

Diagnostik und Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose

Wer kennt nicht das Gefühl bleierner Müdigkeit am Morgen nach einer unausgeschlafenen Nacht? Normalerweise ist diese Müdigkeit reversibel, sobald man sich ausreichend Schlaf zugesteht. Demgegenüber spricht Fatigue bei Menschen mit Multipler Sklerose (MS) nicht auf einen erholsamen Nachtschlaf an. Dies ist einer der Gründe für den hohen Krankheitswert: Fatigue ist täglich vorhanden trotz erholsamen Nachtschlafs, nimmt im Tagesverlauf und bei Hitze zu und beeinträchtigt massiv die Lebensqualität der Betroffenen (1).

Trotz ihrer grossen klinischen Bedeutung stellt Fatigue bei MS ein weitgehend ungelöstes klinisches Problem dar. Dieser Artikel liefert eine Übersicht über unser gegenwärtiges Verständnis von Fatigue bei MS sowie über die verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten.



Zina-Mary Manjaly

von Zina-Mary Manjaly^{1, 2, 3}

Definition der Fatigue

Wenngleich jeder eine intuitive Vorstellung davon hat, was Fatigue bedeutet, mangelt es bislang doch an einer wissenschaftlich einheitlichen Definition. Unterschiedliche Vorschläge existieren, die verschiedene Aspekte der Fatigue gewichten. Zum Beispiel definiert der britische Multiple Sclerosis Council (1) Fatigue als subjektiven Mangel an physischer oder mentaler Energie, der vom Patienten selbst oder von seinen Betreuungspersonen wahrgenommen wird und ihn bei alltäglichen Aktivitäten einschränkt. Chaudhuri und Benhan (2) definieren Fatigue als Schwierigkeit, eine willentliche Anstrengung zu initiieren oder ausdauernd durchzuführen. Induruwa et al. (3) wiederum definieren Fatigue als überwältigende Müdigkeit, die unverhältnismässig zu der durchgeführten Aktivität ist. Einen Versuch, Struktur in die verschiedenen Konzepte zu bringen, stellt die Taxonomie von Kluger et al. dar (4). Unterschieden werden zwei Achsen: Die erste Achse unterscheidet körperliche und kognitive Aspekte von Fatigue, die zweite objektiv messbare Ermüdbarkeit (Fatigability) und subjektive Wahrnehmung von Fatigue.

Prävalenz der Fatigue bei MS

Mit einer Prävalenz von über 60 Prozent ist Fatigue eines der häufigsten Symptome bei MS (5–7) und führt zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität (8). Bereits in der Frühphase der Erkrankung ist sie eines der häufigsten Probleme im Alltag (7). Eine offene Frage ist, ob sich die Ausprägung der Fatigue von den klinischen Verlaufsformen (progressiv vs. schubförmig) unterscheidet. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse konnte die Ver-

mutung nicht bestätigen, dass Fatigue bei progressiven Verlaufsformen ausgeprägter ist als bei schubförmigen (9). Fatigue korreliert mit der Ausprägung somatischer Symptome, wie sie in der Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen werden (10, 11). Darüberhinaus korreliert Fatigue mit dem Auftreten von Depression und Schmerzen (10, 12).

Pathophysiologie

Ähnlich uneinheitlich wie die Definition stellen sich die Theorien zur Pathophysiologie der Fatigue bei MS dar. Im Kasten sind einige der wichtigsten vermuteten pathophysiologischen Prozesse illustriert. Dazu zählen:

- I Läsionen von Hirnregionen oder Faserbahnen, die für Vigilanz und Motivation bedeutsam sind
- II entzündungsbedingte Verminderung der Synthese von monoaminergen Transmittern
- III läsionsbedingte Störungen kortikaler Netzwerke und daraus resultierende Ineffizienz bei der Durchführung kognitiver oder motorischer Prozesse und
- IV metakognitive Beurteilung interozeptiver Fehlersignale bei dyshomöostatischen Zuständen.

