Penner I-K, Sivertsdotter EC, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berkö S, et al. Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. *Front Neurol*. 2015;6:18.
128. Masingue M, Debs R, Maillart E, Delvaux V, Lubetzki C, Vidal J-S, et al. Fatigue evaluation in fingolimod treated patients: An observational study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:8–11.
129. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012 Sep;18(9):1278–89.
130. Kallmann BA, Tiel-Wilck K, Kullmann JS, Engelmann U, Chan A. Real-life outcomes of

teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419835077.

131. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J*. 2014 May;20(6):705–16.
132. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293–303.
133. Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, et al. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life – A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:33–40.
134. Mücke M, Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Feb 12]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006788.pub3>
135. Asano M, Finlayson ML. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Mult Scler Int*. 2014;2014:1–12.
136. Pucci E, Branäs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002818.
137. Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2016 Feb 13]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007280.pub2>
138. Peuckmann-Post V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2016 Feb 12]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006788.pub2>
139. Branäs P. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. 2015 Dec 5 [cited 2015 Dec 5]; Available from: <http://www.hta.ac.uk/1167>
140. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007 Apr;13(3):357–68.
141. Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Sega S. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Dec;139:35–40.
142. Achiron A, Givon U, Magalashvili D, Dolev M, Liraz Zaltzman S, Kalron A, et al. Effect of Alfalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler J*. 2015 May 1;21(6):767–75.

143. Moss-Morris R, McCrone P, Yardley L, van Kessel K, Wills G, Dennison L. A pilot randomised controlled trial of an Internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. *Behav Res Ther.* 2012 Jun;50(6):415–21.
144. van Kessel K, Wouldes T, Moss-Morris R. A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSInvigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Clin Rehabil.* 2016 May;30(5):454–62.
145. Thomas PW, Thomas S, Kersten P, Jones R, Slingsby V, Nock A, et al. One year follow-up of a pragmatic multi-centre randomised controlled trial of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14(1):109.
146. Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: A randomized trial. *Neurology.* 2010 Sep 28;75(13):1141–9.
147. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 Feb;98(2):353–67.
148. Liu M, Fan S, Xu Y, Cui L. Non-invasive brain stimulation for fatigue in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101375.
149. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Brandt AU, Pfueller C, Dörr J, et al. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2018 Jan;5(1):e423.
150. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2015 Mar;21(3):305–17.
151. Kalb R, Feinstein A, Rohrig A, Sankary L, Willis A. Depression and Suicidality in Multiple Sclerosis: Red Flags, Management Strategies, and Ethical Considerations. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Oct;19(10):77.
152. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Tennakoon A, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology.* 2015 Dec 1;85(22):1972–9.
153. Paralyzed Veterans of America, editor. *Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis* [Internet]. Washington, DC; 1998. Available from: http://mypva.org/images/MS-Fatigue_Management_CPG.pdf
154. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Hypnotic use and fatigue in multiple sclerosis. *Sleep Med.* 2015 Jan;16(1):131–7.
155. Veauthier C. Hypnotic use and multiple sclerosis related fatigue: a forgotten confounder. *Sleep Med.* 2015 Mar;16(3):319.
156. Veauthier C. Fatigue bei Multipler Sklerose: Mögliche Ursachen und Zusammenhänge, sinnvolle Diagnostik und Therapie. *Nervenheilkunde.* 2011;30(07):470–5.
157. Veauthier C. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*

[Internet]. 2015 May [cited 2015 Nov 19];15(5). Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s11910-015-0546-0>

158. Veauthier C, Paul F. Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose, ein Behandlungsalgorithmus.
159. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). 2. 10th ed. Geneva: World Health Organization; 1994.
160. APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)11. Washington: The American Psychiatric Association; 1994.
161. American Academy of Sleep Medicine, editor. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL; 2014.
162. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002 May;6(2):97–111.
163. Ohayon MM. Nocturnal awakenings and comorbid disorders in the American general population. *J Psychiatr Res.* 2008 Nov;43(1):48–54.
164. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2013 May;56(5–6):740–8.
165. Viana P, Rodrigues E, Fernandes C, Matas A, Barreto R, Mendonça M, et al. InMS: Chronic insomnia disorder in multiple sclerosis - a Portuguese multicentre study on prevalence, subtypes, associated factors and impact on quality of life. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Sep;4(5):477–83.
166. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 Sep 5;
167. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie.* 2017 Mar;21(1):2–44.
168. Schellaert V, Labauge P, Lebrun C, Maudarbocus KH, Bernard J, Blache J-B, et al. Psychological processes in the maintenance of insomnia disorder comorbid to multiple sclerosis. *Sleep.* 2017;
169. Abbasi S, Alimohammadi N, Pahlavanzadeh S. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy on the Quality of Sleep in Women with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial Study. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2016 Oct;4(4):320–8.
170. Clancy M, Drerup M, Sullivan AB. Outcomes of Cognitive-Behavioral Treatment for Insomnia on Insomnia, Depression, and Fatigue for Individuals with Multiple Sclerosis: A Case Series. *Int J MS Care.* 2015 Nov;17(6):261–7.
171. Baron KG, Corden M, Jin L, Mohr DC. Impact of psychotherapy on insomnia symptoms in patients with depression and multiple sclerosis. *J Behav Med.* 2011 Apr;34(2):92–101.
172. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless

Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014 Aug;15(8):860–73.

173. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2008 Jan;14(1):86–93.
174. Italian REMS Study Group, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep.* 2008 Jul;31(7):944–52.
175. Minár M, Petrleňičová D, Valkovič P. Higher prevalence of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in multiple sclerosis patients is related to spinal cord lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Feb;12:54–8.
176. Connor JR, Ponnuru P, Wang X-S, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain J Neurol.* 2011 Apr;134(Pt 4):959–68.
177. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016 May;21:1–11.
178. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013 Nov;19(6):594–600.
179. Ondo WG. Restless Legs Syndrome: Pathophysiology and Treatment. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Aug 10];16(11). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11940-014-0317-2>
180. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. Update to the AASM Clinical Practice Guideline: “The Treatment of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Adults—An Update for 2012: Practice Parameters with an Evidence-Based Systematic Review and Meta-Analyses.” *SLEEP* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2015 Nov 26]; Available from: <http://www.journalsleep.org/ViewAbstract.aspx?pid=28591>
181. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, Gonzalez Rodríguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol.* 2011;11(1):28.
182. Mayer G. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie.* 2017 Jan;20(S2):97–180.
183. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019 Oct;28(5):e12770.
184. Veauthier C, Blau A, Paul F. “Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis” by Kaminska et al. *Mult Scler J.* 2013 Mar 1;19(3):372–3.
185. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep*

Med. 2014 Jan;15(1):5–14.

186. Kaminska M, Kimoff R, Benedetti A, Robinson A, Bar-Or A, Lapierre Y, et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012 Aug 1;18(8):1159–69.
187. Veauthier C, Blau A, Paul F. “Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis” by Kaminska et al. *Mult Scler J*. 2013 Mar 1;19(3):372–3.
188. Kallweit U, Baumann CR, Harzheim M, Hidalgo H, Pöhlau D, Bassetti CL, et al. Fatigue and Sleep-Disordered Breathing in Multiple Sclerosis: A Clinically Relevant Association? *Mult Scler Int*. 2013;2013:1–7.
189. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Aug 28;79(9):929–36.
190. Williams AB, Dzierzewski JM, Griffin SC, Lind MJ, Dick D, Rybarczyk BD. Insomnia Disorder and Behaviorally Induced Insufficient Sleep Syndrome: Prevalence and Relationship to Depression in College Students. *Behav Sleep Med*. 2020 Apr;18(2):275–86.
191. Komada Y, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Takahashi K. Clinical significance and correlates of behaviorally induced insufficient sleep syndrome. *Sleep Med*. 2008 Dec;9(8):851–6.
192. Marti I, Valko PO, Khatami R, Bassetti CL, Baumann CR. Multiple sleep latency measures in narcolepsy and behaviourally induced insufficient sleep syndrome. *Sleep Med*. 2009 Dec;10(10):1146–50.
193. Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, Marti I, Furtner MT, Ulmer H, et al. REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. *Sleep Med*. 2010 Feb;11(2):167–71.
194. Ohayon MM, Schenck CH. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med*. 2010 Oct;11(9):941–6.
195. Chiu HF, Wing YK, Lam LC, Li SW, Lum CM, Leung T, et al. Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*. 2000 Jun 15;23(4):513–7.
196. Savard J. *Handbook of sleep disorders in medical conditions*. 1st edition. Cambridge, MA: Elsevier; 2019.
197. Kallweit U, Bassetti CLA, Oberholzer M, Fronczek R, Béguin M, Strub M, et al. Coexisting narcolepsy (with and without cataplexy) and multiple sclerosis : Six new cases and a literature review. *J Neurol*. 2018 Sep;265(9):2071–8.
198. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Apr 25;66(8):1277–9.
199. Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med*. 2002 Sep;3(5):437–9.
200. Gómez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills*

Basingstoke Engl. 2007 Jul;13(6):805–8.

