

**Diplomarbeit**

**Motorische Fatigue bei Personen mit Multipler Sklerose**

**Eine retrospektive Analyse klinischer und neuropsychologischer  
Korrelate motorischer Fatigue**

eingereicht von

**Johanna Hutter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Neurologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christian Enzinger, MBA und  
Dr.<sup>in</sup> rer. nat. Birgit Helmlinger, MSc

Graz, 30. 07. 2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 30. 07. 2025

Johanna Hutter eh.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer, Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christian Enzinger, der mir die Durchführung dieser Diplomarbeit überhaupt erst ermöglicht hat und mich durchwegs motivierend und fachlich sowie organisatorisch kompetent betreut hat.

Ebenso danke ich meiner Zweitbetreuerin, Birgit, ganz besonders herzlich für ihre unglaublich geduldige und kompetente Unterstützung – dafür, dass ich mich mit jeder Frage an sie wenden konnte und sie sich immer Zeit für meine Anliegen genommen hat.

Bei meiner Mutter bedanke ich mich für ihr Durchhaltevermögen, die Arbeit bis zum Schluss gewissenhaft Korrektur zu lesen, sowie für die gesamte Unterstützung während meines Studiums.

Abschließend möchte ich mich auch bei meinem Freund für die liebevolle kulinarische Unterstützung und seine Geduld in stressigen Phasen dieser Arbeit bedanken.

Ohne euch hätte ich die Diplomarbeit – und somit mein Studium – nicht abschließen können.  
Danke!

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung, die bei jungen Erwachsenen zu körperlichen Beeinträchtigungen führt. Ein Großteil leidet zusätzlich an motorischer Fatigue – einer ausgeprägten körperlichen Erschöpfung, die unabhängig von physischer Belastung oder Einschränkung auftreten kann. Die Fatigue wird oft als größte Alltagsbeeinträchtigung wahrgenommen. Trotz hoher Prävalenz sind die pathophysiologischen Mechanismen sowie Zusammenhänge mit körperlicher Beeinträchtigung und neuropsychologischen Faktoren, nicht vollständig geklärt, was die Therapie erschwert. Daher ist das Ziel dieser Arbeit, die Fatigue-Prävalenz und deren Stabilität bei MS-Patient\*innen am Universitätsklinikum Graz zu erfassen und die Zusammenhänge zwischen Fatigue, Expanded Disability Status Scale (EDSS) und Timed 25 Foot-Walk (T25FW) zu untersuchen, sowie den Einfluss von Resilienz auf motorische Fatigue zu explorieren.

**Methodik:** Es wurden klinische und neuropsychologische Daten von 191 Patient\*innen analysiert. In Routinekontrollen wurden die allgemeine neurologische Beeinträchtigung (mittels EDSS) sowie Ganggeschwindigkeit (GS) (mittels T25FW) dokumentiert. Fatigue und Resilienz wurden durch neuropsychologische Tests mit der Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) und der Resilienzskala-13 (RS-13) erfasst. Die Fatigue-Prävalenz wurde mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Zur Untersuchung der Stabilität wurden T-Tests für abhängige Stichproben angewandt. Zudem wurden die Zusammenhänge zwischen motorischer/totaler Fatigue und EDSS sowie T25FW mittels Pearson-Korrelationen analysiert. Der Einfluss der Resilienz auf die motorische Fatigue und körperliche Beeinträchtigung wurde anschließend anhand einer Moderator-Analyse geprüft.

**Ergebnis:** Von den 191 inkludierten Personen waren 113 (59,2%) weiblich. 80 hatten eine Follow-Up-Visite (60% weiblich). Der EDSS lag im Median bei 1,5 (IQR=2,5), die GS im Mittel bei 1,94m/s (SD=0,48). Die Werte der totalen Fatigue lagen zwischen 20 und 99, der Mittelwert bei 50,87 (SD=19,38). Es wiesen 62,8% zumindest eine leichte totale Fatigue auf. Die motorische Fatigue lag zwischen 10 und 50, der Mittelwert bei 26,4 (SD=10,56) und 61,8% wiesen eine leichte bis starke motorische Fatigue auf. Über eine mittlere Zeitspanne von 1,47 Jahren blieben motorische und totale Fatigue, mit geringfügigen durchschnittlichen Verschlechterungen im Ausmaß von 0,48 bzw. 1,61 Punkten, weitgehend