Eine erste potenzielle Ursache von Fatigue sind MS-bedingte Läsionen in subkortikalen Nuklei und kortikalen Arealen, die eine Rolle bei Wachheit und Motivation spielen. Darunter fallen beispielsweise der Hypothalamus mit seinen orexinergen Projektionen (13) sowie Hirnstammkerne (als Teil des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems), die weite (sub-)kortikale Bereiche mit monoaminergen Botenstoffen (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) versorgen. Des Weiteren könnten auch demyelinisierende Prozesse beziehungsweise axonale Schäden im Kortex die Kommunikation zwischen für Wachheit und Motivation relevanten Arealen, zum Beispiel im präfrontalen Kortex, beeinträchtigen (2, 14).

Eine zweite potenzielle Ursache für Fatigue bei MS sind zentrale (aber auch periphere) Entzündungsprozesse, bei denen es zur Aktivierung von Mikroglia und zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-1/6, INF- α/γ , TNF- α) kommen kann (15). Dies wiederum hat unter anderem zur Folge, dass die Dopaminsyn-

¹ Klinik für Neurologie, Schulthess-Klinik, 8008 Zürich, Schweiz

² Translational Neuromodeling Unit (TNU), Institut für Biomedizinische Technik, Universität Zürich und ETH Zürich, 8032 Zürich, Schweiz

³ Dept. of Health-Sciences and Technology (D-HEST), ETH Zürich, 8001 Zürich, Schweiz

these herabgesetzt wird (15) und die Aktivität von Orexinneuronen im lateralen Hypothalamus reduziert (16) wird. Beides sind zwei der diskutierten Mechanismen, wie Entzündungsaktivität Fatigue bedingen kann.

Drittens haben Läsionen mögliche funktionelle Konsequenzen. Um dieselbe Leistung (z.B. motorischer Art) zu erbringen, werden kompensatorisch mehr Areale im Hirn aktiviert, die in einem läsionsfreien Hirn für diese Leistung nicht genutzt werden (17). Diese kompensatorische Überaktivierung findet auf kognitiver Ebene möglicherweise Ausdruck in der subjektiven Wahrnehmung von Fatigue.

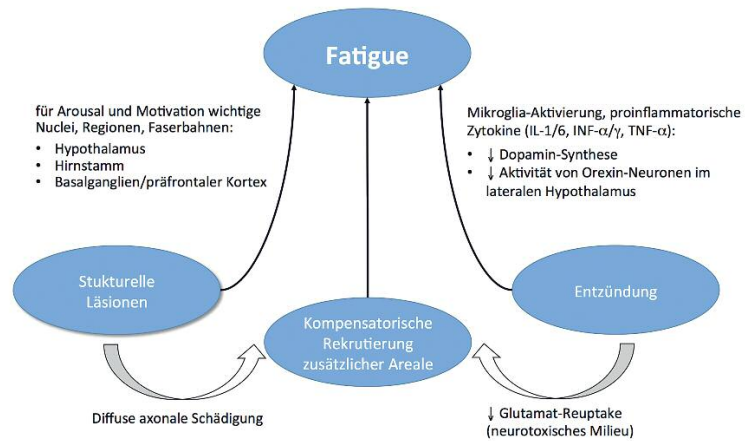
Eine vierte aktuelle Hypothese behandelt Fatigue als ein metakognitives Phänomen, das heisst als «Selbstbeobachtung» des Gehirns (18, 19). Dies beruht auf der Annahme, dass bei dyshomöostatischen Zuständen (wie z.B. Entzündungsprozessen) interozeptive Fehlsignale entstehen, die von kortikalen Arealen wie der Insula repräsentiert und von höheren Arealen (vermutlich anteromedialer präfrontaler Kortex) als Kontrollverlust (bezüglich homöostatischer Regulation) gedeutet werden. In diesem Fall wäre Passivität eine adaptive Handlungsstrategie (vgl. Theorien zu Sickness Behavior; [20]), und Fatigue entspräche der mit dieser metakognitiven Beurteilung assoziierten subjektiven Wahrnehmung (Stephan et al. 2016).