201. Yalvac HD, Emul M, Karlidag R, Ozcan C, Unal S. Sleepwalking in Multiple Sclerosis: A Case Report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 Oct;22(4):451.e32–451.e32.
202. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193–213.
203. Veauthier C, Paul F. Fatigue in multiple sclerosis: which patient should be referred to a sleep specialist? *Mult Scler J*. 2012 Feb 1;18(2):248–9.
204. Le Bon O, Minner P, Van Moorsel C, Hoffmann G, Gallego S, Lambrecht L, et al. First-night effect in the chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res*. 2003 Sep;120(2):191–9.
205. Virtanen I, Kalleinen N, Urrila AS, Polo-Kantola P. First-Night Effect on Sleep in Different Female Reproductive States. *Behav Sleep Med*. 2016 Oct 4;1–13.
206. Le Bon O, Staner L, Hoffmann G, Dramaix M, San Sebastian I, Murphy JR, et al. The first-night effect may last more than one night. *J Psychiatr Res*. 2001 May;35(3):165–72.
207. McCall C, McCall WV. Objective vs. Subjective Measurements of Sleep in Depressed Insomniacs: First Night Effect or Reverse First Night Effect? *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2017 May 28]; Available from: <http://www.aasmnet.org/jcsm/ViewAbstract.aspx?pid=28430>
208. Neau J-P, Paquereau J, Auché V, Mathis S, Godeneche G, Ciron J, et al. Sleep Disorders and Multiple Sclerosis: A Clinical and Polysomnography Study. *Eur Neurol*. 2012;68(1):8–15.
209. Sarraf P, Azizi S, Moghaddasi AN, Sahraian MA, Tafakhori A, Ghajarzadeh M. Relationship between Sleep Quality and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Prev Med*. 2014 Dec;5(12):1582–6.
210. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 1995 Jun;4(3):187–206.
211. Trojan DA, Kaminska M, Bar-Or A, Benedetti A, Lapierre Y, Da Costa D, et al. Polysomnographic measures of disturbed sleep are associated with reduced quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2012 May;316(1–2):158–63.
212. Ellert U, Kurth B-M. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2004 Nov;47(11):1027–32.
213. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract*. 1985 Apr;35(273):185–8.
214. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. *Bundesanzeiger*; 2016.
215. Brass SD, Li C-S, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2014 Sep 15;10(9):1025–31.

216. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke K-D, Paul F. Poor Sleep in Multiple Sclerosis Correlates with Beck Depression Inventory Values, but Not with Polysomnographic Data. *Sleep Disord.* 2016;2016:8378423.
217. Saçmacı H, Tanık N, Özcan SS, İntepe YS, Aktürk T, Çiftçi B, et al. Evaluation of sleep-related respiratory disorders in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Jul 31]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13760-020-01358-7>
218. Borragán G, Gilson M, Atas A, Slama H, Lysandropoulos A, De Schepper M, et al. Cognitive Fatigue, Sleep and Cortical Activity in Multiple Sclerosis Disease. A Behavioral, Polysomnographic and Functional Near-Infrared Spectroscopy Investigation. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:378.
219. Chinnadurai SA, Gandhirajan D, Pamidimukala V, Kesavamurthy B, Venkatesan SA. Analysing the relationship between polysomnographic measures of sleep with measures of physical and cognitive fatigue in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Aug;24:32–7.
220. Sater RA, Gudesblatt M, Kresa-Reahl K, Brandes DW, Sater P. NAPS-MS. *Int J MS Care.* 2016 Jul 1;18(4):177–82.
221. Sater R, Gudesblatt M, Kresa-Reahl K, Brandes D, Sater P. The relationship between objective parameters of sleep and measures of fatigue, depression, and cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 2015 Jun 5;1:205521731557782.
222. Čarnická Z, Kollár B, Šiarnik P, Križová L, Klobučníková K, Turčáni P. Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Sleep Med.* 2015 May 15;11(05):553–7.
223. Chen J-H, Liu X-Q, Sun H-Y, Huang Y. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis in China: Clinical, Polysomnography Study, and Review of the Literature. *J Clin Neurophysiol.* 2014 Aug;31(4):375–81.
224. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Sieb J-P, Wernecke K-D, Paul F. Periodic limb movements during REM sleep in multiple sclerosis: a previously undescribed entity. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Sep;2323.
225. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke K-D, Paul F. Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 21;16(7):16514–28.
226. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke K-D, Paul F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Sep;115(9):1826–30.
227. Braley TJ, Chervin RD, Segal BM. Fatigue, Tiredness, Lack of Energy, and Sleepiness in Multiple Sclerosis Patients Referred for Clinical Polysomnography. *Mult Scler Int.* 2012;2012:1–7.
228. Sevim S, Kaleağası H, Fidancı H. Sleep bruxism possibly triggered by multiple sclerosis attacks and treated successfully with botulinum toxin: Report of three cases. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Sep;4(5):403–5.
229. Nigam G, Riaz M, Kaplish N. An Unanticipated Pattern of Sleep-Disordered Breathing in a

Patient with Multiple Sclerosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Aug;12(8):1243–6.