stabil ( $p > 0,05$ ). Es lagen moderate bis starke Korrelationen zwischen Fatigue und der EDSS sowie GS vor ( $p < 0,001$ ), wobei motorische Fatigue sowohl mit der EDSS ( $r = 0,496$ ) als auch dem T25FW ( $r = -0,539$ ) stärker korrelierte als totale Fatigue ( $r = 0,382$ ;  $r = -0,459$ ). Für 184 Patient\*innen wurden Resilienz-Werte erfasst, welche im Mittel bei 72,93 (SD=11,54) lagen. Resilienz ( $\beta = -0,415 / \beta = -0,351$ ) erklärte sowohl mit der EDSS ( $\beta = 0,456$ ) als auch der GS ( $\beta = -0,472$ ) 39,9% der Varianz der motorischen Fatigue ( $p < 0,001$ ). Resilienz wies jeweils keinen moderierenden Einfluss auf den Zusammenhang zwischen körperlicher Beeinträchtigung und Fatigue auf (korrigiertes  $R^2 = 0,396$ ,  $\beta = 0,006$  / korrigiertes  $R^2 = 0,397$ ,  $\beta = -0,034$ ;  $p > 0,05$ ).

**Conclusio:** Fatigue ist unter MS-Patient\*innen weit verbreitet, über einen Zeitraum von 1.5 Jahren stabil und weist einen moderaten bis starken Zusammenhang mit körperlicher Beeinträchtigung auf. Insbesondere motorische Fatigue korreliert stark mit der generellen körperlichen Beeinträchtigung und der GS. Resilienz weist zwar keinen moderierenden Effekt auf motorische Fatigue und körperliche Beeinträchtigung auf, ist jedoch ein unabhängiger Prädiktor der motorischen Fatigue und könnte sich somit dennoch protektiv auf diese auswirken. Zukünftige Arbeiten sollten sich daher der Frage widmen, ob eine Kombination aus motorischen und Resilienz-Trainings gezielt zur Verbesserung und Prävention der Fatigue eingesetzt werden können.

## **Abstract**

**Objective:** Multiple sclerosis (MS) is the most common neurological disease causing physical impairment in young adults. A majority of patients with MS (pwMS) also suffer from motor fatigue, which is characterized by a state of pronounced physical exhaustion that manifests in the absence of significant exertion. Fatigue is frequently perceived as the greatest impairment in everyday life. Despite the high prevalence and distress, several aspects of fatigue, such as the pathophysiological mechanisms and correlations with motor impairments and neuropsychological factors, are not fully understood. Therefore, patients often do not receive sufficient treatment for their fatigue symptoms. For this reason, the aim of this thesis is to determine the prevalence of fatigue and its stability in MS patients at the University Hospital for Neurology in Graz and to examine the relationships between fatigue and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) as well as Timed 25 Foot-Walk (T25FW). Beyond that, the influence of resilience on motor fatigue will be explored.

**Methods:** A cohort of 191 pwMS was analyzed. In clinical routine examinations, the EDSS score and the times of the T25FW were documented. Fatigue and resilience were assessed by neuropsychological testings using the Fatigue Scale for Motor Skills and Cognition (FSMC) and the Resilience Scale-13 (RS-13). Fatigue prevalence was described using descriptive statistics. T-tests for dependent samples were used to examine stability. In addition, the relationships between motor/total fatigue and EDSS as well as T25FW were analyzed using Pearson correlations. The influence of resilience on motor fatigue and physical impairment was examined using a moderator analysis within a hierarchical linear regression model.

**Results:** Of the 191 pwMS included in this work 113 (59,2%) were women. 80 persons had a matching follow-up examination (60% women). The median EDSS was 1,5 (IQR=2,5) and the average gait speed (GS) was 1,94 m/s (SD=0,48). The total fatigue scores ranged from 20 to 99, with a mean of 50.87 (SD=19,38), and 62,8% had at least mild total fatigue. Motor fatigue ranged from 10 to 50, with a mean of 26,4 (SD=10,56), and 61,8% had mild to severe motor fatigue. Over a mean period of 1,47 years, total fatigue worsened insignificantly by an average of 1,61 points and motor fatigue by 0,48 points ( $p>0,05$ ). There were moderate to strong correlations between fatigue and the EDSS and GS ( $p<0,001$ ), with motor fatigue correlating stronger with both the EDSS ( $r=0,496$ ) and the T25FW ( $r=-0,539$ ) than total

fatigue ( $r=0,382$ ;  $r=-0,459$ ). RS-13 scores were recorded for 184 patients, with a mean of 72,93 (SD=11,54). Resilience ( $\beta=-0,415/\beta=-0,351$ ), together with either EDSS( $\beta=0,456$ ) or T25FW ( $\beta=-0,472$ ), explained 39,9% of variance of motor fatigue ( $p<0,001$ ). In addition, resilience had no moderating influence on the relationship between physical impairment and motor fatigue (corrected  $R^2=0,396$ ,  $\beta=0,006$ / corrected  $R^2=0,397$ ,  $\beta=-0,034$ ;  $p>0,05$ ).

**Conclusion:** Fatigue is common in people with MS and is moderately to strongly associated with physical impairment. In particular, motor fatigue is strongly correlated with physical impairment and GS. Although resilience does not have a moderating effect on motor fatigue and physical impairment, it is an independent predictor of motor fatigue and, thus, still seems to have a protective effect on motor fatigue. Future studies should therefore address the question of whether a combination of motor and resilience trainings could be used to improve and prevent motor fatigue.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	I
Zusammenfassung .....	II
Abstract .....	IV
Abkürzungen .....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	X
Tabellenverzeichnis .....	XI
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Multiple Sklerose – Epidemiologie.....	1
1.2 Ätiologie.....	2
1.3 Pathophysiologie.....	4
1.4 Diagnostik und Krankheitsverlauf.....	5
1.5 Erkennbare Symptome der MS.....	8
1.6 Erhebung erkennbarer Symptome bei MS.....	9
1.6.1 Expanded Disability Status Scale .....	9
1.6.2 Timed 25-Foot Walk .....	10
1.7 Verborgene Symptome der MS.....	10
1.7.1 Fatigue vs. Fatigability .....	11
1.7.2 Fatigue-Skala für Motorik und Kognition .....	12
1.7.3 Fatigue – Pathophysiologie.....	13
1.8 Multiple Sklerose und Fatigue – Therapieansätze .....	14
1.8.1 Resilienz .....	15
1.9 Zielsetzung.....	16
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>17</b>
2.1 ArchiMed-RDA und openMEDOCS.....	17
2.1.1 Klinische Visite .....	17
2.1.2 Neuropsychologische Untersuchung .....	18
2.2 Studienkohorte und Datenaufbereitung.....	18
2.3 Statistische Analyse .....	22
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1 Deskriptive Statistik – Studienkohorte.....	23
3.2 Prävalenz der Fatigue.....	25
3.3 Übersicht Follow-Up-Kohorte und Stabilität der Fatigue .....	27
3.4 Fatigue und körperliche Beeinträchtigung.....	31
3.4.1 Fatigue und EDSS .....	31
3.4.2 Fatigue und T25FW.....	33
3.5 Einfluss der Resilienz auf motorische Fatigue .....	34
3.5.1 Resilienz und EDSS.....	35
3.5.2 Resilienz und T25FW .....	36
3.5.3 Explorative Zusatzanalyse .....	37

<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>39</b>
4.1	<i>Prävalenz der Fatigue</i> .....	39
4.2	<i>Stabilität der Fatigue</i> .....	42
4.3	<i>Fatigue und körperliche Beeinträchtigung</i> .....	43
4.4	<i>Fatigue und Resilienz</i> .....	45
4.5	<i>Limitationen</i> .....	46
4.6	<i>Conclusio</i> .....	47
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>49</b>