Diagnostik

Angesichts des Fehlens objektiver Tests ist die gegenwärtige Diagnostik von Fatigue pragmatisch ausgerichtet. Zunächst gilt es, sekundäre Formen von Fatigue auszuschliessen. Dazu gehören Schlafstörungen, die zum Beispiel beim Restless-Legs-Syndrom oder bei Nykturie auftreten können. Internistische Ursachen sind gleichfalls zu bedenken, zum Beispiel Schilddrüsen-dysfunktion, Anämie, Hypotonie oder eine obstruktive Schlafapnoe. Zudem können Medikamente potenziell Fatigue erzeugen (z.B. Benzodiazepine, überdosierte Antihypertensiva, Antihistaminika). Nicht zu unterschätzen und im klinischen Alltag oft nicht einfach zu differenzieren, sind psychiatrische Ursachen. Zum Beispiel gehört Fatigue zu den zentralen diagnostischen Kriterien der Depression; gleichwohl leidet nicht jeder Patient mit Fatigue unter einer Depression. Auch psychotrop wirksame Medikamente können Fatigue als Nebenwirkung haben. Selbst gängige selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) können zwar die Stimmung heben, jedoch eine Dysbalance zwischen Serotonin und Noradrenalin/Dopamin hervorrufen, wodurch Fatigue akzentuiert sein kann (21).

Zur Einschätzung des Schweregrads stehen verschiedene Fragebögen zur Verfügung. Einer der am häufigsten gebrauchten ist die Fatigue Severity Scale (FSS) (22, 23). Sie ist im klinischen Alltag wegen ihrer Kürze (9 Fragen) gut einsetzbar, international häufig gebraucht und validiert. Allerdings wird nicht zwischen körperlicher und kognitiver Fatigue unterschieden, zudem lassen sich mit diesem Fragebogen allein die beiden oben erwähnten Domänen – objektiv messbare Ermüdbarkeit versus subjektive Perzeption von Fatigue – nicht voneinander abgrenzen. Die im angelsächsischen Sprachraum gebräuchliche Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (1) unterscheidet kognitive, motorische und psychosoziale Komponenten von Fatigue. Die Fatigue Scale

Pathophysiologie der Fatigue bei MS



Der Kasten illustriert einige der wichtigsten vermuteten pathophysiologischen Prozesse: (I) Läsionen von Hirnregionen oder Faserbahnen, die für Vigilanz und Motivation bedeutsam sind; (II) entzündungsbedingte Verminderung der Synthese von monoaminergen Transmittern; (III) läsionsbedingte Störungen kortikaler Netzwerke und daraus resultierende Ineffizienz bei der Durchführung kognitiver oder motorischer Prozesse.

for Motor and Cognitive Functions (FSMC) und das Würzburger Erschöpfungsinventar (WEIMUS) sind zwei spezifisch für MS entwickelte Fragebögen, die zwischen körperlicher und kognitiver Fatigue differenzieren. Neben den Fatiguefragebögen gibt es gegenwärtig mehrere Vorschläge, wie sich motorische (24) oder kognitive Ermüdbarkeit (25, 26) messen lassen. Diese haben im klinischen Alltag jedoch noch keinen festen Platz gefunden.

Therapie

Alle derzeit zur Verfügung stehenden Therapieansätze haben eine begrenzte Evidenzbasis. Die Behandlung ruht generell auf zwei Pfeilern: den medikamentösen und den nicht medikamentösen Ansätzen. Dabei sollte für den einzelnen Patienten ein individueller Therapieplan zusammengestellt und je nach Ansprechen adaptiert werden.

Medikamentöse Therapie

Die zurzeit in der Praxis eingesetzten Medikamente stammen aus sehr unterschiedlichen Wirkstoffklassen, darunter NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonisten, Stimulanzien, Antidepressiva, Kaliumkanalblocker und Vitamin-D-Analoga (für eine deutschsprachige Übersicht, siehe [27]). Keines dieser Medikamente ist bislang für die Behandlung der Fatigue zugelassen, somit ist momentan nur ein Off-Label-Einsatz möglich.

Die bisherigen klinischen Studien zeichnen sich zudem überwiegend durch eher kleine Probandenzahlen aus, oft fehlt ein sorgfältiger Ausschluss sekundärer Ursachen. Metaanalysen zeigen für keines der verwendeten Medikamente einen eindeutigen und bedeutsamen Effekt über Studien hinweg (27). In einzelnen Studien finden sich allerdings Hinweise darauf, dass einige Medikamente für spezifische Aspekte der Fatigue und bei bestimmten Patienten hilfreich sein könnten. So findet sich beispielsweise für den Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin eine Verbesserung der körperlichen Ermüdbarkeit (gemessen anhand der Gehfähigkeit [28]) sowie eine mögliche Verbesserung auch kognitiver Fatigue (29). Ein häufig eingesetztes Medikament ist der NMDA-Rezeptor-Antagonist Amantadin (30). Hierzu existieren

etliche klinische Studien, die eine Tendenz zur Verbesserung von Fatigue andeuten, allerdings ist die Interpretation aufgrund methodischer Mängel eingeschränkt (30–32).