230. Mery V, Kimoff RJ, Suarez I, Benedetti A, Kaminska M, Robinson A, et al. High false-positive rate of questionnaire-based restless legs syndrome diagnosis in multiple sclerosis. *Sleep Med*. 2015 Jul;16(7):877–82.
231. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik Ö, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006 Dec;13(12):1333–9.
232. Levy J, Hartley S, Mauruc-Soubirac E, Leotard A, Lofaso F, Quera-Salva M-A, et al. Spasticity or periodic limb movements? *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Jul 31];54(5). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R33Y2018N05A0698>
233. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Crippa AC de S, Zanatta A, Kay CSK, Silvado CES, et al. Is there a relationship between narcolepsy, multiple sclerosis and HLA-DQB1*06:02? *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jun;75(6):345–8.
234. Lin M, Krishnan AV, Eckert DJ. Central sleep apnea in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath*. 2017 Sep;21(3):691–6.
235. Bensmail D, Marquer A, Roche N, Godard A-L, Lofaso F, Quera-Salva M-A. Pilot Study Assessing the Impact of Intrathecal Baclofen Administration Mode on Sleep-Related Respiratory Parameters. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Jan;93(1):96–9.
236. Bensmail D, Salva MAQ, Roche N, Benyahia S, Bohic M, Denys P, et al. Effect of intrathecal baclofen on sleep and respiratory function in patients with spasticity. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1432–6.
237. Schlüter B, Aguigah G, Andler W. Hypersomnie bei Multipler Sklerose. *Klin Pädiatr*. 1996 May;208(03):103–5.
238. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep Problems in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 1994;34(6):320–3.
239. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci*. 1994 Sep;125(2):194–7.
240. Vetrugno R, Stecchi S, Scandellari C, Pierangeli G, Sabattini L, D'Angelo R, et al. Sleep–wake and body core temperature rhythms in multiple sclerosis with fatigue. *Clin Neurophysiol*. 2007 Jan;118(1):228–34.
241. Côté I, Trojan DA, Kaminska M, Cardoso M, Benedetti A, Weiss D, et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013 Apr;19(4):480–9.
242. Dresler M, Genzel L, Kluge M, Schüssler P, Weber F, Rosenhagen M, et al. Off-line memory consolidation impairments in multiple sclerosis patients receiving high-dose corticosteroid treatment mirror consolidation impairments in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Sep;35(8):1194–202.

243. Chase MH, Morales FR. The Atonia and Myoclonia of Active (REM) Sleep. *Annu Rev Psychol.* 1990 Jan;41(1):557–84.
244. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev.* 2006 Jun;10(3):169–77.
245. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, et al. Different Periodicity and Time Structure of Leg Movements During Sleep in Narcolepsy/Cataplexy and Restless Legs Syndrome. *Sleep.* 2006 Dec;29(12):1587–94.
246. Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C, et al. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2009 Jul;120(7):1282–90.
247. Telles SCL, Alves RC, Chadi G. Periodic limb movements during sleep and restless legs syndrome in patients with ASIA A spinal cord injury. *J Neurol Sci.* 2011 Apr;303(1–2):119–23.
248. Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci.* 1991 Jul;104(1):13–8.
249. Ferri R, Gschliesser V, Frauscher B, Poewe W, Högl B. Periodic leg movements during sleep and periodic limb movement disorder in patients presenting with unexplained insomnia. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2009 Feb;120(2):257–63.
250. Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd AW. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2005 Jan;116(1):204–10.
251. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology.* 2008 May;108(5):812–21.
252. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017 Sep 3;29(5):463–72.
253. Peyronnet B, Krupp LB, Reynolds WS, Gamé X, Amarenco G, Cornu J-N, et al. Nocturia in Patients With Multiple Sclerosis. *Rev Urol.* 2019;21(2–3):63–73.

6. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Friedemann Paul für die langjährige Zusammenarbeit und Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit. Des Weiteren möchte ich allen Patienten und Patientinnen, welche an den o.g. Studien teilgenommen haben, danken.

Meiner Familie möchte ich für ihre Unterstützung danken.

7. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- dass weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- dass die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- dass mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,
- dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift