

FATIGUE UND DIE BEDEUTUNG VON SCHLAFSTÖRUNGEN BEI MULTIPLER SKLEROSE

Prof. Dr. med. Sylvia Kotterba

Klinik für Geriatrie, Klinikum Leer gemeinnützige GmbH

1. EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der chronische, autoimmune Prozesse zu einer Demyelinisierung führen. Weltweit leiden mehr als zwei Millionen Menschen unter MS, wobei die höchste Prävalenz in Nordamerika und Europa zu finden ist [Browne et al. 2014]. Es werden vier verschiedene Entitäten der MS unterschieden: klinisch isoliertes Syndrom (KIS), schubförmig-remittierende MS (*relapsing-remitting* MS, RRMS), sekundär-progrediente MS (SPMS) und primär-progrediente MS (PPMS). Die RRMS ist die am häufigsten vorkommende MS-Form und manifestiert sich meist erstmals im jungen Erwachsenenalter. Frauen sind etwa drei- bis viermal so häufig betroffen als Männer [Holstiege et al. 2017, Kearns et al. 2019]. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer progressiven Zerstörung der Myelinscheiden und somit zu Funktionseinschränkungen des ZNS. Von den Einschränkungen können verschiedene motorische, sensorische und vegetative Funktionen betroffen sein (Visus, Okulomotorik, Sensorik, Motorik, insbesondere Gehen, aber auch vegetative Funktionen, insbesondere Blasenfunktion) [Ghasemi et al. 2017]. Neben den für die MS typischen neurologischen Symptomen leidet die Mehrzahl der Patienten unter Symptomen der Müdigkeit. Ursache hierfür ist in den meisten Fällen die Fatigue, ein chronischer Erschöpfungszustand, bei dem Ruhe- und Schlafphasen keine Erholung bringen. Bis zu 80 % der Patienten mit MS leiden unter Fatigue [Rooney et

al. 2019], welche einen großen Einfluss auf die Lebensqualität, die soziale Teilhabe und Arbeitsproduktivität der Betroffenen ausübt [Kobelt et al. 2017, Moore et al. 2013, Nagaraj et al. 2013]. Verschiedene physische, psychologische und krankheitsbedingte Faktoren kommen bei der Ausbildung der Fatigue zum Tragen. Zudem wird bei MS die primäre Fatigue, bei der die Ursache der Fatigue MS-bedingt ist, und die sekundäre Fatigue, bei der die Ursache einen anderen Ursprung hat, unterschieden. So können z. B. MS-bedingte Läsionen und Schübe sowie Begleiterkrankungen wie Anämie, Hypothyreose und Herzinsuffizienz, aber auch Depressionen und Schlafstörungen das Auftreten der Fatigue beeinflussen [Flachendecker 2009]. Demzufolge ist eine Klärung des Ursprungs für die Behandlung der Fatigue essenziell. Da bis zu drei Viertel der Patienten mit MS unter Schlafstörungen leiden [Kotterba 2009, Veauthier et al. 2011], sollten diese bei der Ursachenfindung nicht außer Acht gelassen werden. Eine gezielte Behandlung der Schlafstörungen kann auch zu einer Verbesserung der Fatigue beitragen [Veauthier et al. 2013].

Ziel der Fortbildung ist es, einen Überblick zur Fatigue bei MS zu geben und deren Zusammenhang mit schlafmedizinischen Erkrankungen näher zu beleuchten. Des Weiteren werden das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Verdacht auf Fatigue und entsprechende Therapieoptionen vorgestellt.

2. PATHOPHYSIOLOGISCHE MECHANISMEN DER FATIGUE BEI MS

Die Ätiologie der MS-Fatigue ist bisher nicht abschließend geklärt. Das Auftreten der Fatigue ist mit verschiedenen klinischen MS-Charakteristika assoziiert. So zeigten verschiedene Studien eine Korrelation der Fatigue mit dem Grad der Behinderung (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) und dem Alter der Patienten, aber auch der Krankheitsdauer und der Verlaufsform der MS. Patienten mit einem höheren EDSS-Wert, einem höheren Alter und einer längeren Erkrankungsdauer leiden tendenziell häufiger unter Fatigue [Colosimo et al. 1995, Merkelbach et al. 2011, Patrick et al. 2009], wobei auch Patienten mit niedrigem EDSS-Wert zum Teil erhebliche Fatigue-Symptome aufweisen können. Zudem waren in verschiedenen Studien progrediente Formen der MS häufiger mit Fatigue assoziiert [Colosimo et al. 1995, Merkelbach et al. 2011, Mills und Young 2011].

Generell wird die Fatigue als ein komplexes, multifaktorielles Symptom angesehen. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, die zur Ausbildung einer primären und sekundären Fatigue bei Patienten mit MS beitragen können (Abb. 1). Dazu zählen folgende Aspekte [Flachendecker 2009]:

- Endokrine Störungen (Dehydroepiandrosteron [DHEA], Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [HPA])
 - Entzündungen (Tumornekrosefaktor α [TNF- α], Interleukin-2 [IL-2])
 - Kreislaufregulationsstörungen
 - Kognitive Störungen
 - Depressionen
 - Begleiterkrankungen (Anämie, Hypothyreose, Herzinsuffizienz)
 - Medikamentöse Nebenwirkungen (Benzodiazepine, Antispastika, Antidepressiva)
 - Schlafstörungen (Spastik, Blasenstörungen, schlafbezogene Bewegungsstörungen, Depression, siehe auch Kapitel 4)
- Insbesondere Schlafstörungen sollten als Ursache der Fatigue bei Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Denn Ergebnisse verschiedener Studien zeigten, dass die Prävalenz von Schlafstörungen bei Patienten mit MS erhöht ist [Kotterba 2009, Kotterba et al. 2018, Kotterba 2020, Veauthier et al. 2011]. Dabei kann die Behandlung der zugrunde liegenden Schlafstörung die Fatigue-Symptome bei Patienten mit MS verbessern [Veauthier et al. 2013].
- Kortikale Dysfunktionen (motorischer Kortex; verminderte Membranerregbarkeit, reduzierte zerebrale Aktivierung)
 - Subkortikale Dysfunktion (Basalganglien; Synchronisation in der Elektroenzephalografie)
 - Aufmerksamkeitsstörungen