Des Weiteren werden in der klinischen Praxis häufig Stimulanzien und Antidepressiva eingesetzt. Während in der Übersichtsarbeit von Veauthier und Paul (27) kein eindeutiger Effekt für Modafinil bei MS-bedingter Fatigue festgestellt werden konnte, kommt eine kürzlich publizierte Metaanalyse zu einem positiveren Befund (33). Allerdings ist die Anzahl der eingeschlossenen Studien gering, und die Effekte sind abhängig vom verwendeten Fragebogen. Der Nutzen von Antidepressiva zur Behandlung der Fatigue bei MS ist wenig systematisch untersucht, und nur wenige kontrollierte Studien existieren (34). Aus pathophysiologischen Überlegungen sollten eher SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) statt SSRI eingesetzt werden (21). Eine adäquate Vitamin-D-Substitution ist schon allein aufgrund der MS per se angezeigt (Achiron et al. 2010), sie übt möglicherweise auch einen spezifischen positiven Effekt auf Fatigue aus (35). Schliesslich gibt es Hinweise, dass Aspirin Fatigue positiv beeinflussen könnte (36).

Nicht medikamentöse Therapie

Für die nicht medikamentöse Therapie der Fatigue bei MS werden verschiedene Verfahren eingesetzt, darunter primär körperlich orientierte Verfahren (körperliches Training, Energiemanagement, Yoga) und primär psychologisch orientierte Verfahren (kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining).

Für körperliches Training stellt eine Metaanalyse, die 36 Studien zu unterschiedlichen Trainingsarten umfasst, moderat positive Effekte auf Fatigue bei leichter bis mittelschwerer MS fest (37). Als mögliche Alternative zu konventionellen Trainingsformen bietet sich Yoga an (38), allerdings reicht die Qualität der Studien momentan nicht für eine sichere Aussage. Schulungen zum Energiemanagement (Prioritäten setzen, Tagesstrukturierung und Einhalten regelmässiger Ruheperioden, ausreichende Flüssigkeitszufuhr) können bei einem Teil der Patienten die Fatigue reduzieren (39, 40). Sollten Patienten besonders bei Wärme unter Fatigue leiden, kann eine mögliche Linderung durch Kühlung (z.B. in Form von Kühlwesten) ausprobiert werden (41).

Was psychotherapeutische Verfahren betrifft, so fanden Metaanalysen zu Achtsamkeitstraining (Simpson et al. 2014) und kognitiver Verhaltenstherapie (42) moderat positive Effekte auf Fatigue. Aber auch hier ist die Anzahl der eingeschlossenen Studien zu gering, und die Wir-

kung der Verhaltenstherapie klang zumeist mit Beendigung der Therapie ab.

Einfluss der MS-spezifischen Therapie auf Fatigue

Die Datenlage und das Design der vorhandenen Studien erlauben derzeit keine definitiven Aussagen, welchen Einfluss eine immunmodulierende Therapie auf Fatigue hat. Kontrollierte, randomisierte Studien fehlen, welche die einzelnen Therapeutika vergleichen. Nach derzeitigem Kenntnisstand kommt es unter einer Basistherapie von Interferonen und Glatirameracetat (GA) zu einer Verbesserung der Fatigue, wobei die Verbesserung möglicherweise bei GA deutlicher ist (für eine Diskussion der Literatur siehe [27]).

