

HIDDEN SYMPTOMS ALS HERAUSFORDERUNG BEI DER BEHANDLUNG VON PATIENT:INNEN MIT MULTIPLER SKLEROSE

Prof. Dr. med. Peter Flachenecker

Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad

VNR: 2760909011823450016 | Gültigkeit: 12.04.2022 – 12.04.2023

1 EINLEITUNG

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronische autoimmun vermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch Entzündung und Neurodegeneration charakterisiert ist und die häufigste Ursache nicht traumatischer neurologischer Behinderungen bei jungen Erwachsenen darstellt. Weltweit sind etwa 2,8 Mio. Menschen an MS erkrankt [Walton et al. 2020], in Deutschland gibt es nach letzten Berechnungen über 250.000 Betroffene [Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2022]. Die aktive Erkrankung ist durch klinische Schübe, d. h. Phasen mit neuer oder verstärkter neurologischer Dysfunktion und anschließender partieller oder vollständiger Erholung, oder durch den Nachweis von kontrastmittelaufnehmenden T1- oder neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) definiert [Lublin et al. 2014]. Offensichtliche Symptome, wie Mobilitätseinschränkungen, Spastiken und Muskelschwäche, stehen häufig im Zentrum der Aufmerksamkeit.

Dagegen werden nicht sichtbare Symptome, sogenannte *Hidden Symptoms*, von Behandelnden und Außenstehenden weniger wahrgenommen. Dazu zählen Schlafstörungen, Fatigue, Depression und Angststörungen, kognitive Störungen, Schmerzen, Darm- und Blasenfunktionsstörungen sowie sexuelle Dysfunktion.

Obwohl diese *Hidden Symptoms* für Patient:innen eine große Relevanz haben [Green et al. 2017], ist deren Diagnose und Behandlung meist unzureichend.

So ergab eine populationsbasierte Querschnittsstudie, die 2.375 Patient:innen mit MS aus Nord-Kalifornien einschloss, dass bestimmte Schlafstörungen wie obstruktive Schlafapnoe, Insomnie und *Restless-Legs-Syndrom* nur bei 4, 11 bzw. 12 % der Teilnehmer:innen ärztlich diagnostiziert wurden, wohingegen das Screening mittels Fragebögen bei jeweils mehr als 30 % der Patient:innen positiv ausfiel [Brass et al. 2014]. Auch die aktuellste Auswertung des deutschen MS-Registers von 2014 bis 2018 mit Daten von 18.030 Patient:innen zeigte, dass lediglich etwa 30 % der von Fatigue oder kognitiven Störungen Betroffenen eine entsprechende symptomatische Behandlung erhielten, wohingegen 86 % der Patient:innen mit Spastiken symptomatisch therapiert wurden [Flachenecker et al. 2020].

Ziel dieser CME-Fortbildung ist es daher, die Relevanz der *Hidden Symptoms* mit einem Fokus auf Schlafstörungen, Fatigue und Depression aufzuzeigen sowie Möglichkeiten für die Diagnostik und Therapie darzulegen. Weitere *Hidden Symptoms* werden in einem nachfolgenden CME-Modul näher beleuchtet.

2 DEFINITIONEN UND KLINISCHE PRÄSENTATION

2.1 SCHLAFSTÖRUNGEN

Der Überbegriff „Schlafstörungen“ umfasst ein breites Spektrum an Erkrankungen, darunter Insomnien, schlafbezogene Atmungsstörungen und schlafbezogene Bewegungsstörungen. Sie alle können sowohl die physische als auch psychische Gesundheit beeinflussen und negative Folgen für das familiäre, soziale und berufliche Leben haben.

Insomnien sind definiert als Ein- und Durchschlafstörungen, Früherwachen und schlechte Schlafqualität, die mindestens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auftreten und mit einem deutlichen Leidensdruck oder einer Einschränkung von Alltagsaktivitäten verbunden sind. Angststörungen, Fatigue und andere Komorbiditäten sind häufig mit einer chronischen Insomnie assoziiert [Mayer et al. 2020].

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind durch Apnoen und Hypopnoen mit oder ohne Obstruktion des Pharynx und Hypoventilation gekennzeichnet. Sie können zudem im Zusammenhang mit Hypoxämie auftreten und zu Hyperkapnie und Azidose führen. Je nach Merkmalen und Pathomechanismus werden schlafbezogene Atmungsstörungen in fünf diagnostische Kategorien unterteilt: obstruktive Schlafapnoe, zentrale Schlafapnoe, schlafbezogene Hypoventilationen, schlafbezogene Hypoxie, isolierte Symptome und Normvarianten [DGSM 2017]. Die obstruktive Schlafapnoe ist eine der häufigsten Schlafstörungen in der Gesamtbevölkerung, doch bei Menschen mit MS ist die Prävalenz nochmals höher [Braley 2017].

Zu den schlafbezogenen Bewegungsstörungen gehören das *Restless-Legs-Syndrom* (RLS) und die *Periodic Limb Movement Disorder* (PLMD). Ersteres ist durch einen starken Bewegungsdrang der Beine charakterisiert, der nur in Ruhephasen auftritt und abends bzw. nachts besonders ausgeprägt ist. Eine Linderung oder Beseitigung der Beschwerden kann durch Bewegung erreicht werden. Darüber hinaus können Symptome wie Kribbeln, Ziehen, Stechen, Schmerzen und krampf-

artige Beschwerden auftreten. Bei PLMD handelt es sich um periodische Bewegungen der Beine im Schlaf oder im wachen Zustand, die nicht mit einem Bewegungsdrang oder anderen RLS-typischen Anzeichen, aber mit Schlafstörungen und/oder Tagesmüdigkeit einhergehen [Trenkwalder et al. 2012]. Patient:innen mit MS leiden häufiger am RLS als gesunde Menschen, z. B. war die Prävalenz in einer österreichischen Studie um den Faktor sieben erhöht. Das Risiko stieg dabei mit der körperlichen Behinderung und der Anzahl spinaler Läsionen an [Monschein et al. 2021]. Bei Personen mit MS, die eine Spastik der Beine aufweisen, kann ein RLS leicht übersehen werden und sollte daher besonders bedacht werden [Veauthier und Paul 2016].

2.2 FATIGUE

Die Fatigue bezeichnet eine erhöhte physische und mentale Erschöpfbarkeit, die beispielsweise durch abnorme Müdigkeit sowie Antriebs- und Energiemangel beschrieben wird. Zudem lässt sich von den Betroffenen eine erwartbare motorische oder mentale Leistung nicht über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten. Die Fatigue kann dauerhaft auftreten oder abhängig von einer Belastung verstärkt sein. Typisch ist zudem eine Verstärkung durch Wärme, sowohl durch eine erhöhte Körper- als auch Umgebungstemperatur – das sogenannte „Uhthoff-Phänomen“ [Flachenecker 2021, Uhthoff 1889]. Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Fatigue, wobei erstere direkt durch eine Erkrankung hervorgerufen wird, z. B. Krebs oder eben MS. Die sekundäre Fatigue ist hingegen eine Folge anderer Symptome und Ursachen, wie Schlafstörungen, Medikation oder Komorbiditäten [Hemmer et al. 2021, Lakin et al. 2021]. Das Auftreten von Fatigue bei Patient:innen mit MS ist unabhängig vom Ausmaß der körperlichen Behinderung und kann sich bereits früh im Krankheitsverlauf, auch als Erstsymptom, zeigen. Darüber hinaus kann Fatigue ein (alleiniges) Symptom eines Schubes darstellen [Flachenecker und Meissner 2008, Hemmer et al. 2021].

2.3 DEPRESSION

Unter Depression werden psychische Störungen zusammengefasst, die sich durch drei Hauptsymptome auszeichnen:

- Depressive, gedrückte Stimmung
- Interessenverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung

Darüber hinaus können verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Selbst-

verletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen sowie verminderter Appetit als Zusatzsymptome auftreten [DGPPN et al. 2015].

Eine Depression kann die gesamte Lebensführung der Betroffenen beeinträchtigen und ist häufig mit einem starken Leidensdruck verbunden. Oft treten depressive Störungen in Kombination mit Angststörungen auf [DGPPN et al. 2015]. Insbesondere im ersten Jahr nach der MS-Diagnose ist das Risiko erhöht, allerdings kann eine Depression auch während des gesamten Krankheitsverlaufs der MS, selbst bei einer milden Verlaufsform, auftreten. Während eine Assoziation mit der Krankheitsaktivität der MS besteht, ist dies für die Krankheitsdauer nicht der Fall [Silveira et al. 2019].

3 BEDEUTUNG FÜR DIE PATIENT:INNEN

Hidden Symptoms werden zwar von Außenstehenden wenig wahrgenommen, doch die Prävalenzen bei Patient:innen mit MS sind bemerkenswert hoch.

So litten in zwei großen Querschnittsstudien mit Patient:innen aus den USA bzw. Dänemark 51 % bzw. 59 % der Befragten unter Schlafstörungen [Bamer et al. 2008, Gustavsen et al. 2021]. Diese Prävalenz war signifikant höher als in der Gesamtbevölkerung und bei anderen chronischen Erkrankungen [Bamer et al. 2008].

Unter Fatigue leiden in Deutschland laut Auswertung des MS-Registers 52 % der Patient:innen mit MS [Flachenecker et al. 2020]; eine dänische Studie ergab einen Anteil von 66 % der Befragten [Gustavsen et al. 2021] und in anderen Untersuchungen waren bis zu 90 % der Patient:innen davon betroffen [Brañas et al. 2000].

Die Angaben zur Prävalenz von Depression weisen zwischen den Studien größere Schwankungen auf und reichen von 4 bis 60 % [Solaro et al. 2018]. Laut einer Metaanalyse, die mehr als 87.000 Patient:innen mit MS einschloss, waren 31 % von einer Depression betroffen [Boeschoten et al. 2017].

Die eigene Wahrnehmung der Gesundheit wird sehr stark von *Hidden Symptoms* beeinflusst. So gehörten in einer bizenrischen amerikanischen Studie Schmerzen und Fatigue zu den drei bedeutendsten Faktoren für die eigene Gesundheitswahrnehmung der Patient:innen [Green et al. 2017]. Darüber hinaus haben *Hidden Symptoms* einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der MS-Betroffenen. In der oben erwähnten dänischen Querschnittsstudie wiesen beispielsweise Fatigue, Schmerzen und Schlafstörungen die stärkste Assoziation mit der Lebensqualität auf [Gustavsen et al. 2021]. In einer kanadischen Studie, die 949 Patient:innen mit MS einschloss, übten depressive Symptome nach dem Behinderungsgrad den zweitstärksten Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) aus [Berrigan et al. 2016]. Auch eine Mitgliederbefragung der Deutschen MS Gesellschaft (DMSG) ergab, dass Depression, Schmerz und kognitive Störungen die wichtigsten Einflussfaktoren auf die HRQoL sind (n = 424) [Sander et al. 2020].

Da sich die MS typischerweise in einem Alter zwischen 20 und 40 Jahren manifestiert [Filippi et al. 2018], spielen die Auswirkungen auf das Arbeitsleben sowohl für die

Patient:innen als auch für ökonomische Betrachtungen eine wichtige Rolle. Laut einer Untersuchung im Rahmen der niederländischen MS@Work-Studie, die 241 Patient:innen mit MS und 60 gesunde Kontrollpersonen einschloss, waren Fatigue und Depression mit Arbeitslosigkeit der Betroffenen oder der Überlegung, die Arbeitszeit zu reduzieren, assoziiert. Fatigue war zudem mit höheren MS-bedingten Fehlzeiten (Absentismus), einer niedrigeren Arbeitsproduktivität (Präsentismus) und einer geringeren Arbeitsfähigkeit verbunden. Fatigue war damit der häufigste und wichtigste Einflussfaktor auf das Arbeitsleben von Patient:innen mit MS [van der Hiele et al. 2021]. Bei 279 MS-Patient:innen, die im Rahmen einer stationären Rehabilitationsmaßnahme befragt worden waren, waren Fatigue, kognitive Störungen, Depressivität, Schmerzen und Sehstörungen (neben Mobilitätseinschränkungen und Gleichgewichtsstörungen) wesentliche Determinanten für vorzeitige Erwerbsunfähigkeit [Sterz et al. 2016].

Als Teil einer europaweiten retrospektiven Querschnittsstudie ergab die Befragung von 5.475 Patient:innen in Deutschland, dass 51 % (n = 2.337) der Teilnehmer:innen unterhalb des Renteneintrittsalters (n = 4.590) angestellt oder als Selbstständige tätig waren, im Vergleich zu einer Beschäftigungsrate von 78 % in der Gesamtbevölkerung. 80 % der Beschäftigten mit MS gaben an,

dass die Erkrankung ihre Arbeitsproduktivität beeinträchtigt. Dabei war Fatigue das Symptom, das sich für die meisten Patient:innen (63 %) einschränkend auswirkte, danach folgten kognitive Probleme (38 %), Mobilitätseinschränkungen (31 %), Schmerzen (19 %) und schlechte Stimmung (16 %). Fatigue und kognitive Schwierigkeiten wurden insgesamt von 96 % bzw. 78 % aller Studienteilnehmer:innen berichtet und standen im Bezug zum Behinderungsgrad (Abbildung 1) [Flachenecker et al. 2017a].

Da die *Hidden Symptoms* für Außenstehende nicht offensichtlich sind, haben Menschen mit MS häufig mit Stigmatisierung und fehlendem Verständnis von Familie, Freund:innen, Kolleg:innen und Ärzt:innen zu kämpfen. Dies kann bedeuten, dass die Symptome zwar anerkannt werden, den Betroffenen jedoch weniger Verständnis und entgegenkommen zuteil wird als Personen mit sichtbaren Symptomen. Schlimmstenfalls fühlen Betroffene, dass ihnen nicht geglaubt und ihnen die Existenz der Beschwerden abgesprochen wird.

Wenn Menschen mit MS *Hidden Symptoms* als Begründung für eine bestimmte Verhaltensweise angeben, wird dies immer wieder als Charakterschwäche oder Ausrede abgetan [Parker et al. 2020].

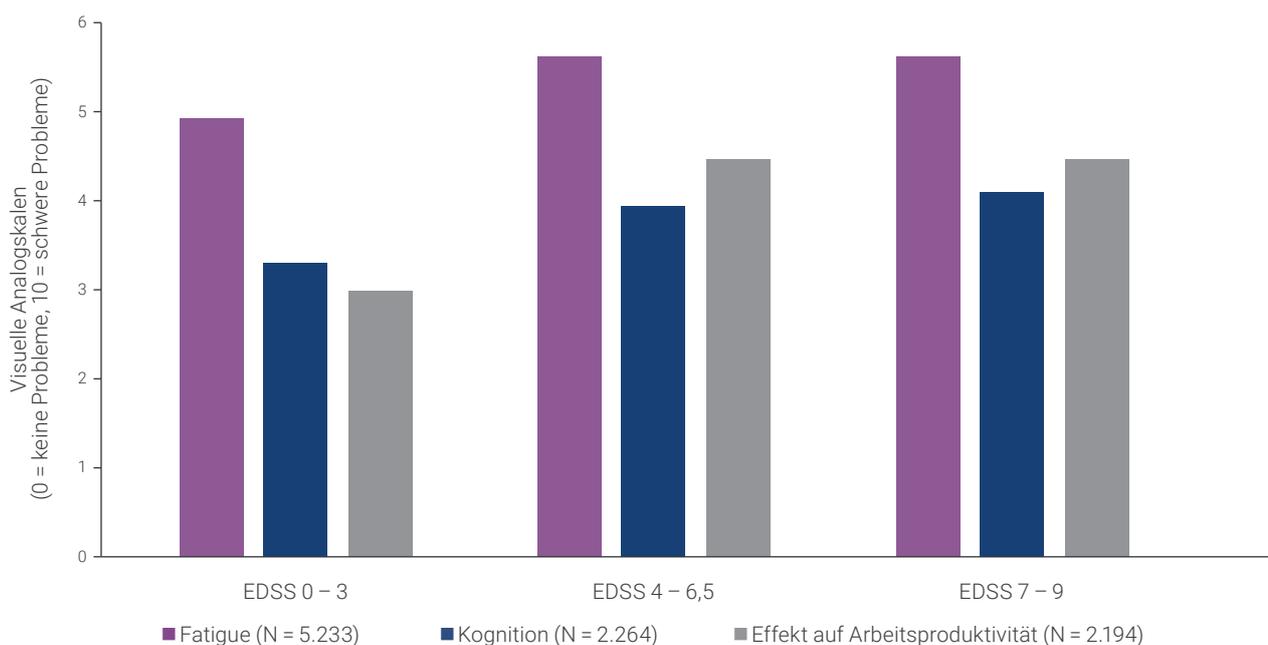


Abbildung 1: Schwere von Fatigue, kognitiven Einschränkungen und reduzierter Arbeitsproduktivität in Abhängigkeit vom *Expanded Disability Status Scale* (EDSS); modifiziert nach [Flachenecker et al. 2017a]. Gezeigt ist der Mittelwert der visuellen Analogskala für alle Patient:innen (Fatigue und kognitive Einschränkungen) bzw. Patient:innen, die einer Arbeit nachgingen (Arbeitsproduktivität).

Stigmatisierung äußert sich beispielsweise darin, dass angenommen wird, Menschen mit einem Behindertenausweis müssten immer ein offensichtliches Handicap aufweisen. So stehen Betroffene vor der paradoxen Wahl die Erkrankung offenzulegen und sich damit dem Risiko von Stigmatisierung auszusetzen oder diese nicht offenzulegen und damit nicht die nötige Hilfe und Unterstützung zu bekommen, die sie bräuchten [Lakin et al. 2021]. All dies belastet die sozialen Beziehungen und Kontakte von Menschen mit MS [Parker et al. 2020]. Zudem zeigte eine Studie, die 5.369 Patient:innen aus dem nordamerikanischen MS-Register NARCOMS einschloss, dass Personen, die mehr Stigmatisierung erfuhren, zum gleichen Zeitpunkt über mehr depressive Symptome berichteten und eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine manifeste Depression hatten. Darüber hinaus erwies sich ein höheres Maß an Stigmatisierung als Prädiktor für sich verstärkende depressive Symptome nach einem Jahr [Cadden et al. 2018].

Nicht zuletzt können sich *Hidden Symptoms* auch auf die Therapieadhärenz von Patient:innen auswirken.

Beispielsweise untersuchte eine retrospektive Datenbankstudie die *Medication Possession Ratio* (MPR) bei Patient:innen mit MS, welche den prozentualen Anteil an Tagen für ein Jahr angibt, an denen, basierend auf Verschreibungsdaten, das Medikament zur Verfügung stand. Dabei zeigte sich, dass MS-Betroffene mit Depression eine signifikant niedrigere MPR aufwiesen als solche ohne Depression. Zudem war die Wahrscheinlichkeit eine MPR von mindestens 80 % zu erreichen in der Gruppe mit Depression geringer [Tarrants et al. 2011].

Zusammengefasst verdeutlichen die hohe Prävalenz von *Hidden Symptoms* sowie deren Einflüsse auf die Bereiche Lebensqualität, Arbeitsleben, Stigmatisierung und Therapieadhärenz die große Bedeutung von nicht sichtbaren Symptomen wie Schlafstörungen, Fatigue und Depression für Patient:innen mit MS.

Während bei der Behandlung häufig die langfristige Prävention von Behinderung im Fokus steht, sollte *Hidden Symptoms* aufgrund dieser Bedeutung im Rahmen der MS-Therapie mehr Beachtung geschenkt werden.

4 PATHOPHYSIOLOGISCHE MECHANISMEN

4.1 SCHLAFSTÖRUNGEN

So umfassend und vielfältig Schlafstörungen sind, so unterschiedlich sind auch die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen. Eine Insomnie kann bei Patient:innen mit MS u. a. durch Komorbiditäten (z. B. Schmerzen und Depression), Blasenfunktionsstörungen oder auch medikamentöse Therapien verursacht werden. Darüber hinaus können neurodegenerative und entzündliche Prozesse in schlafregulierenden Bereichen des Nervensystems direkt zur Entstehung von Insomnie beitragen [Mayer et al. 2020]. Ursache für schlafbezogene Atmungsstörungen sind Prozesse im ZNS oder an neuromuskulären Synapsen, welche die Atmungsregulation und/oder den Tonus der Atmungsmuskulatur verändern [DGSM 2017].

Bei der schlafbezogenen Bewegungsstörung RLS handelt es sich um eine komplexe genetische Erkrankung, für die bislang 19 Risiko-Loci identifiziert wurden. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist dennoch weitgehend unbekannt. Es wird vermutet, dass Veränderungen in sensorischen und motorischen Schaltkreisen des Rückenmarks unter Beteiligung von dopaminergen und Opioidrezeptoren eine wesentliche Rolle spielen. Darüber hinaus scheint ein verminderter Eisenspeicher im Gehirn involviert zu sein. Weiterhin wird der peripheren Hypoxie eine mögliche Verstärkerfunktion zugeschrieben [Trenkwalder et al. 2018].

4.2 FATIGUE

Die Ursachen der Fatigue sind bis heute nicht abschließend geklärt und es werden zahlreiche unterschiedliche Einflussfaktoren diskutiert. Fatigue tritt nicht nur bei der MS auf, sondern kann z. B. auch bei Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder postinfektiös vorkommen. Neben veränderten Netzwerkfunktionen in kortikalen und subkortikalen Bereichen [Cogliati Dezza et al. 2015, Finke et al. 2015, Jaeger et al. 2019, Tomasevic et al. 2013] wird autonomen Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems [Flachenecker et al. 2003, Lebre et al. 2007], endokrinen Faktoren [Gottschalk et al. 2005], proinflammatorischen Zytokinen (insbesondere Tumor-Nekrose-Faktor- α) [Heesen et al. 2006, Sheng et al. 1996] und auch psychologischen Faktoren [Flachenecker 2021] eine Rolle bei der Entstehung der Fatigue zugeschrieben.

4.3 DEPRESSION

In der Regel ist die Entstehung einer Depression multifaktoriell beeinflusst, wobei sowohl biologische als auch soziale Faktoren eine Rolle spielen. So können genetische Prädisposition, körperliche Symptome, andere *Hidden Symptoms*, Therapie Nebenwirkungen, Stigmatisierung sowie zusätzliche bedeutende Lebensereignisse zu psychischen Störungen bei Patient:innen mit MS beitragen [Davis et al. 2021]. Auch Neuroinflammation, eine erhöhte Läsionslast sowie Atrophie in bestimmten Hirnarealen sind mit dem Auftreten einer Depression verbunden. Darüber hinaus könnte eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse einen neuroendokrinen Einflussfaktor für die Entstehung einer Depression darstellen [Silveira et al. 2019].

5 DIAGNOSTIK UND NACHWEISMETHODEN

Aufgrund der hohen Relevanz von *Hidden Symptoms* für die Betroffenen wird ein regelmäßiges Screening im Rahmen der routinemäßigen Versorgung empfohlen, um frühzeitig therapeutische Maßnahmen ergreifen und die Auswirkungen auf die Lebensqualität und das Arbeitsleben minimieren zu können. Darüber hinaus wurde vorgeschlagen, das Krankheitsstadium nicht ausschließlich anhand neurologischer Untersuchungen und MRT-Ergebnisse zu definieren, sondern auch Patient:innen-berichtete Ergebnisse (PRO) in die Beurteilung einfließen zu lassen [Lakin et al. 2021]. Die wichtigsten Aspekte zur Diagnostik sowie geeignete Nachweismethoden für Schlafstörungen, Fatigue und Depression sind in den folgenden Abschnitten zusammengefasst.

5.1 SCHLAFSTÖRUNGEN

Eine Insomnie wird in der Regel klinisch diagnostiziert. Dabei finden die folgenden Schritte Anwendung:

- Somatische Anamnese und Diagnostik
- Psychiatrische/psychologische Anamnese und Diagnostik
- Schlafanamnese
- Aktigraphie
- Polysomnographie

Im Rahmen der Anamnese wird das aktuelle Schlafverhalten im Detail erörtert und nach möglichen auslösenden oder verstärkenden Faktoren gesucht. So wird

neben früheren und aktuellen physischen Erkrankungen und psychischen Einflussfaktoren insbesondere auch die Einnahme von Medikamenten sowie der Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum berücksichtigt, da sich dies negativ auf den Schlaf auswirken kann. Arbeitsbedingungen oder berufliche Situationen wie Schicht- oder Nachtarbeit sollten abgeklärt werden. Da Bettpartner:innen oder andere Familienmitglieder ggf. Auskunft über auffälliges Verhalten im Schlaf liefern können, ist die Fremdanamnese ebenfalls Teil der Diagnostik. Schlafstagebücher stellen zudem ein wichtiges Hilfsmittel dar.

Darüber hinaus stehen verschiedene Schlafragebögen zur Verfügung, die für eine standardisierte Beurteilung hilfreich sind. Dazu zählen der *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), der Schlafragebogen-A, Abend-Morgen-Protokolle und der *Insomnia Severity Index* [Mayer et al. 2020].

Bei der Aktigraphie wird mithilfe eines kleinen Messgeräts am Handgelenk die körperliche Aktivität über den gesamten Tag gemessen; sie kann eingesetzt werden, um Ruhe- und Schlafenszeiten über einen längeren Zeitraum zu erfassen.

Die Polysomnographie dient hingegen der umfassenden Messung verschiedener physiologischer Parameter im Schlaf und wird im Schlaflabor von schlafmedizinisch ausgebildetem Personal durchgeführt. Laut Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) soll die Polysomnographie bei therapieresistenter Insomnie, bei Verdacht auf einen bedeutenden Unterschied zwischen der subjektiv empfundenen Schlafstörung und der klinischen Einschätzung, bei Verdacht auf schlafbezogene Bewegungs- oder Atmungsstörungen und bei Ausschöpfung anderer diagnostischer Möglichkeiten durchgeführt werden [Mayer et al. 2020].

Die Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen umfasst im Wesentlichen die gleichen Elemente wie die der Insomnie [DGSM 2017]. Der klinischen Untersuchung von Nase, Rachen und Mundhöhle sowie des Gesichtsschädels zur Feststellung anatomischer Veränderungen kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Die Polysomnographie wird als Grundinstrument und Referenzmethode empfohlen, daneben können

mit Einschränkungen auch vereinfachte, tragbare Systeme mit vier bis sechs Kanälen (Polygraphie-systeme) oder Systeme mit peripherer arterieller Tonometrie eingesetzt werden [Stuck et al. 2020].

Im Vordergrund schlafbezogener Bewegungsstörungen steht das RLS, dessen Diagnostik ebenfalls auf einer ausführlichen Anamnese zur Feststellung essenzieller Kriterien basiert. Dies kann bei Unklarheiten durch Polysomnographie oder einen L-Dopa-Test ergänzt werden. Als Hilfsmittel dient der *Restless-Legs-Diagnose-Index*, der in zehn Punkten sowohl Aspekte der Anamnese als auch objektive Befunde neurologischer und schlafmedizinischer Untersuchungen berücksichtigt [Trenkwalder et al. 2012].

5.2 FATIGUE

Die primäre Fatigue stellt eine eigene Entität dar und ist von Depression, Schlafstörungen sowie einer anders bedingten sekundären Fatigue abzugrenzen.

Aus diesem Grund ist eine exakte Beschwerdeschilderung für die Diagnostik von besonderer Bedeutung [Hemmer et al. 2021]. Eine Reihe von Fragebögen steht für eine standardisierte Erfassung zur Verfügung, dabei handelt es sich überwiegend um subjektive Skalen. Es gibt jedoch Unterschiede hinsichtlich der methodischen Qualität (validiert oder nicht validiert), der Konzeptionalisierung der Fatigue (eindimensional oder multidimensional), dem Fokus (Häufigkeit, Schwere oder Auswirkungen der Symptome) sowie der Sensitivität (allgemein anwendbar oder MS-spezifisch) [Penner und Paul 2017]. Eine Übersicht der wichtigsten Fragebögen bietet Tabelle 1. Doch auch eine objektive Erfassung der Fatigue ist möglich: Anhand einer neuropsychologischen Untersuchung der Aufmerksamkeitsintensität mithilfe einer Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung kann die mentale Erschöpfung bestimmt werden [Flache-necker und Meissner 2014]. Eine standardisierte Laufbandbelastung dient wiederum der Messung der physischen Komponente der Fatigue [Hemmer et al. 2021]. Gegebenenfalls kann auch eine Polysomnographie hinzugezogen werden, um schlafbezogene Atmungs- und Bewegungsstörungen als Ursache für die Müdigkeit am Tag auszuschließen.

Tabelle 1: Übersicht der wichtigsten standardisierten Fragebögen für die Diagnostik der Fatigue.

<p>Fatigue Severity Score (FSS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der FSS stellt die erste publizierte Skala dar (1989). • Es handelt sich um einen eindimensionalen Fragebogen mit neun Fragen/Aussagen, die mit 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft vollständig zu) bewertet werden. • Das Gesamtergebnis entspricht dem Mittelwert der neun Antworten und reicht von 1,0 bis 7,0 mit einem <i>Cut-off</i>-Wert $\geq 4,6$. • Die Validierung erfolgte mit 25 Personen mit MS, 29 Personen mit systemischem Lupus erythematodes und 20 gesunden Kontrollpersonen. • Der Fragebogen ist nicht spezifisch für Fatigue bei MS. <p>[Krupp et al. 1989, Veauthier et al. 2016]</p>
<p>Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die MFIS ist eine verkürzte Version der <i>Fatigue Impact Scale</i> (FIS). • Es handelt sich um einen multidimensionalen Fragebogen mit 21 Fragen/Aussagen, die kognitive, psychosoziale und physische Funktionen abdecken und mit 0 – 4 (nie – selten – manchmal – oft – fast immer) bewertet werden. • Das Gesamtergebnis reicht von 0 bis 84; meist wird ein <i>Cut-off</i>-Wert zwischen 38 und 45 Punkten genutzt. • Die Validierung der FIS erfolgte mit 105 Personen mit MS. • Der Fragebogen ist nicht spezifisch für Fatigue bei MS. <p>[Fisk et al. 1994, Veauthier et al. 2016, Veauthier und Paul 2014]</p>
<p>Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMuS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Fragebogen wurde aus Elementen des FSS und der MFIS konstruiert und umfasst 17 Fragen/Aussagen, die mit 0 – 4 (nie – selten – manchmal – häufig – fast immer) beurteilt werden. • Im Gegensatz zum FSS und zur MFIS wurde das WEIMuS im deutschsprachigen Raum validiert, mit 67 Personen mit MS und 68 Kontrollpersonen. <p>[Flachenecker et al. 2006]</p>
<p>Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Fragebogen umfasst jeweils zehn Fragen/Aussagen zu den Bereichen Kognition und Motorik, die mit einer 5-Punkte-Likert-Skala (trifft vollständig zu – trifft gar nicht zu) beurteilt werden. • Das Gesamtergebnis reicht von 20 bis 100 und ermöglicht eine Einteilung in milde (≥ 43 Punkte), moderate (≥ 53 Punkte) und schwere (≥ 63 Punkte) Fatigue. • Die Validierung erfolgte mit 309 Personen mit MS und 147 gesunden Kontrollpersonen. <p>[Penner et al. 2009]</p>
<p>Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Fragebogen besteht aus sieben Fragen/Aussagen zur Fatigue-Symptomatik sowie 13 Fragen/Aussagen zu Auswirkungen der Fatigue auf die Bereiche körperliche Funktion, kognitive/emotionale Funktion und Coping-Strategien. • Die Bewertungsskalen reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte für schwerere Symptome bzw. Auswirkungen stehen. • Die Fragen/Aussagen zu Fatigue-Symptomen werden über eine Woche täglich beurteilt, die Fragen/Aussagen zu Auswirkungen der Fatigue werden einmalig für einen Zeitraum von einer Woche beurteilt. • Es wird jeweils ein durchschnittlicher wöchentlicher Wert für die Symptom-Domäne sowie die drei Subdomänen der Auswirkungen berechnet. • Die Validierung erfolgte mit 164 Personen mit schubförmiger MS (RMS) und 74 gesunden Kontrollpersonen. <p>[Hudgens et al. 2019]</p>

5.3 DEPRESSION

Die Diagnose der Depression erfordert eine Abgrenzung zu Anpassungsstörungen sowie Fatigue und kann durch andere psychische Komorbiditäten erschwert werden [Flachenecker 2017, Lakin et al. 2021].

Gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) wird eine depressive Störung anhand der Haupt- und Zusatzsymptome (s. Kapitel 2.3) mit mindestens 14-tägiger Dauer diagnostiziert (Ausnahme bzgl. der Dauer: schwere depressive Epi-

sode). Die Anzahl der Symptome in beiden Kategorien bestimmt dabei den Schweregrad der Erkrankung (leicht, mittelgradig oder schwer). Wiederholte depressive Episoden werden als rezidivierende depressive Störung klassifiziert [DGPPN et al. 2015]. Hilfreiche Instrumente für ein Screening von Risikopatient:innen sind die Allgemeine Depressionsskala, der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden sowie der *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), die jeweils frei verfügbar, schnell einsetz- sowie auswertbar und dennoch informativ sind. Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Skalen, die z. B. in der Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden können [DGPPN et al. 2015].

6 THERAPIEN

Die symptombezogene Behandlung ist ein wichtiger Aspekt in der Versorgung von Patient:innen mit MS. Aufgrund der hohen Relevanz für die Betroffenen dürfen dabei auch *Hidden Symptoms* nicht vernachlässigt werden. Dafür ist eine ganzheitliche Therapie erforderlich, die u. a. eine offene Kommunikation zwischen Betroffenen und Behandelnden voraussetzt. Der Einsatz von Techniken zur Gesprächsführung und ein gezieltes Fragen nach *Hidden Symptoms* seitens der Ärzt:innen schaffen ein gutes Gesprächsklima und erleichtern den Austausch über Symptome, die beispielsweise sensible Themen betreffen oder von dem/der Patient:in nicht mit der MS in Verbindung gebracht werden. Weiterhin stellt die gemeinsame Entscheidungsfindung eine wichtige Säule für den Behandlungserfolg und die Zufriedenheit der Patient:innen dar [Lakin et al. 2021]. Ziel der symptombezogenen Behandlung sollte es laut DGN sein, funktionelle Fähigkeiten wiederherzustellen bzw. zu verbessern oder Verschlechterungen zu verlangsamen, um Beeinträchtigungen in Beruf und Alltag zu beseitigen bzw. zu verringern [Hemmer et al. 2021].

6.1 SCHLAFSTÖRUNGEN

Zur Behandlung der Insomnie bei Patient:innen mit MS wird die kognitive Verhaltenstherapie empfohlen, obwohl die Datenlage hierzu noch schwach ist. Darüber hinaus kann der Einsatz von Melatonin im Therapieversuch erwogen werden [Mayer et al. 2020]. Zwar fehlen diesbezüglich Daten aus kontrollierten randomisierten Studien, doch wurden verringerte Melatonin-Spiegel nach einer Kortikosteroid-Pulstherapie beobachtet [Dokoochaki et al. 2017] und eine prospektive Fallkontrollstudie mit 102 Personen mit MS und 20 Kontrollpersonen, die 5 mg Melatonin täglich über 90 Tage erhielten, zeigte einen Rückgang der Insomnie bei betroffenen Patient:innen [Adamczyk-Sowa et al. 2014].

Bezüglich der Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen soll an dieser Stelle der Fokus auf die obstruktive Schlafapnoe gelegt werden, welche die größte Relevanz für Patient:innen mit MS hat. Das Standardverfahren ist die nächtliche kontinuierliche Überdruckatmung (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP), die nach-

weislich die Atmungsstörung, Tagesschläfrigkeit sowie Vitalität und Aktivität am Tag verbessert. Für Patient:innen mit leicht- bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe stellen Unterkieferprotrusionsschienen eine alternative Therapiemethode dar. Gegebenenfalls sollten zusätzlich Maßnahmen zur Gewichtsreduktion ergriffen werden [DGSM 2017].

Beim RLS steht die pharmakologische Therapie im Vordergrund, in erster Linie L-Dopa in Kombination mit Benserazid als Standard- oder Retardform. Für mittelgradig bis schwer ausgeprägtes RLS sind darüber hinaus auch die Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin als transdermales Pflaster zugelassen. Als möglicher Effekt von L-Dopa und Dopaminagonisten ist jedoch eine Augmentation, d. h. ein früherer Beginn der Beschwerden im Tagesverlauf oder in Ruhephasen oder eine Ausdehnung der Symptome auf andere Körperregionen, zu beachten. Bei unzureichendem Ansprechen oder Komplikationen können Opiode oder Antikonvulsiva (beide *Off-Label*) eingesetzt werden [Trenkwalder et al. 2012]. Vor Initiation einer dopaminergen Therapie sollte der Ferritinwert bestimmt werden und bei Spiegeln $< 50 - 75 \mu\text{g/l}$ eine Eisensubstitution erfolgen [Veauthier und Paul 2016].

6.2 FATIGUE

Wichtige Voraussetzung für die Therapie der Fatigue ist die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Fatigue, da letztere durch eine spezifische Behandlung der zugrunde liegenden Ursachen verbessert werden kann.

Für die Therapie der primären Fatigue stehen nicht pharmakologische Interventionen im Vordergrund. So sollen laut Leitlinie der DGN Energiemanagement-Programme, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und ggf. ein Aufmerksamkeitstraining angeboten und über die positive Wirkung von körperlichem Training beraten werden [Hemmer et al. 2021]. Im Rahmen einer Rehabilitation können diese Interventionen aus den Bereichen Schulung/Information, psychologische Maßnahmen und körperliche Übungen kombiniert und erlernt werden [Henze et al. 2018].

Die Wirksamkeit der Interventionen wurde in randomisierten kontrollierten Studien und Metaanalysen nachgewiesen. So zeigten in einer Metaanalyse von Asano *et al.* sechs von acht Studien eine signifikante Verbesserung der Fatigue durch Managementprogramme [Asano und Finlayson 2014]. Eine neuseeländische Studie untersuchte wiederum die Effekte einer kognitiven Verhaltens-

therapie (CBT) und Entspannungstherapie (RT) auf den *Fatigue Severity Score* (FSS) bei jeweils 35 Patient:innen mit MS. Beide Maßnahmen führten am Ende der achtwöchigen Therapie zu einer deutlichen Reduktion der Fatigue (Abbildung 2), wobei die Verbesserungen der CBT-Gruppe über die Zeit signifikant stärker ausfielen als in der RT-Gruppe [van Kessel *et al.* 2008].

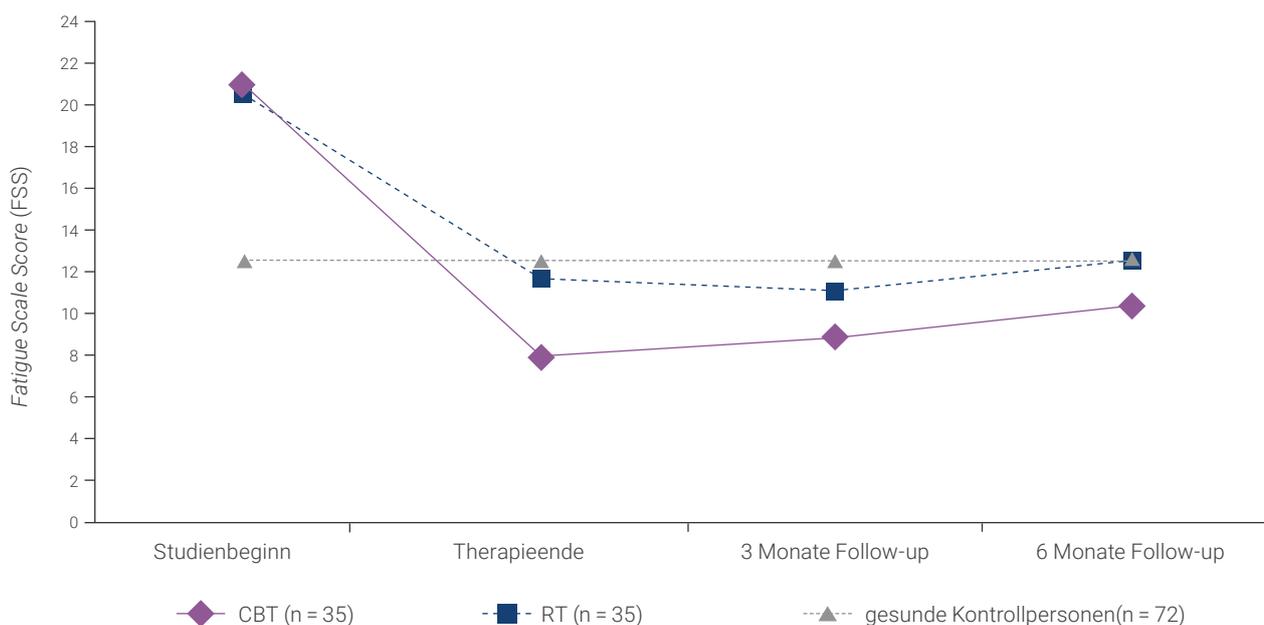


Abbildung 2: Einfluss einer achtwöchigen kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) und Entspannungstherapie (RT) auf die Fatigue bei Patient:innen mit MS und gesunden Kontrollpersonen; modifiziert nach [van Kessel *et al.* 2008].

Auch ein selbst geleitetes, interaktives Online-Fatigue-Management-Programm (ELEVIDA), das auf Prinzipien von CBT und Achtsamkeitstraining basiert, reduzierte in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Fatigue (*Chalder Fatigue Scale*) bei Patient:innen mit MS [Pöttgen *et al.* 2018]. Die Wirksamkeit einer Bewegungstherapie wurde beispielsweise in einer systematischen Cochrane-Metaanalyse gezeigt, die 36 Studien berücksichtigte. Ein signifikanter Effekt auf die Fatigue wurde insbesondere durch Ausdauertraining, gemischtes Kraft-/Ausdauertraining und andere Trainingsformen wie Yoga und Thai-Chi nachgewiesen [Heine *et al.* 2015]. Erste Befunde deuten darauf hin, dass auch ein neuropsychologisch geleitetes Training der Aufmerksamkeitsintensität nicht nur die Aufmerksamkeitsleistungen, sondern auch die subjektive Wahrnehmung der Fatigue verbessern kann [Flachenecker *et al.* 2017b].

Eine temporäre Linderung der Fatigue kann durch die Senkung der Körper- bzw. Umgebungstemperatur, z. B. mithilfe von kalten Bädern, Kühlelementen oder Klimatisierung, erreicht werden. Hierzu sollen Betroffene beraten werden, da diese Maßnahmen einfach und selbständig durchgeführt werden können [Hemmer *et al.* 2021].

Bislang gibt es keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit pharmakologischer Therapien bei primärer Fatigue, sodass kein Medikament für diese Indikation zugelassen ist. In Einzelfällen können jedoch laut Leitlinie der DGN Therapieversuche (*Off-Label*) mit Amantadin (100 – 200 mg/Tag) oder Modafinil (50 – 200 mg/Tag) in Betracht gezogen werden [Hemmer *et al.* 2021]. Der Wirkstoff Fampridin, der zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patient:innen mit einem *Expanded-Disability-Status-Scale* (EDSS)-Wert

von vier bis sieben zugelassen ist, wirkte sich darüber hinaus in nicht randomisierten Studien auch positiv auf die Fatigue aus [Allart et al. 2015, Pavsic et al. 2015], ist aber ebenfalls für die Indikation nicht zugelassen.

6.3 DEPRESSION

Die Behandlung einer Depression bei Personen mit MS unterscheidet sich nicht von der empfohlenen Vorgehensweise bei Menschen ohne MS und richtet sich nach der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN).

Es steht eine Vielzahl an Medikamenten aus unterschiedlichen Substanzklassen für die Behandlung einer depressiven Episode zur Verfügung. Die Responderate, d. h. der Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um mindestens 50 % ermittelt mit validierten Messinstrumenten, liegt bei Antidepressiva meist bei 50 – 60 % (Placebo 25 – 35 %) [DGPPN et al. 2015]. Bei der Anwendung von pharmakologischen Therapien bei Patient:innen mit MS ist jedoch ein besonderes Augenmerk auf potenzielle Wechselwirkungen mit krankheitsmodifizierenden Therapien (*Disease-Modifying Therapies*, DMT) und Effekte auf andere MS-Symptome zu richten [Davis et al. 2021].

Beispielsweise sollte bei Patient:innen mit Depression und gleichzeitig bestehenden Schlafstörungen ein schlafförderndes Antidepressivum eingesetzt werden [Mayer et al. 2020]. Als zweite Säule der Behandlung einer Depression dient die Psychotherapie. Unabhängig vom spezifischen Therapieverfahren trägt die Qualität der therapeutischen Beziehung zwischen Patient:in und Behandler:in dabei wesentlich zum Erfolg bei. Gegebenenfalls ist eine interdisziplinäre Behandlung mit Beteiligung eines/einer Psychiater:in zu empfehlen.

Die Wirksamkeit der Psychotherapie ist generell anerkannt, hängt jedoch vom Schweregrad, der Chronizität und der Ausprägung von Symptomen ab. Im ambulanten Bereich sind die kognitive Verhaltenstherapie sowie die tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie erstattungsfähig, im stationären Bereich finden zahlreiche weitere Verfahren Anwendung. Eine Kombination aus pharmakologischer Therapie und

Psychotherapie soll gemäß der Leitlinie der DGPPN Patient:innen mit einer akuten schweren Depression angeboten werden. Weiterhin gibt es verschiedene nicht medikamentöse somatische Interventionen, wie die elektrokonvulsive Therapie (EKT), Wachtherapie und Lichttherapie, die unter bestimmten Umständen in Betracht gezogen werden können. Auch ein strukturiertes und angeleitetes körperliches Training sollte empfohlen werden [DGPPN et al. 2015].

6.4 EFFEKTE VON DMT AUF FATIGUE UND DEPRESSION

Die Wirkung von DMT auf *Hidden Symptoms* wie Fatigue und Depression ist nur unzureichend untersucht, häufig werden diese Symptome bei der Wahl der Endpunkte klinischer Studien nicht berücksichtigt.

In einer Übersichtsarbeit von Voelter *et al.* wurden die verfügbaren Daten zusammengefasst und ein positives Fazit für die Wirkung von Glatirameracetat auf die Fatigue gezogen [Voelter et al. 2016]. Beispielsweise war in einer Beobachtungsstudie, die 67 Patient:innen mit MS einschloss, eine zweijährige Behandlung mit einem Rückgang der Fatigue (mittels FIS) im Vergleich zum Studienbeginn assoziiert. Die Werte der ebenfalls erfassten Depressionsskala blieben unverändert [Jongen et al. 2014]. Die Datenlage zu Interferonen (IFN) ist laut der Übersichtsarbeit nicht überzeugend [Voelter et al. 2016]. So zeigte eine prospektive nicht randomisierte Studie mit 50 Patient:innen eine anhaltende Verbesserung der Fatigue (mittels MFIS [*Modified Fatigue Impact Scale*]) bei Teilnehmer:innen, die mit IFN- β -1a subkutan therapiert wurden [Melanson et al. 2010]. Dahingegen wurde in einer dreijährigen Beobachtungsstudie mit 331 Patient:innen unter IFN- β -1a eine leichte Zunahme der FIS-Werte von Studienbeginn bis Studienende festgestellt. Die Werte der ebenfalls eingesetzten Depressionsskala blieben über den gesamten Verlauf stabil [Patti et al. 2011].

Während für Teriflunomid insgesamt keine Effekte auf die Fatigue gezeigt werden konnten, war Natalizumab in offenen Beobachtungsstudien z. T. mit einer Verbesserung der Fatigue verbunden [Voelter et al. 2016]. Beispielsweise hatte sich die Fatigue in einer einarmigen Beobachtungsstudie mit 164 Patient:innen bei ca. 40 % der Teilnehmer:innen verbessert und war bei weiteren

55 % stabil geblieben. In dieser Studie nahm auch der Anteil an Patient:innen ohne Depression um 17 % zu [Perner et al. 2015]. Eine signifikante Verbesserung der Depression von Studienbeginn bis Jahr 1 und Jahr 2 zeigte sich auch in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 51 Patient:innen unter Natalizumab, wohingegen in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied bei der Fatigue (mittels Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS [WEIMuS] und Fatigue-Skala für Motorik und Kognition [FSMC]) auftrat [Kunkel et al. 2015].

Fingolimod war im Vergleich zu Placebo in einer randomisierten Phase-II-Studie mit einem Vorteil in der Fatigue-Subdomäne des Fragebogens zur Lebensqualität verbunden, es wurde jedoch kein spezifisches Fatigue-Instrument angewendet. Darüber hinaus zeigte sich eine Verbesserung der Depression nach sechs Monaten [Montalban et al. 2011]. In einer *Post-hoc*-Analyse von PRO nach einem Therapiewechsel von Glatirameracetat oder IFN- β auf Fingolimod wurden nach sechs Monaten bessere FSS-Werte unter Fingolimod als unter fortgesetzter IFN-Therapie sowie eine Verbesserung von Depression beobachtet [Calkwood et al. 2014].

Für den Anfang 2021 zugelassenen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ponesimod wurde in der multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie die Fatigue als sekundärer Endpunkt untersucht. Die Studie schloss 1.133 Patient:innen mit MS ein und verglich Ponesimod mit Teriflunomid. In Woche 108 betrug die Veränderung des *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire*

– *Relapsing Multiple Sclerosis* (FSIQ-RMS) gegenüber Studienbeginn (Mittelwert der kleinsten Quadrate) $-0,01$ in der Ponesimod- und $3,56$ in der Teriflunomid-Gruppe, was Ponesimod eine Überlegenheit bzgl. der Effekte auf die Fatigue bescheinigte [Kappos et al. 2021].

Während die oben beschriebenen Einzelstudien z. T. auch positive Effekte von DMT auf eine Depression zeigten, widmete sich ein systematisches Review der Fragestellung, ob unerwünschte psychiatrische Effekte mit DMT im Zusammenhang stehen. Dabei ergab sich, dass keine DMT mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko jedweder unerwünschter psychiatrischer Symptome verbunden war.

Insgesamt untersuchten 18 Studien den Einfluss von Fingolimod, Natalizumab oder Dimethylfumarat auf die Depression, wobei sich eine Verbesserung der Symptome unter Fingolimod zeigte [Gasim et al. 2018]. Ein weiteres systematisches Review kam zu dem Ergebnis, dass eine Depression in der Krankheitsgeschichte einen Risikofaktor für die Ausbildung einer Depression während der ersten sechs Monate nach Beginn einer IFN- β -Therapie darstellen könnte, die Evidenz hierzu war jedoch nicht eindeutig [Alba Palé et al. 2017].

Insgesamt erweist sich die bisherige Datenlage als nicht ausreichend, um Empfehlungen für bestimmte DMT bei Patient:innen mit MS und Fatigue und/oder Depression auszusprechen. Dies unterstreicht die Relevanz einer störungsspezifischen, symptombezogenen Therapie.

7 FAZIT

Die MS ist eine autoimmune, chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des ZNS, die sich mit offensichtlichen Symptomen wie Mobilitätseinschränkungen, Spastiken und Muskelschwäche präsentieren kann.

Darüber hinaus leiden Betroffene häufig auch unter unsichtbaren Symptomen (*Hidden Symptoms*), z. B. Schlafstörungen, Fatigue, Depression, kognitiven Störungen, Schmerzen sowie Darm- und Blasenfunktionsstörungen, die äußerlich nicht erkennbar sind. Für Patient:innen mit MS haben diese Symptome eine hohe Relevanz und beeinflussen sowohl die eigene Gesundheitswahrnehmung, die Lebensqualität als auch das Berufsleben zum Teil stärker als der Behinderungsgrad. Trotzdem werden *Hidden Symptoms* bis heute unzureichend diagnostiziert und therapiert.

Bei der Diagnostik von Schlafstörungen, Fatigue und Depression spielt die Anamnese eine zentrale Rolle, zudem stehen jeweils verschiedene Fragebögen zur Verfügung, die eine standardisierte sowie schnelle und einfache Erfassung ermöglichen. Bei Schlafstörungen kommt im Rahmen der Differenzialdiagnostik darüber hinaus

häufig die Polysomnographie zum Einsatz; die mentale und physische Komponente der Fatigue kann wiederum mithilfe einer Untersuchung der Aufmerksamkeitsintensität bzw. Laufbandbelastung objektiv bestimmt werden.

Da die Effekte von DMT auf *Hidden Symptoms* unzureichend untersucht sind, steht eine symptomatische Behandlung der Betroffenen im Vordergrund, die nach einem ganzheitlichen Konzept erfolgen sollte. Während es für die Behandlung der Fatigue kein zugelassenes Medikament gibt, sodass hier Energiemanagement-Programme, kognitive Verhaltenstherapie und Achtsamkeitstraining im Vordergrund stehen, können bei Schlafstörungen und Depression sowohl pharmakologische als auch nicht pharmakologische Interventionen zum Einsatz kommen.

In jedem Fall ist bei einer medikamentösen Therapie besonders auf mögliche Wechselwirkungen mit DMT oder Effekte auf andere MS-Symptome zu achten.

Ein nachfolgendes CME-Modul widmet sich weiteren *Hidden Symptoms*, die in dieser Fortbildung nur flüchtig thematisiert wurden.

8 LITERATUR

- Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, et al.** Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochem Res* 2014;39(8):1585 – 93
- Alba Palé L, León Caballero J, Samsó Buxareu B, et al.** Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:138 – 43
- Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, et al.** Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol* 2015;262(8):1936 – 45
- 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;2014:798285
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, et al.** Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(8):1127 – 30
- Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, et al.** Health-related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology* 2016;86(15):1417 – 24
- Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, et al.** Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017;372:331 – 41
- Braley TJ.** Overview: a framework for the discussion of sleep in multiple sclerosis. *Curr Sleep Med Rep* 2017;3(4):263 – 71
- Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, et al.** Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(27):1 – 61
- 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
- Cadden MH, Arnett PA, Tyry TM, et al.** Judgment hurts: the psychological consequences of experiencing stigma in multiple sclerosis. *Soc Sci Med* 2018;208:158 – 64
- Calkwood J, Cree B, Crayton H, et al.** Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. *BMC Neurol* 2014;14:220
- Cogliati Dezza I, Zito G, Tomasevic L, et al.** Functional and structural balances of homologous sensorimotor regions in multiple sclerosis fatigue. *J Neurol* 2015;262(3):614 – 22
- Davis BE, Lakin L, Binns CC, et al.** Patient and provider insights into the impact of multiple sclerosis on mental health: a narrative review. *Neurol Ther* 2021;10(1):99 – 119
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft.** 2022. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/was-ist-ms>, abgerufen am: 06.01.2022
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.)** für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015. www.depression-versorgungsleitlinien.de, abgerufen am: 01.11.2021
- DGSM.** Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Schlafbezogene Atmungsstörungen - S3-Leitlinie. 2017. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001L_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf, abgerufen am: 19.11.2021
- Dokoohaki S, Ghareghani M, Ghanbari A, et al.** Corticosteroid therapy exacerbates the reduction of melatonin in multiple sclerosis. *Steroids* 2017;128:32 – 6
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al.** Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, et al.** Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler* 2015;21(7):925 – 34
- 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(Supplement_1):S79 – S83
- Flachenecker P.** Fatigue bei Multipler Sklerose – pathophysiologische Aspekte und Abgrenzung zur Depression. *Ärztl Psychotherapie* 2017;12:93 – 101
- Flachenecker P.** Definitionen, Epidemiologie und ätiologische Faktoren. In: Penner IK (Hrsg.), *Fatigue bei Multipler Sklerose*. Hippocampus, 2021
- Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K, et al.** Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020;88(7):436 – 50
- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, et al.** New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Germany. *Mult Scler* 2017a;23(2_suppl):78 – 90
- Flachenecker P, Meissner H.** Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler* 2008;14(2):274-7
- Flachenecker P, Meissner H.** Fatigue – wie diagnostizieren, wie behandeln? *Neurol Rehab* 2014;20:273 – 81
- Flachenecker P, Meissner H, Frey R, et al.** Neuropsychological training of attention improves MS-related fatigue: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Eur Neurol* 2017b;78(5-6):312 – 7
- Flachenecker P, Müller G, König H, et al.** Fatigue bei Multipler Sklerose - Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungsinventars bei MS“. *Der Nervenarzt* 2006;2
- Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al.** Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003;61(6):851 – 3
- Gasim M, Bernstein CN, Graff LA, et al.** Adverse psychiatric effects of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2018;26:124 – 56
- Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, et al.** Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62(2):277 – 80
- Green R, Cutter G, Friendly M, et al.** Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017;3(3):2055217317728301
- Gustavsen S, Olsson A, Søndergaard HB, et al.** The association of selected multiple sclerosis symptoms with disability and quality of life: a large Danish self-report survey. *BMC Neurol* 2021;21(1):317
- Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al.** Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(1):34 – 9
- Heine M, van de Port I, Rietberg MB, et al.** Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10.1002/14651858.CD009956.pub2(9)
- Hemmer B, Bayas A, Berthele A, et al.** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. 2021. www.dgn.org/leitlinien, abgerufen am: 21.05.2021
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, et al.** Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 - Fatigue. *Der Nervenarzt* 2018;4

- Hudgens S**, Schüler R, Stokes J, et al. Development and validation of the FSIQ-RMS: a new patient-reported questionnaire to assess symptoms and impacts of fatigue in relapsing multiple sclerosis. *Value Health* 2019;22(4):453 – 66
- Jaeger S**, Paul F, Scheel M, et al. Multiple sclerosis-related fatigue: altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Mult Scler* 2019;25(4):554 – 64
- Jongen PJ**, Lehnick D, Koeman J, 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 Neuro* 2014;261(8):1469 – 76
- Kappos L**, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2021;78(5):558 – 67
- Krupp LB**, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121 – 3
- Kunkel A**, Fischer M, Faiss J, et al. Impact of natalizumab treatment on fatigue, mood, and aspects of cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015;6:97
- Lakin L**, Davis BE, Binns CC, et al. Comprehensive approach to management of multiple sclerosis: addressing invisible symptoms - a narrative review. *Neurol Ther* 2021;10(1):75 – 98
- Lebre AT**, Mendes MF, Tilbery CP, et al. Relation between fatigue and autonomic disturbances in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(3a):663 – 8
- Lublin FD**, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278 – 86
- Mayer G**, et al. *Insomnie bei neurologischen Erkrankungen - S2k-Leitlinie*. 2020. www.dgn.org/leitlinien, abgerufen am: 19.11.2021
- Melanson M**, Grossberndt A, Klowak M, et al. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon β . *Int J Neurosci* 2010;120(10):631 – 40
- Monschein T**, Schestak C, Schillerwein-Kral C, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: risk factors and effect on sleep quality - a case-control study. *Mult Scler Relat Disord* 2021;51
- Montalban X**, Comi G, O'Connor P, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Mult Scler* 2011;17(11):1341 – 50
- Parker LS**, Topcu G, De Boos D, et al. The notion of „invisibility“ in people's experiences of the symptoms of multiple sclerosis: a systematic meta-synthesis. *Disabil Rehabil* 2020; 10.1080/09638288.2020.1741698:1 – 15
- Patti F**, Amato MP, Trojano M, et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study. *Mult Scler* 2011;17(8):991 – 1001
- Pavsic K**, Pelicon K, Ledinek AH, et al. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;139:35 – 40
- Penner IK**, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017;13(11):662 – 75
- Penner IK**, Raselli C, Stöcklin M, et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler* 2009;15(12):1509 – 17
- Penner IK**, Sivertsdotter EC, Celius EG, et al. Improvement in fatigue during natalizumab treatment is linked to improvement in depression and day-time sleepiness. *Front Neurol* 2015;6:18
- Pöttgen J**, Moss-Morris R, Wendebourg JM, et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(9):970 – 6
- Sander L**, Kugler J, Elsner B. Der Einfluss von MS-spezifischen Symptomen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020;88(11):704 – 12
- Sheng WS**, Hu S, Lamkin A, et al. Susceptibility to immunologically mediated fatigue in C57BL/6 versus Balb/c mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;81(2):161 – 7
- Silveira C**, Guedes R, Maia D, et al. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investig* 2019;16(12):877 – 88
- Solaro C**, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2018;32(2):117 – 33
- Sterz C**, Ellenberger D, Meissner H, et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis: results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil* 2016;2:24 – 33
- Stuck BA**, Arzt M, Fietze I, et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 2020;24(3):176-208
- Tarrants M**, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, et al. The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis International* 2011;2011:271321
- Tomasevic L**, Zito G, Pasqualetti P, et al. Cortico-muscular coherence as an index of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(3):334 – 43
- Trenkwalder C**, Allen R, Högl B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2018;17(11):994 – 1005
- Trenkwalder C**, Beneš H, Buschmann H, et al. Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) - S1 Leitlinie. 2012. <https://dgn.org/leitlinien/II-06-2012-restless-legs-syndrom-rls-und-periodic-limb-movement-disorder-plmd/>, abgerufen am: 19.11.2021
- Uthhoff W**. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1889
- van der Hiele K**, van Gorp DAM, van Egmond EEA, et al. Self-reported occupational functioning in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: does personality matter? *Journal of the Neurological Sciences* 2021;427
- van Kessel K**, Moss-Morris R, Willoughby E, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med* 2008;70(2):205 – 13
- 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
- Veauthier C**, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Med* 2014;15(1):5 – 14
- Veauthier C**, Paul F. Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose: Ein Behandlungsalgorithmus. *Nervenarzt* 2016;87(12):1310 – 21
- Voelter HU**, Hildebrandt H, Kastrup A. MS-assoziierte Fatigue – Welche Immuntherapie hilft? *Aktuelle Neurologie* 2016;43(08):511 – 8
- Walton C**, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26(14):1816 – 21



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemedipoint.de/neurologie/hidden-symptoms-multiple-sklerose> beantworten.

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Was gehört **nicht** zu den sogenannten *Hidden Symptoms* der Multiplen Sklerose (MS)?

- A) Muskelschwäche
- B) Schlafstörungen
- C) Fatigue
- D) Depression
- E) Schmerzen

2. Welche Aussage zum Zusammenhang von *Hidden Symptoms* und MS ist **richtig**?

- A) Insomnien treten nur nach Manifestation der MS auf.
- B) Bei Menschen mit MS ist die Prävalenz der obstructiven Schlafapnoe geringer als in der Gesamtbevölkerung.
- C) Menschen mit MS leiden etwa ebenso häufig am *Restless-Legs-Syndrom* (RLS) wie gesunde Menschen.
- D) Fatigue kann sich bei Menschen mit MS bereits früh im Krankheitsverlauf, auch als Erstsymptom, zeigen.
- E) Das Auftreten einer Depression ist mit der Krankheitsdauer assoziiert.

3. Welche Aussage zur Bedeutung von *Hidden Symptoms* für die Patient:innen ist **falsch**?

- A) Schmerzen und Fatigue gehörten gemäß einer amerikanischen Studie zu den drei bedeutendsten Faktoren für die patient:inneneigene Gesundheitswahrnehmung.
- B) Unter den in einer dänischen Studie untersuchten *Hidden Symptoms* wiesen Fatigue, Schmerzen und Schlafstörungen die stärkste Assoziation mit der Lebensqualität auf.
- C) Depression, Schmerz und kognitive Störungen zählten unter Mitgliedern der Deutschen MS Gesellschaft zu den wichtigsten Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- D) Fatigue war in einer niederländischen Studie der wichtigste Einflussfaktor auf das Arbeitsleben von Patient:innen mit MS.

- E) Schmerzen waren laut einer Befragung in Deutschland der häufigste Grund für eine Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität bei Menschen mit MS.

4. Was zählt **nicht** zu den wichtigsten diskutierten Ursachen der Fatigue?

- A) Veränderte Netzwerkfunktionen in kortikalen und subkortikalen Bereichen
- B) Autonome Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems
- C) Genetische Mutationen
- D) Endokrine Faktoren
- E) Proinflammatorische Zytokine

5. Welche Aussage zur Diagnostik von Schlafstörungen ist **richtig**?

- A) Bei der Diagnostik von Insomnien spielt die Fremdanamnese keine Rolle.
- B) Es gibt verschiedene Schlafragebögen, die eine standardisierte Beurteilung erleichtern.
- C) Die Polysomnographie wird zur Abklärung schlafbezogener Atmungsstörungen nur mit Einschränkungen empfohlen.
- D) Schlafbezogene Atmungsstörungen können mithilfe eines L-Dopa-Tests diagnostiziert werden.
- E) Der *Restless-Legs-Diagnose-Index* basiert ausschließlich auf Daten der Anamnese.

6. Welcher Fragebogen für die Diagnostik der Fatigue umfasst jeweils **zehn** Fragen zu den Bereichen Kognition sowie Motorik und ermöglicht eine Einteilung in milde, moderate und schwere Fatigue?

- A) *Fatigue Severity Score* (FSS)
- B) *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS)
- C) Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMuS)
- D) Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC)
- E) *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing MS* (FSIQ-RMS)

7. Welche Aussage zur Diagnostik der Depression ist falsch?

- A)** Eine depressive Störung wird anhand der Haupt- und Zusatzsymptome mit mindestens vierwöchiger Dauer diagnostiziert.
- B)** Die Dauer der Symptome ist kein Kriterium bei einer schweren depressiven Episode.
- C)** Der Schweregrad wird durch die Anzahl der Symptome bestimmt.
- D)** Eine rezidivierende depressive Störung ist durch wiederholte depressive Episoden gekennzeichnet.
- E)** Der *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) ist ein hilfreiches Instrument für das Screening von Risikopatient:innen.

8. Welche Aussage zur Therapie von Schlafstörungen ist richtig?

- A)** Patient:innen mit MS und Insomnien sollten standardmäßig mit Melatonin behandelt werden.
- B)** Das Standardverfahren bei obstruktiver Schlafapnoe ist die nächtliche kontinuierliche Überdruckatmung.
- C)** Bei mittelgradiger bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe können Oberkieferprotrusionsschienen eingesetzt werden.
- D)** Beim RLS steht eine kognitive Verhaltenstherapie im Vordergrund.
- E)** Bei Patient:innen mit RLS und einem Ferritinwert < 100 µg/l sollte eine Eisensubstitution erfolgen.

9. Welche Maßnahme steht **nicht im Vordergrund der Therapie bei primärer Fatigue?**

- A)** Pharmakologische Therapie
- B)** Energiemanagement-Programme
- C)** Kognitive Verhaltenstherapie
- D)** Achtsamkeitstraining
- E)** Aufmerksamkeitstraining

10. Welche Aussage zu den in Einzelstudien beobachteten Effekten von krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) auf *Hidden Symptoms* ist falsch?

- A)** Die Wirkung von Glatirameracetat auf die Fatigue wurde in einem Übersichtsartikel als positiv eingestuft.
- B)** Natalizumab war in offenen Beobachtungsstudien mit einer Verbesserung der Fatigue verbunden.
- C)** Fingolimod führte in einzelnen Studien zu einer Verbesserung von Depression.
- D)** Ponesimod war in einer Phase-III-Studie einer Behandlung mit Teriflunomid hinsichtlich der Effekte auf die Fatigue überlegen.
- E)** Laut einem systematischen Review können DMT mit einem signifikant erhöhten Risiko für unerwünschte psychiatrische Symptome verbunden sein.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Peter Flachenecker

Neurologisches Rehabilitationszentrum
Bad Wildbad

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Vorträge: Almirall, Bayer, BMS/Celgene, Coloplast, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Stadapharm, Teva
Honorare für Advisory Boards: Almirall, BMS/Celgene, Coloplast, Hexal, Janssen-Cilag, Merck, Novartis, Sanofi-Aventis, Roche, Teva

Forschungsunterstützung: Deutsche Rentenversicherung Baden-Württemberg

Mitgliedschaften (in med. Gesellschaften, Leitlinienkommissionen u. ä.): Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), European Academy of Neurology (EAN), American Academy of Neurology (AAN), Leitliniengruppe zur Diagnose und Therapie der MS, Vorstand des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft (DMSG), Vorstand der AMSEL der DMSG in Baden-Württemberg

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Peter Schulte
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Janssen-Cilag GmbH mit insgesamt 20.438,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

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

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.