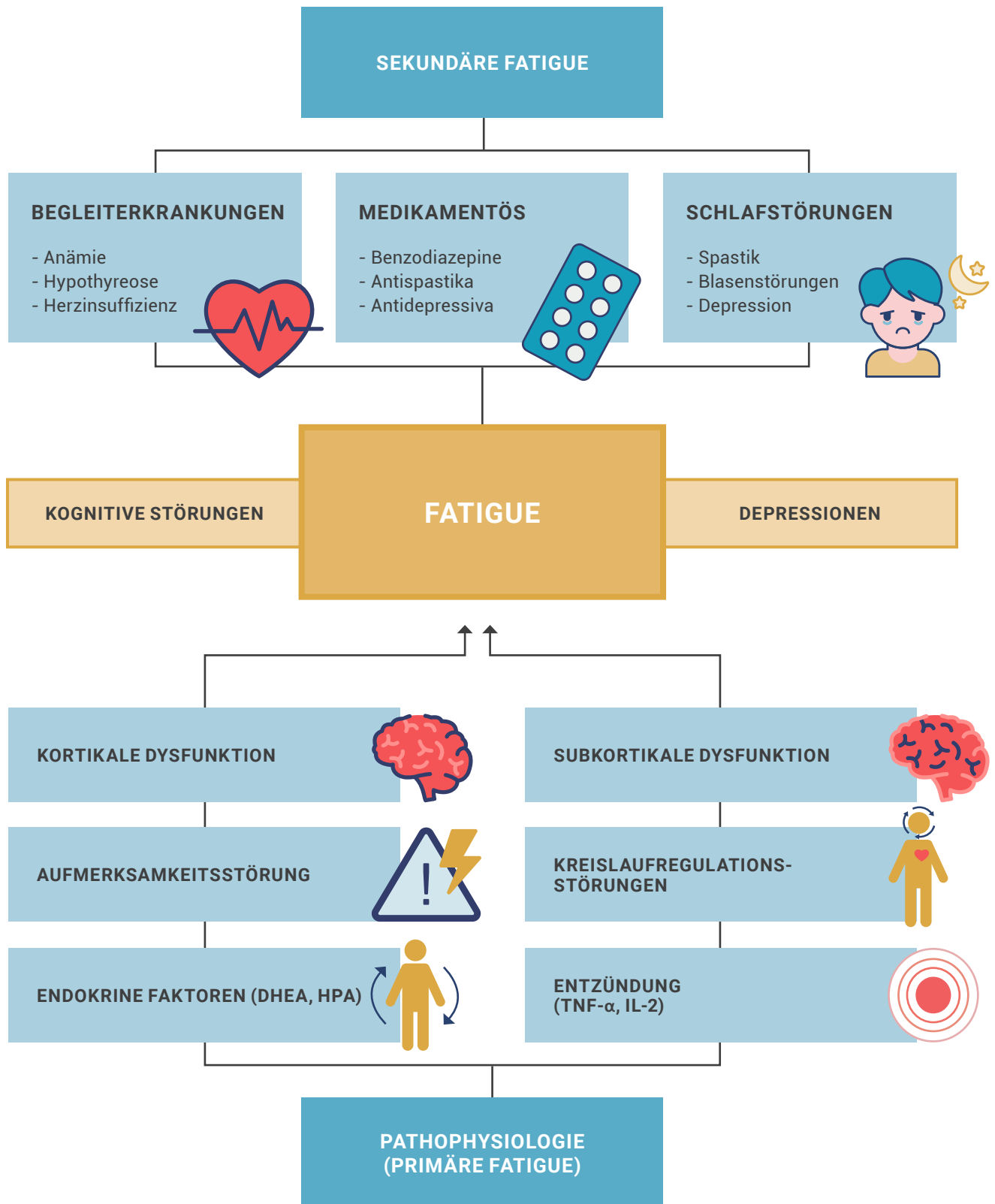


Abb. 1: Mögliche pathophysiologische Mechanismen der primären bzw. sekundären MS-assoziierten Fatigue; modifiziert nach [Flachendecker 2009].

DHEA: Dehydroepiandrosteron, HPA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, IL-2: Interleukin-2, TNF- α : Tumornekrosefaktor α

3. FATIGUE, MÜDIGKEIT UND TAGESSCHLÄFRIGKEIT

Das Gefühl von Erschöpfung, Schläfrigkeit und Müdigkeit ist jedem Menschen bekannt. Aus diesem Grund konsultieren Patienten häufig erst einen Arzt, wenn sich die Ursache aus ihrer Sicht nicht erklären lässt, der Zustand für sie nicht mehr tragbar ist oder nicht mehr kompensiert werden kann [Baum et al. 2017]. Aus schlafmedizinischer Sicht müssen jedoch die Begriffe Müdigkeit/Fatigue und Tagesschläfrigkeit unterschieden werden, da sich dahinter häufig verschiedene Ursachen verbergen, die für die Therapie von Bedeutung sind. Im folgenden Kapitel werden die Unterschiede zwischen Fatigue, Müdigkeit und Schläfrigkeit sowie der verschiedenen Formen der MS-Fatigue näher erläutert.