Was neuere Medikamente betrifft, zeigt eine initiale klinische Studie eine Verbesserung der Fatigue unter Fingolimod (43), die aber in einer neueren Beobachtungsstudie nicht bestätigt werden konnte (44). Zuverlässige Daten für den Einfluss von Dimethylfumarat auf Fatigue fehlen. Eine dosisabhängige Verschlechterung der Fatigue wurde in einer Phase-II-Studie zu Dimethylfumarat erwähnt, quantitative Informationen fehlen auch hier (45). In Bezug auf Teriflunomid fand eine klinische Studie mit mehr als 1000 Patienten keine signifikante Verbesserung der Fatigue (46). Der Effekt von Natalizumab wurde bislang nur in nicht kontrollierten Open-Label-Studien untersucht (47, 48). Die berichtete Verbesserung der Fatigue unter Natalizumabtherapie ist möglicherweise nicht auf die Verbesserung der Fatigue selbst zurückzuführen, sondern auf eine Verbesserung der Depression (49). Für Ocrelizumab und Alemtuzumab liegen noch keine Studien vor.

Zusammenfassung und Ausblick

Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei MS und hat eine grosse Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen. Dabei unterscheidet man eine subjektive Wahrnehmung der Fatigue von einer objektiv messbaren Ermüdbarkeit. Eine zentrale Schwierigkeit in der Behandlung der Fatigue liegt in der wahrscheinlichen Existenz unterschiedlicher pathophysiologischer Ursachen, die gleichermassen Fatigue hervorrufen können. Objektive Tests für eine Differenzialdiagnostik existieren bislang nicht. Gegenwärtig stützt sich die Diagnostik allein auf Fragebögen und klinische Untersuchungsmethoden. Pragmatisch gilt es, zunächst sekundäre Ursachen auszuschliessen, bevor eine primäre Fatigue diagnostiziert wird. Therapeutisch beruht die Behandlung der Fatigue auf nicht medikamentösen (z.B. Ausdauertraining, Verhaltenstherapie und Achtsamkeitsverfahren) und medikamentösen Ansätzen. Letztere umfassen Stimulanzien, NMDA-Rezeptor-Antagonisten und Antidepressiva. Eine zentrale Herausforderung für die Forschung besteht in der Entwicklung differenzialdiagnostischer Tests, welche eine zielgerichtete individualisierte Therapie ermöglichen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Zina-Mary Manjaly

Klinik für Neurologie

Schulthess-Klinik

Lengghalde 2, 8008 Zürich

E-Mail: zina-mary.manjaly@kws.ch

Merkmale:

- Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei MS und hat eine grosse Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen.
- Eine zentrale Schwierigkeit in der Behandlung liegt in der wahrscheinlichen Existenz unterschiedlicher pathophysiologischer Ursachen, die gleichermassen Fatigue hervorrufen können.
- Therapeutisch beruht die Behandlung der Fatigue auf nicht medikamentösen (z.B. Ausdauertraining, Verhaltenstherapie und Achtsamkeitsverfahren) und medikamentösen Ansätzen. Letztere umfassen Stimulanzien, NMDA-Rezeptor-Antagonisten und Antidepressiva.

Literatur:

- Guidelines MCFCP: Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America. 1998.
- Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004; 363(9413): 978–88.
- Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B: Fatigue in multiple sclerosis – a brief review. *Journal of the neurological sciences*. 2012; 323(1–2): 9–15.
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM: Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013; 80(4): 409–416.
- Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA: A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2007; 14(12): 1338–1343.
- Minden SL, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath KP, Hoaglin DC: The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Multiple Sclerosis Journal*. 2006; 12(1): 24–38.
- Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, et al.: Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *Journal of neurology*. 2009; 256(11): 1932–1935.
- Janardhan V, Bakshi R: Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *Journal of the neurological sciences*. 2002; 205(1): 51–58.
- Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner P-C, Wiendl H, Meuth SG, Holling H: Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017; 83: 568–578.
- Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB: Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(2): 258–261.
- Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P et al.: Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2002; 8(6): 523–526.
- Dawn CK, Sharon GL, Douglas RD: Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Multiple Sclerosis Journal*. 2000; 6(2): 131–136.
- Hanken K, Eling P, Kastrup A, Klein J, Hildebrandt H: Integrity of hypothalamic fibers and cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2015; 4(1): 39–46.
- Pardini M, Bonzano L, Mancardi GL, Roccatagliata L: Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. *Behav Neurosci*. 2010; 124(3): 329–336.
- Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L: The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci*. 2014; 37(1): 39–46.
- Grossberg AJ, Zhu X, Leininger GM, Levasseur PR, Braun TP, Myers MG, Jr, et al.: Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity. *J Neurosci*. 2011; 31(31): 11376–11386.
- Morgen K, Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H et al.: Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004; 127(Pt 11): 2506–2517.
- Stephan KE, Manjaly ZM, Mathys CD, Weber LA, Paliwal S, Gard T et al.: Allostatic Self-Efficacy: A Metacognitive Theory of Dyshomeostasis-Induced Fatigue and Depression. *Frontiers in human neuroscience*. 2016; 10: 550.
- Petzschner FH, Weber LAE, Gard T, Stephan KE: Computational Psychosomatics and Computational Psychiatry: Toward a Joint Framework for Differential Diagnosis. *Biological psychiatry*. 2017; 82(6): 421–430.
- Dantzer R, Kelley KW: Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, behavior, and immunity*. 2007; 21(2): 153–160.
- Blier P, Briley M: The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011; 7(Suppl 1): 15–20.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*. 1989; 46(10): 1121–1123.
- Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR: Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*. 2008; 31(11): 1601–1607.
- Sehle A, Vieten M, Sailer S, Mundermann A, Dettmers C: Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *Journal of neurology*. 2014; 261(9): 1752–1762.
- Morrow SA, Rosehart H, Johnson AM: Diagnosis and quantification of cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2015; 28(1): 27–32.
- Neumann M, Sterr A, Claros-Salinas D, Gutler R, Ulrich R, Dettmers C: Modulation of alertness by sustained cognitive demand in MS as surrogate measure of fatigue and fatigability. *Journal of the neurological sciences*. 2014; 340(1–2): 178–182.
- Veauthier C, Paul F: Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt*. 2016; 87(12): 1310–1321.
- Applebee A, Goodman AD, Mayadev AS, Bethoux F, Goldman MD, Klingler M et al.: Effects of Dalfampridine Extended-release Tablets on 6-minute Walk Distance in Patients With Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of a Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Clinical therapeutics*. 2015; 37(12): 2780–2787.
- Broicher SD, Fili L, Geisseler O, Germann N, Zörner B, Brugger P et al.: Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *Journal of neurology*. 2018.
- Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C: Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1): Cd002818.
- Tur C: Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Current treatment options in neurology*. 2016; 18(6): 26.
- Yang TT, Wang L, Deng XY, Yu G: Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2017; 380: 256–261.
- Shangyan H, Kuiqing L, Yumin X, Jie C, Weixiong L: Meta-analysis of the efficacy of modafinil versus placebo in the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018; 19: 85–89.
- Mohr DC, Hart SL, Goldberg A: Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosomatic medicine*. 2003; 65(4): 542–547.
- Achiron A, Givon U, Magalashvili D, Dolev M, Liraz Zaltzman S, Kalron A et al.: Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015; 21(6): 767–775.
- Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH et al.: A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 64(7): 1267–1269.
- Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G: Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(9): Cd009956.
- Cramer H, Lauche R, Azizi H, Dobos G, Langhorst J: Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112414.
- Blikman LJ, Huisstede BM, Kooijmans H, Stam HJ, Busmann JB, van Meeteren J: Effectiveness of energy conservation treatment in reducing fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013; 94(7): 1360–1376.
- Asano M, Finlayson ML: Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Multiple sclerosis international*. 2014; 2014: 798285.
- Flachenecker P: Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 11(3): 219–225.
- van den Akker LE, Beckerman H, Collette EH, Eijssen IC, Dekker J, de Groot V: Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*. 2016; 90: 33–42.
- Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B et al.: Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(11): 1341–1350.
- Masingue M, Debs R, Maillart E, Delvaux V, Lubetzki C, Vidal JS et al.: Fatigue evaluation in fingolimod treated patients: An observational study. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017; 14: 8–11.
- Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V et al.: Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008; 372(9648): 1463–1472.
- Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D et al.: Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(9): 1278–1289.
- Svenningsson A, Falk E, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berko S et al.: Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*. 2013; 8(3): e58643.
- Planche V, Moisset X, Morello R, Dumont E, Gibelin M, Charré-Morin J et al.: Improvement of quality of life and its relationship with neuropsychiatric outcomes in patients with multiple sclerosis starting treatment with natalizumab: A 3-year follow-up multicentric study. *Journal of the neurological sciences*. 2017. 382: 148–154.
- Penner IK, Sivertsdotter EC, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berko S et al.: Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. *Frontiers in neurology*. 2015; 6: 18.