3.1. MÜDIGKEIT UND FATIGUE

Es gibt keine objektiven Kriterien, um zwischen Fatigue und Müdigkeit zu unterscheiden – Fatigue ist mit Müdigkeit gleichzusetzen. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin hat sich im deutschen, medizinischen Sprachraum jedoch der Begriff Fatigue durchgesetzt. Bei der Fatigue handelt es sich um einen subjektiv wahrgenommenen, physischen oder kognitiven, chronischen Erschöpfungszustand, bei dem Ruhe- und Schlafphasen keine Erholung bringen. Die Fatigue lässt sich weder elektrophysiologisch noch polysomnografisch messen. Jedoch stehen verschiedene neuropsychologische Tests zur Verfügung, mit denen die Fatigue und deren Ausprägung eingeschätzt werden kann (siehe Kapitel 5) [Becker et al. 2009]. Neben Patienten mit MS können auch andere Patienten mit chronischen Erkrankungen, wie z. B. onkologischen und rheumatologischen Erkrankungen, unter Fatigue leiden. Eine weitere Erkrankung, die mit der Diagnose Fatigue einhergeht, ist das chronische Fatigue-Syndrom (CFS). Das CFS ist eine eigenständige Erkrankung und ist von der MS-Fatigue oder der Fatigue bei anderen chronischen Erkrankungen zu unterscheiden. Häufig tritt das CFS nach einer Infektionserkrankung auf [Scheibenbogen et al. 2019].

Motorische vs. mentale Fatigue

Patienten mit MS können unter motorischer und mentaler Fatigue leiden. Beide Formen können jedoch auch gleichzeitig auftreten. Bei der motorischen Fatigue handelt es sich um eine Störung des Bewegungsablaufs infolge einer vorzeitigen, pathologischen Erschöpfung der Reizleitung. Dabei verspüren Patienten bei wiederholten Bewegungen (z. B. Gehen) eine Erschöpfung bzw. Fatigue, die nicht durch das Ausmaß der Parese, Ataxie und Spasmen erklärt werden kann. Bei mentaler Fatigue kann hingegen eine verlängerte kognitive Aktivität zu Fatigue-Symptomen führen [Dettmers et al. 2009, Kluger et al. 2013, Sehle et al. 2011]. Beide Formen der Fatigue können mithilfe bestimmter Fragebögen, wie z. B. der *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS; siehe Kapitel 5), eingeschätzt und bemessen werden [Fisk et al. 1994, Veauthier et al. 2016]. Im Gegensatz zur mentalen Fatigue kann die motorische Fatigue zusätzlich objektiv durch die Bestimmung von Gehparametern und der Handkraft gemessen werden [Dettmers et al. 2009].

3.2. FATIGUE VS. TAGESSCHLÄFRIGKEIT

Die Fatigue muss gegenüber der Tagesschläfrigkeit abgegrenzt werden: Tagesschläfrigkeit ist ein spezifisches Symptom von Schlafstörungen, wohingegen die Fatigue kein spezifisches Symptom für Schlafstörungen ist und andere Ursachen haben kann (siehe Kapitel 2 und 6). Bei Tagesschläfrigkeit liegt eine erhöhte Einschlafneigung während des Tages vor. Die Tagesschläfrigkeit kann im Gegensatz zur Fatigue elektrophysiologisch und polysomnografisch mithilfe des Multiplen Schlaflatenztest (MLST) und Multiplen Wachbleibetest (MWT) bestimmt werden. Dabei handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, um pathophysiologische Wach- und Schlafrhythmen zu bestimmen [Becker et al. 2009, Carskadon et al. 1986]. Tagesschläfrigkeit kann in verschiedenen Situationen auftreten. Wenn Patienten z. B. bei monotonen Tätigkeiten wie einem Theaterbesuch oder während des Fernsehens einschlafen, handelt es sich um eine Monotonieintoleranz. Schlafen Patienten

unter aktiven Bedingungen bei einem Gespräch oder während der Arbeit ein, liegt eine imperative Tagesschläfrigkeit vor. Ursache der Tagesschläfrigkeit ist meist ein Schlafdefizit, verursacht durch Schlaf-Wach-Störungen (z. B. Narkolepsie, Störungen des zirkadianen Rhythmus) und/oder Schlafstörungen (z. B. Insomnie, schlafbezogene Atmungsstörungen, schlafbezogene Bewegungsstörungen) [Sateia 2014].

Bei Patienten mit Erschöpfungssymptomen muss generell zwischen Fatigue und Tagesschläfrigkeit unterschieden werden, da je nach Ursache andere Behandlungsoptionen zum Einsatz kommen können (siehe Kapitel 5). Da die Fatigue eine Folge von Schlafstörungen sein kann und viele Patienten mit MS unter Schlafstörungen leiden, sollten diese bei der Differenzialdiagnose von Erschöpfungssymptomen in Betracht gezogen werden.

4. AUSGEWÄHLTE SCHLAFSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN MIT MS

Patienten mit MS sind häufig von Schlafstörungen betroffen. Dabei wirkt sich die Schlafqualität auf die Fatigue sowie die körperliche und psychische Gesundheit aus. In einer Beobachtungsstudie litten Patienten mit MS, die eine schlechte Schlafqualität hatten, unter stärkerer Fatigue, Depressionen und Angstzuständen als Patienten mit einer weniger schlechten Schlafqualität [Kotterba et al. 2018]. Zu den nach ICSD-3 (*International Classification of Sleep 3*)-Kriterien definierten Schlafstörungen, die bei MS-Patienten auftreten können, zählen Insomnie, schlafbezogene Atmungsstörungen, schlafbezogene Bewegungsstörungen, Narkolepsie und *Rapid-Eye-Movement* (REM)-Schlafverhaltensstörung. Diese können MS-unabhängig, aber auch MS-abhängig auftreten, wenn bestimmte Hirnregionen durch MS-Läsionen betroffen sind. Zusätzlich können MS-bedingte Symptome zu einer Schlafstörung beitragen. So können z. B. Blasenentleerungsstörungen, Schmerzen und Spastiken zu einer Beeinträchtigung des Schlafes führen [Foschi et al. 2019, Kotterba 2009]. Im folgenden Kapitel werden ausgewählte und für Patienten mit MS relevante Schlafstörungen vorgestellt.

4.1. INSOMNIE

Gemäß des aktuellen Klassifikationssystems ICSD-3 liegt eine chronische Insomnie vor, wenn der Patient über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten unter Einschlaf-, Durchschlaf- und Wiedereinschlaf-

störung sowie schlechter Schlafqualität leidet, obwohl die Möglichkeit zum Schlaf gegeben ist. Zusätzlich muss die Unterbrechung des Schlafs Einfluss auf die Tagesform, z. B. in Form von Müdigkeit, haben [Sateia 2014]. Bei etwa 9 – 15 % der Allgemeinbevölkerung tritt eine Insomnie mit Auswirkungen auf die Tageszeit auf [Ohayon 2002]. Bisher gibt es keine umfangreichen, epidemiologischen Studien zur Erfassung der Prävalenz der Insomnie bei Patienten mit MS. Jedoch zeigten einige Studien eine hohe Prävalenz – etwa ein Viertel bis die Hälfte der untersuchten Patienten mit MS litten unter Insomnie [Brass et al. 2014, Stanton et al. 2006, Veauthier et al. 2011, Viana et al. 2015]. Ein direkter Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung fehlt jedoch.

Verschiedene Aspekte können ursächlich für eine Insomnie bei Patienten mit MS sein. Dazu zählen neben klassischen psychologischen Faktoren wie Depressionen und Angstzustände, die auch bei Patienten ohne MS für eine Insomnie verantwortlich sein können [Kotterba et al. 2018, Schellaert et al. 2018], auch physische MS-bedingte Symptome, die sich wiederum direkt oder indirekt negativ auf die Schlafqualität auswirken können [Foschi et al. 2019]. So waren z. B. in einer Studie (n = 60) Nykturie (45,3 %), Schmerzen (20,5 %), Angstzustände (16,4 %), Spasmen (12,1 %) und depressive Verstimmungen (9,7 %) häufige Ursachen für eine Insomnie bei Patienten mit MS [Stanton et al. 2006]. Es gibt Hinweise, dass MS-bedingte Läsionen in verschiedenen Hirnarealen für Schmerzen (u. a. Läsionen

der Pyramidenbahnen [*Pedunculi cerebri*, *Capsula interna*, *Corona radiata*], Läsionen des Rückenmarks, Wurzel und sensorische Nuclei des *Nervus trigeminus*) und Nykturie (Pons, sakrales Rückenmark) verantwortlich sein können [Foschi et al. 2019]. Da die Insomnie vielfältige Ursachen haben kann, ist ein detailliertes diagnostisches Interview zum Auftreten der Insomnie-Symptome essenziell.

4.2. SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN

Zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen zählen u. a. das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) und die zentrale Schlafapnoe (ZSA). Bei beiden Erkrankungen kommt es zu einer Störung des Schlafs, die sich negativ auf dessen Erholungsfunktion auswirkt. Ursache für OSAS sind die während des Schlafs auftretende Apnoen und Hypopnoen, welche durch eine Obstruktion der oberen Atemwege bedingt sind. Beim ZSA liegt eine Störung der Atmungsregulation ohne eine Obstruktion der Atemwege vor [Becker et al. 2009]. Gemäß der Wisconsin-Kohorten-Studie sind in der Allgemeinbevölkerung etwa 13 % der 30 – 70-jährigen Männer und 6 % der 30 – 70-jährigen Frauen von schlafbezogenen Atmungsstörungen betroffen [Peppard et al. 2013]. Bisher gibt es wenige Untersuchungen zur Prävalenz des ZSA und des OSAS bei Patienten mit MS. Verschiedene Studien deuten jedoch darauf hin, dass das OSAS eine relevante Komorbidität bei dieser Patientengruppe darstellt. So leiden je nach Studie 0 – 58 % der eingeschlossenen Patienten unter OSAS [Chen et al. 2014, Kallweit et al. 2013, Kaminska et al. 2012, Veauthier et al. 2011]. Studien mit umfangreicheren, erkrankten Kohorten sind nötig, um eine abschließende Aussage zur Prävalenz bei MS treffen zu können.

Ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Läsionen im Hirnstamm und der Ausbildung von schlafbezogenen Atmungsstörungen ist bereits bekannt. Bei Patienten mit MS und Schlafapnoe scheinen vor allem die *Medulla oblongata* und das pontine Tegmentum von Läsionen betroffen zu sein [Foschi et al. 2019]. Zudem zeigten Patienten mit MS, die Läsionen im Bereich des Hirnstamms

aufwiesen, einen höheren Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, Maß für die Frequenz der Episoden) als Patienten ohne Läsionen in diesem Bereich [Braley et al. 2012]. Hirnstamm-Nuclei in der oberen und unteren *Medulla oblongata* sorgen für ein normales Atmungsmuster. Patienten mit MS weisen Läsionen in diesen Bereichen auf, die Grund für das veränderte Atmungsmuster sein könnten [Foschi et al. 2019].

4.3. SCHLAFBEZOGENE BEWEGUNGSSTÖRUNGEN

Patienten mit *Restless-Legs*-Syndrom (RLS) leiden unter einem unangenehmen Bewegungsdrang der Beine und seltener auch der Arme. Das Bedürfnis der Bewegung tritt insbesondere in Ruhe- und Entspannungsphasen (v. a. abends und nachts) auf [Becker et al. 2009]. In der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz je nach angewandten Kriterien zur Bestimmung der Erkrankung auf etwa 2 – 15 % geschätzt [Ohayon et al. 2012]. Patienten mit MS sind deutlich häufiger von RLS betroffen. Verschiedene Untersuchungen geben eine Prävalenz zwischen 20 und 38 % an [Auger et al. 2005, Manconi et al. 2008, Manconi et al. 2007, Ning et al. 2018]. Eine weitere schlafbezogene Bewegungsstörung ist die *Periodic Limb Movement Disorder* (PLMD). Sie wird häufig als Endophänotyp des RLS betrachtet. Bei Betroffenen treten während des Schlafs periodisch repetitive, stereotype Bewegungen der Extremitäten auf [Becker et al. 2009]. Bisher gibt es keine umfangreichen Studien zur Prävalenz der PLMD. Basierend auf einer europäischen Studie mit Telefoninterviews, an der 18.980 Personen teilnahmen, wird die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung auf 3,9 % geschätzt [Ohayon und Roth 2002]. Bezüglich des Auftretens bei MS gibt es nur wenige Untersuchungen, diese deuten jedoch auf eine höhere Prävalenz bei Patienten mit MS hin [Foschi et al. 2019, Kotterba et al. 2018].

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem RLS führen können, sind unter anderem eine Dysfunktion des dopaminergen Systems und ein Eisenmangel im Gehirn [Guo et al. 2017]. Die Ursache der schlafbezogenen Bewegungsstörungen bei MS ist noch nicht abschließend geklärt. Verschiedene

Studien zeigten, dass vor allem MS-Patienten mit Läsionen im Rückenmark ein höheres Risiko haben, ein RLS zu entwickeln. Dies trifft ebenfalls für die PLMD bei Läsionen im Cerebellum, Hirnstamm und Rückenmark zu. Dies deutet darauf hin, dass bestimmte MS-bedingte Läsionen das Auftreten von schlafbezogenen Bewegungsstörungen begünstigen können [Foschi et al. 2019].

4.4. NARKOLEPSIE

Die Narkolepsie ist eine Hypersomnie zentralnervösen Ursprungs. Sie geht mit einer exzessiven Tagesschläfrigkeit sowie täglichen Episoden mit imperativem Einschlafdrang einher und ist nicht durch zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, schlafbezogene Atmungsstörungen oder Störungen des Nachtschlafs hervorgerufen. Es werden zwei Symptomkomplexe der primären Narkolepsie unterschieden – Narkolepsie mit Kataplexien (Typ 1) und Narkolepsie ohne Kataplexien (Typ 2). Bei Typ 1 liegt eine Reduktion des vom Hypothalamus sekretierten Peptids Hypocretin, HCRT-1, im Liquor vor. Typ 2 hingegen zeigt nicht immer ein verändertes HCRT-1-Level [Becker et al. 2009, Sateia 2014]. In der Allgemeinbevölkerung tritt die Narkolepsie mit einer Prävalenz von 0,025 – 0,050 % auf [Longstreth et al. 2007]. Ob sich die Prävalenz der Narkolepsie bei Patienten mit MS von der der Allgemeinbevölkerung unterscheidet, muss zukünftig durch Studien geklärt werden.

Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit MS bestimmte Läsionen mit dem Auftreten einer Narkolepsie assoziiert sind. In einem Review wurden 15 Patientenfälle, die unter MS und Narkolepsie litten, vorgestellt. Drei der Patienten zeigten reduzierte HCRT-1-Level und bilaterale hypothalamische Läsionen. Somit könnte eine durch Läsionen verursachte Dysfunktion der Hypocretin-Produktion zu einer Ausbildung von Narkolepsie bei Patienten mit MS beitragen [Kotterba 2020, Veauthier 2015].

4.5. REM-SCHLAFVERHALTENSSTÖRUNG

Bei der REM-Schlafverhaltensstörung führen die Betroffenen im Rahmen eines Traums, ausschließlich während der REM-Phase, komplexe zielgerichtete Bewegungen durch. Patienten berichten dabei häufig von Träumen, in denen sie angegriffen werden. Die ausgeführten Bewegungen dienen dabei der Verteidigung oder der Flucht, wobei die Patienten sich daran nicht erinnern können. In der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz auf etwa 0,5 % geschätzt, wobei die Prävalenz bei neurodegenerativen Erkrankungen deutlich höher ist [Trotti 2010]. Dabei sind vor allem der dorsale Pons und das limbische System von Läsionen betroffen. Demzufolge wäre es denkbar, dass auch MS-bedingte Läsionen zu einer REM-Schlafverhaltensstörung führen könnten [Foschi et al. 2019]. Bisher gibt es keine umfangreichen Studien zum Auftreten von REM-Schlafverhaltensstörungen bei Patienten mit MS. In einem Fallbericht war jedoch eine läsionsbedingte REM-Schlafverhaltensstörung das erste Symptom eines Patienten, bei dem später eine MS diagnostiziert wurde [Enriquez-Marulanda et al. 2018].

5. MESSINSTRUMENTE ZUR BEWERTUNG DER FATIGUE UND SCHLAFSTÖRUNGEN

Die Methodik zur Diagnose und zur Beurteilung der Fatigue und der Schlafstörungen bei Patienten mit MS unterscheiden sich nicht von denen der Allgemeinbe-

völkerung. Es stehen verschiedene nichtapparative und apparative Methoden zur Verfügung. Einen Überblick ausgewählter Methoden gibt Tabelle 1, Seite 8.

Tab. 1: Überblick zur Methodik zur Beurteilung von Fatigue und Schlafstörungen; modifiziert nach [Baum et al. 2017, Becker et al. 2009, Mayer et al. 2017].

Test	Bemerkung
Nichtapparative Diagnostik	
Diagnostisches Interview	<ul style="list-style-type: none"> Ermittlung der Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit der Schlafstörungen, Erschöpfungssymptome Beeinflussung des Schlafverhaltens durch Befindlichkeiten (z. B. Depressionen, Ängste, Gereiztheit) Einschlafepisoden bei Entspannung oder körperlicher Aktivität
Schlaf-Wach-Protokoll	<ul style="list-style-type: none"> Bestimmung des Schlafmusters: <ul style="list-style-type: none"> Abweichung von zirkadianer Rhythmik
Fragebögen	<ul style="list-style-type: none"> <i>Epworth Sleepiness Scale</i> (ESS): <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Tagesschläfrigkeit 8 Fragen, Wertebereich 0 – 3, Punktespanne 0 – 24* <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI): <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Schlafqualität 19 Fragen, Zuordnung der Antworten in 7 Komponenten mit jeweiligem Wertebereich 0 – 3, Punktespanne 0 – 21* <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS): <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Fatigue 9 Fragen, Wertebereich 1 – 7, Punktespanne 9 – 63* <i>Modified Fatigue Impact Scale</i> (MFIS): <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Fatigue 21 Fragen (lang), Wertebereich 0 – 4, Punktespanne 0 – 84*
Apparative Diagnostik	
Polygrafie	<ul style="list-style-type: none"> Verdacht auf schlafmedizinische Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> Diagnose schlafbezogener Atmungsstörungen
Polysomnographie	<ul style="list-style-type: none"> Verdacht auf schlafmedizinische Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> Elektroenzephalografie (EEG) Analyse des Atemflusses, der Atmungsbewegung, der Sauerstoffsättigung Elektrokardiogramm (EKG) Elektromyografie (EMG) Video der Beinbewegungen
Multipler Schlaflatenztest (MSLT)	<ul style="list-style-type: none"> Ermittlung von Tagesschläfrigkeit (tonische Aktivierung, Einschlaflatenz, Einschlafneigung) Einsatz bei Verdacht auf Narkolepsie: <ul style="list-style-type: none"> Ausschluss symptomatischer Narkolepsie
Multipler Wachbleibetest (MWT)	<ul style="list-style-type: none"> Ermittlung von Tagesschläfrigkeit (tonische Aktivierung, Wachbleibefähigkeit)
Aktigrafie	<ul style="list-style-type: none"> Verdacht auf gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus: <ul style="list-style-type: none"> Quantifizierung der Schlafprotokolle

* Je höher der Wert, desto schwerer die Fatigue, Tagesschläfrigkeit bzw. desto schlechter die Schlafqualität

6. DIAGNOSE UND BEHANDLUNG VON SCHLAFSTÖRUNGEN BEI MS

Aufgrund der vielseitigen Einflussfaktoren von Fatigue kann die Identifizierung der zugrundeliegenden Ursache eine Herausforderung darstellen. Treten bei einem Patienten mit MS Fatigue-Symptome auf, sollte zunächst geklärt werden, ob die Ursache MS-unabhängig ist. Dabei sollten die oben genannten Aspekte

wie Begleiterkrankungen, Medikamentengebrauch, Depression und Schlafstörungen gleichermaßen in Betracht gezogen und entsprechend behandelt werden. Im Folgenden werden das Vorgehen bei Verdacht auf Schlafstörungen und die indizierten Behandlungsoptionen näher erläutert.

Mithilfe eines initialen diagnostischen Interviews sollten die Charakteristika der Schlafstörungen und die damit assoziierten Beschwerden sowie die Auswirkungen auf den Alltag erfragt werden. Zusätzlich können je nach Symptomatik gezielte Fragebögen, wie der *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) zur Bewertung der Tages-schläfrigkeit oder der *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) zur Bewertung der Schlafqualität sowie Elemente der apparativen Diagnostik wie die Polysomnografie und der MSLT bei der Bewertung der Symptome und der Ursachenfindung, hilfreich sein (siehe Tabelle 5). Folgende Aspekte sind bei Patienten mit MS häufig Ursache von Schlafstörungen [Kotterba 2020]:

- Schmerzsyndrome, insbesondere auch bei Spastiken
- Schnarchen und obstruktive Apnoen durch stärkere Erschlaffung der Gaumen- und Zungenmuskulatur

bei Patienten mit Schluck- und Sprechstörungen (schlafbezogene Atmungsstörungen)

- Periodische Beinbewegungen (schlafbezogene Bewegungsstörungen)
- Gestörter Tag-Wach-Rhythmus bei Vorhandensein von Entmarkungsherden in der Region des *Nucleus suprachiasmaticus*
- Symptomatisch eingesetzte Medikamente (Antidepressiva, Sedativa, Antispastika) und Immunmodulatoren (Tab. 2)
- Blasenentleerungsstörungen
- Depressionen

Tab. 2: Übersicht ausgewählter Medikamente mit schlafbezogenen Nebenwirkungen; modifiziert nach [Becker et al. 2009, Fachinfo-Service 2020].

Substanzgruppe/Substanz	Schläfrigkeit	Wachheit	Schlafstörung
Kortikoide			
• Glukokortikoide	-	-	-
Immunmodulatoren zur Therapie der MS	<ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn der Therapie können Nebenwirkungen der Immunmodulatoren Schläfrigkeit und Schlafstörungen verstärken. Im Therapieverlauf scheinen Immunmodulatoren durch den Schutz vor weiteren Läsionen die Fatigue zu vermindern. • Der Einfluss von Immunmodulatoren auf schlafbezogene Nebenwirkungen ist noch nicht abschließend geklärt. Es werden weitere Studien benötigt, um die Frage zu adressieren. 		
Antidepressiva*			
• MAO-Hemmer	-	-	-
• Tri- und tetrazyklische Antidepressiva	++	-	-
• Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	-	-	+
• Noradrenalin/Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	+	-	+
Sedativa			
• Benzodiazepine	++	-	-
• Z-Substanzen	++	-	-
Antispastika			
• Baclofen	++	-	+
Analgetika			
• NSAR	-	-	+
• Opioide	+	-	-
Andere			
• Alkohol	++	-	++
• Koffein	-	+	++
• Nikotin	-	+	+

-: nicht vorhanden, (+): gering vorhanden, +: vorhanden, ++: stark vorhanden;

MAO: Monoaminoxidase, MS: Multiple Sklerose, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika

*Antidepressiva können ein *Restless-Legs-Syndrom* auslösen, das wiederum Schlafstörungen verursachen kann.

Je nach Ursache der Schlafstörung stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Ein Fallbericht zur Behandlung eines Patienten mit MS, der unter Schlafstörungen litt, ist in Box 1 zusammengefasst.

Generell gilt bei Schlafstörungen auf eine ausreichende Schlafhygiene zu achten. Dabei ist ein geregelter Schlaf-Wach-Rhythmus von Bedeutung. Patienten sollten immer zur gleichen Zeit zu Bett gehen sowie aufstehen, und Ruhephasen während des Tages sollten nicht länger als 30 Minuten dauern und nach Möglichkeit immer zur gleichen Uhrzeit stattfinden. Auf koffeinhaltige Getränke, Alkohol und Nikotin sollte verzichtet werden. Zudem können Schlafrituale und ein angenehmer Schlafraum die Schlafbereitschaft fördern [Becker et al. 2009]. Bei ausgeprägter Tagesschläfrigkeit (**Hypersomnie**) können Tagesschlafphasen helfen, die Symptome zu lindern.

Hingegen ist bei **symptomatischer Narkolepsie** eine Stimulanztherapie mit Modafinil, Ritalin, Pitolisant und Solriamfetol gegen die Tagesschläfrigkeit indiziert. **Schlafbezogenen Atmungsstörungen** können mittels nächtlicher Überdruckatmung (*Continuous Positive Airways Pressure*, CPAP oder erweiterter Beatmungsmodi) behandelt werden. Bei schwach ausgeprägter OSAS können ggf. Unterkieferprotrusionsschienen, die den Unterkiefer nach vorne ziehen und dabei den Nasen-Rachen-Raum erweitern, ausreichend sein. Patienten mit Behandlungswunsch des **RLS** können von einer Eisensupplementierung bei vorliegendem Eisenmangel profitieren. Des Weiteren können dopaminerge Medikamente wie L-Dopa sowie die Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin die Symptome lindern [Kotterba 2020]. Im Extremfall kommen Opiode (Oxycodon/Naloxon) zum Einsatz.

BOX 1: DIAGNOSE UND BEHANDLUNG DER SCHLAFSTÖRUNG EINER PATIENTIN MIT SCHUBFÖRMIG-REMITTIERENDER MULTIPLER SKLEROSE

Der erste Schub der Patientin, der sich in einer Hemiparese der rechten Körperhälfte zeigte, trat im Alter von 30 Jahren auf. Unter der Schubtherapie mit Methylprednisolon, 1000 mg dreimal täglich, entwickelte die Patientin massive Schlafstörungen. Diese wurden während des Schubes mit Zopiclon, 7,5 mg einmal täglich, behandelt. Aufgrund multipler, cerebraler sowie spinaler Herde im Bereich der Halswirbelsäule wurde die Patientin initial auf Interferon beta-1b, 250 µg subkutan jeden zweiten Tag, eingestellt. Im weiteren Verlauf erfolgte bei zunehmender Schubfrequenz eine Umstellung auf Natalizumab, 300 mg alle vier Wochen. Im Folgenden traten zwei weitere Schübe in einem Jahr auf, die zu einer latenten Hemiparese sowie einer durch Spastik eingeschränkten Gehfähigkeit führten. Durch die Behandlung mit Baclofen konnte jedoch eine gute Besserung der Gehfähigkeit erreicht werden, jedoch zeigte sich ab einer Tagesdosis von 15 mg tagsüber eine starke Abgeschlagenheit und Schläfrigkeit. Zudem berichtete die Patientin von nächtlichen Beinkrämpfen, vermutlich verursacht durch die Spastik, die zu mehrmaligem Aufwachen in der Nacht führten. Darüber hinaus wurde der Schlaf durch Nykturie aufgrund einer Urgeinkontinenz unterbrochen. Eine daraufhin durchgeführte Untersuchung im Schlaflabor zeigte das Auftreten ausgeprägter periodischer Beinbewegungen in der Nacht. Die Anamnese sowie die Untersuchung im Schlaflabor lassen darauf schließen, dass ein RLS vorliegt. Zur Behandlung des RLS erhielt die Patientin Pramipexol, welches zuletzt in einer Dosierung von 0,35 mg einmal täglich verabreicht wurde. Unter der Therapie werden keine nächtlichen Beinkrämpfe mehr empfunden. Des Weiteren wurde die Blasenentleerungsstörung mit Fesoterodinfumarat, 4 mg einmal täglich, behandelt. Durch die medikamentösen Therapien ist der Nachtschlaf wesentlich erholsamer, was sich auch in einer vermehrten Schlafeffizienz mit höherem Tiefschlafanteil und vermindertem Anteil periodischer Beinbewegungen zeigte. Die Abgeschlagenheit und insbesondere die mentale Fatigue der Patientin nahm im Verlauf der Behandlungen deutlich ab. Sie benötigt zwar weiterhin Ruhephasen, kann aber wieder halbtags ihrem Beruf in einer Bürotätigkeit nachgehen.

7. FAZIT

Der Mehrheit der Patienten mit MS leidet unter Fatigue, was häufig mit einem Verlust der Lebensqualität, der sozialen Teilhabe und der Arbeitsproduktivität einhergeht. Bisher gibt es keine evidenzbasierte pharmakologische Therapie zur Behandlung der Fatigue. Therapieansätze sind meist symptomorientiert und richten sich nach der zugrundeliegenden Ursache. Häufig

kann mit einer zielgerichteten Therapie der Ursache eine Verbesserung der Fatigue erreicht werden. Da die Mehrheit der Patienten mit MS unter Schlafstörungen leidet, sind diese als mögliche Ursache besonders zu berücksichtigen. Schlafstörungen wie das RLS, Insomnie und OSAS lassen sich gut behandeln, sodass Fatigue-Symptome verbessert werden können.

8. LITERATUR

- Auger C**, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65(10):1652 – 3
- Baum E**, Maisel P, Donner-Banzhoff N. S3-Leitlinie: Müdigkeit; AWMF-Register-Nr. 053-002, DEGAM-Leitlinie Nr. 2. 2017
- Becker H**, Ficker J, Fietze I, et al. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen. *Somnologie* 2009;13:4 – 160
- Braley TJ**, Segal BM, Chervin RD. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79(9):929 – 36
- Brass SD**, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014;10(9):1025 – 31
- Browne P**, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83(11):1022 – 4
- Carskadon MA**, Dement WC, Mitler MM, et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9(4):519 – 24
- Chen JH**, Liu XQ, Sun HY, et al. Sleep disorders in multiple sclerosis in China: clinical, polysomnography study, and review of the literature. *J Clin Neurophysiol* 2014;31(4):375 – 81
- Colosimo C**, Millefiorini E, Grasso MG, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995;92(5):353 – 5
- Dettmers C**, Sulzmann M, Güttler R, et al. 5. Motorische Fatigue bei Multipler Sklerose. In: Penner I (Hrsg.), *Fatigue bei Multipler Sklerose*. Bad Honnef, 2009
- Enriquez-Marulanda A**, Quintana-Peña V, Takeuchi Y, et al. Case report: rapid eye movement sleep behavior disorder as the first manifestation of multiple sclerosis: a case report and literature review. *Int J MS Care* 2018;20(4):180 – 4
- Fachinfo-Service**. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. 2020. www.fachinfo.de, abgerufen am: 02.11.2020
- Fisk JD**, Ritvo PG, Ross L, et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S79 – 83
- Flachendecker P**. 3. Pathophysiologie und Angrenzung zu anderen Symptomen und Erkrankungen. In: Penner I (Hrsg.), *Fatigue bei Multipler Sklerose*. Bad Honnef, 2009
- Foschi M**, Rizzo G, Liguori R, et al. Sleep-related disorders and their relationship with MRI findings in multiple sclerosis. *Sleep Med* 2019;56:90 – 7
- Ghasemi N**, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J* 2017;19(1):1 – 10
- Manconi M**, Ferini-Strambi L, Massimo F, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008;31(7):944 – 52
- Guo S**, Huang J, Jiang H, et al. Restless legs syndrome: from pathophysiology to clinical diagnosis and management. *Front Aging Neurosci* 2017;9:171
- Holstiege J**, Steffen A, Goffrier B, et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie; Bericht Nr. 17/09, veröffentlicht am 07.12.2017; DOI: 10.20364/VA-17.09. 2017
- Kallweit U**, Baumann CR, Harzheim M, et al. Fatigue and sleep-disordered breathing in multiple sclerosis: a clinically relevant association? *Mult Scler Int* 2013;2013:286581
- Kaminska M**, Kimoff RJ, Benedetti A, et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(8):1159 – 69
- Kearns PKA**, Paton M, O'Neill M, et al. Regional variation in the incidence rate and sex ratio of multiple sclerosis in Scotland 2010-2017: findings from the Scottish Multiple Sclerosis Register. *J Neurol* 2019;266(10):2376 – 86
- Kluger BM**, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80(4):409 – 16
- Kobelt G**, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017;23(8):1123 – 36
- Kotterba S**. 9. Schlaf, zirkadiane Rhythmik und Fatigue. In: Penner I (Hrsg.), *Fatigue bei Multipler Sklerose*. Bad Honnef, 2009
- Kotterba S**, Neusser T, Norenberg C, et al. Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b: results from a prospective observational cohort study. *BMC Neurol* 2018;18(1):123
- Kotterba S**. Kapitel 17: Schlafstörungen und Restless-Legs-Syndrom In: Henze T (Hrsg.), *Multipler Sklerose: Verstehen - Symptome behandeln - Mit der Krankheit leben*. 2020
- Longstreth WT, Jr.**, Koepsell TD, Ton TG, et al. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007;30(1):13 – 26
- Manconi M**, Fabbrini M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14(5):534 – 9

- Mayer G**, Arzt M, Braumann B, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie* 2017;20(Suppl s2):S97 – S180
- Merkelbach S**, Schulz H, Kölmel HW, et al. Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(1):74 – 9
- Mills RJ**, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17(5):604 – 12
- Moore P**, Harding KE, Clarkson H, et al. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(12):1647 – 54
- Nagaraj K**, Taly AB, Gupta A, et al. Prevalence of fatigue in patients with multiple sclerosis and its effect on the quality of life. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4(3):278 – 82
- Ning P**, Hu F, Yang B, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies to understand the prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis: an update. *Sleep Med* 2018;50:97 – 104
- Ohayon MM**. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6(2):97 – 111
- Ohayon MM**, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53(1):547 – 54
- Ohayon MM**, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16(4):283 – 95
- Patrick E**, Christodoulou C, Krupp LB. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(2):258 – 61
- Peppard PE**, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177(9):1006 – 14
- Rooney S**, Wood L, Moffat F, et al. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;28:276 – 82
- Sateia MJ**. International classification of sleep disorders - third edition. *Chest* 2014;146(5):1387 – 94
- Scheibenbogen C**, Wittke K, Hanitsch L, et al. Chronisches Fatigue Syndrom/ CFS: Praktische Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. *Ärztblatt Sachsen* 2019;9:26 – 30
- Schellaert V**, Labauge P, Lebrun C, et al. Psychological processes associated with insomnia in patients with multiple sclerosis. *Sleep* 2018;41(3)
- Sehle A**, Mündermann A, Starrost K, et al. Objective assessment of motor fatigue in Multiple Sclerosis using kinematic gait analysis: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 2011;8:59
- Stanton BR**, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(4):481 – 6
- Trotti LM**. REM sleep behaviour disorder in older individuals: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2010;27(6):457 – 70
- Veauthier C**, Radbruch H, Gaede G, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler* 2011;17(5):613 – 22
- Veauthier C**, Gaede G, Radbruch H, et al. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(9):1826 – 30
- Veauthier C**. Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(5):21
- Veauthier C**, Hasselmann H, Gold SM, et al. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J* 2016;7(1):25
- Viana P**, Rodrigues E, Fernandes C, 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;4(5):477 – 83

Icons: © Flaticon & Freepik

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Sylvia Kotterba

Klinik für Geriatrie

Klinikum Leer gemeinnützige GmbH

Interessenkonflikte

Honorare für Vortragstätigkeiten von bioprojet Pharma, Bayer Vital GmbH, Pfizer Pharma GmbH

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Corinna Speth & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

VERANSTALTER

MedLearning AG, München

cme.medlearning.de

SPONSOR

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH (KW MEDIPOINT: 11.650,00 €; MedLearning: 8.150,00 €) angeboten.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.