## **Abkürzungen**

**ADAM** – A disintegrin and metalloproteinase

**ADHS** – Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

**APC** – antigenpräsentierende Zellen

**BHS** – Blut-Hirn-Schranke

**BL** – Baseline

**BMI** – Body-Mass-Index

**BVMT-R** – Brief Visuospatial Memory Test – Revised

**bzw.** – beziehungsweise

**CIS** – Clinically Isolated Syndrome / Klinisch isoliertes Syndrom

**EBNA** – Epstein-Barr-Nuclear-Antigen

**EBV** – Epstein-Barr-Virus

**ECTRIMS** – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

**EDSS** – Expanded Disability Status Scale

**FSMC** – Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function

**FSS** – Fatigue Severity Scale

**FU** – Follow-Up

**ggf.** – gegebenenfalls

**GS** – Ganggeschwindigkeit

**HADS** – Hospital Anxiety and Depression Scale

**HLA** – Human Leukocyte Antigen

**IQR** – Interquartile Range / Interquartilsabstand

**LKH** – Landeskrankenhaus

**MHC** – Haupthistokompatibilitätskomplex

**MFIS** – Modified Fatigue Impact Scale

**MMP** – Matrix-Metalloproteinasen

**MRT** – Magnetresonanztomographie

**MS** – Multiple Sklerose

**MSFC** – Multiple Sclerosis Functional Composite

**n** – Anzahl

**OCT** – optische Kohärenztomographie

**openMEDOCS** – Elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk

**PASAT** – Paced Auditory Serial Addition Test

**PPMS** – Primary-progressive MS / Primär progrediente MS

**p-Wert** – Signifikanzwert

**R<sup>2</sup>** – Determinationskoeffizient / Bestimmtheitsmaß

**RDA** – Research, Documentation und Analysis

**RRMS** – Relapsing-remitting MS / Schubförmige MS

**RS-13** – Resilienz Skala-13

**RS-25** – Resilienzskala-25

**SD** – Standard Deviation / Standardabweichung

**SDMT** – Symbol Digit Modalities Test

**SPMS** – Secondary-progressive MS / Sekundär progrediente MS

**SPSS** – IBM SPSS Statistics / Statistikprogramm

**SWE** – Selbstwirksamkeitserwartung

**T25FW** – Timed 25-Foot Walk

**TNF** – Tumornekrosefaktor

**Th-Zellen** – T-Helfer-Zellen

**V-CAM** – Vascular cellular adhesion molecule

**Vlg.** – Vergleich

**VLMT** – Verbal Learning Memory Test

**vs.** – Versus

**z.B.** – zum Beispiel

**ZNS** – Zentralnervensystem

**ZSMH** – Zusammenhang

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Flowchart – Selektion der Studienkohorte.....	20
<b>Abbildung 2:</b> Boxplot – Gegenüberstellung motorischer und totaler Fatigue Baseline und Follow-Up.....	30
<b>Abbildung 3:</b> Streudiagramm – Korrelation motorische Fatigue und EDSS.....	32
<b>Abbildung 4:</b> Streudiagramm – Korrelation totale Fatigue und EDSS.....	32
<b>Abbildung 5:</b> Streudiagramm – Korrelation motorische Fatigue und Ganggeschwindigkeit .....	33
<b>Abbildung 6:</b> Streudiagramm – Korrelation totale Fatigue und Ganggeschwindigkeit.....	34
<b>Abbildung 7:</b> Streudiagramm – Zusammenhang motorische Fatigue und Resilienz.....	35
<b>Abbildung 8:</b> Streudiagramm – motorische Fatigue, EDSS und Resilienz-Gruppen .....	36
<b>Abbildung 9:</b> Streudiagramm – motorische Fatigue, Ganggeschwindigkeit und Resilienz-Gruppen .....	37

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Demographische und klinische Daten der Studienkohorte .....	23
<b>Tabelle 2:</b> Demographische Eigenschaften der Fatigue Schweregrade – Studienkohorte .	26
<b>Tabelle 3:</b> Demographische und klinische Daten der Follow-Up-Kohorte .....	27
<b>Tabelle 4:</b> Demographische Eigenschaften der Fatigue Schweregrade – Baseline- und Follow-Up-Kohorte .....	29
<b>Tabelle 5:</b> Hierarchisches lineares Regressionsmodell – Explorative Zusatzanalyse .....	38

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiple Sklerose – Epidemiologie

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) (1). Sie wird meist im Alter von 18-40 Jahren diagnostiziert (Durchschnittsalter: 32 Jahre) und stellt weltweit eine der häufigsten, nicht-traumatischen Ursachen für Beeinträchtigungen bei jungen Erwachsenen dar (2,3).

Während die Anzahl der weltweit betroffenen Personen 2008 bei 2,1 Millionen lag, zeigte die größte Analyse internationaler epidemiologischer Daten der Multiple Sclerosis International Federation einen weltweiten Anstieg der Prävalenz auf 2,3 Millionen im Jahr 2013 und 2,8 Millionen im Jahr 2020 (2,4,5). Dieser kontinuierliche Anstieg ist in erster Linie auf eine Verbesserung der Dokumentation, bessere Diagnosemöglichkeiten sowie eine steigende Lebenserwartung der MS-Patient\*innen und das Wachstum der Weltbevölkerung zurückzuführen (2,6,7). Dennoch ist ein gleichzeitiges Vorliegen eines steigenden Risikos an MS zu erkranken nicht auszuschließen (2). Aufgrund mangelnder und uneinheitlicher Daten kann keine eindeutige Aussage über die Entwicklung der globalen MS-Inzidenz gestellt werden (2).

Die MS-Prävalenz ist regional unterschiedlich verteilt. Die höchsten Zahlen weisen hierbei Europa und Nordamerika auf (2). In Europa lebten 2020 über 1.188.000 Menschen mit MS (8). Die Länder mit der höchsten Anzahl an Erkrankten pro 100.000 Einwohner\*innen sind San Marino (337/100.000), Deutschland (303/100.000), sowie die USA (288/100.000) (2). Im Vergleich dazu liegt die durchschnittliche Anzahl an Erkrankten global bei 36/100.000 Einwohner\*innen (2). In Österreich liegt die Prävalenz, basierend auf einer Studie aus dem Zeitraum 2010-2013, bei 158,9/100.000, was einer Gesamtanzahl von 13.500 Erkrankten entspricht (9). Weiters besteht ein geografischer Unterschied in der Häufigkeit, an MS zu erkranken, in Abhängigkeit des Breitengrads (1,2,10). Die MS-Prävalenz steigt mit wachsender Entfernung zum Äquator an (1,2,10). Diese Beobachtung kann sowohl innerhalb einer Region als auch global gemacht werden (10).

Frauen sind mindestens doppelt so häufig betroffen wie Männer (2). Dieses Verhältnis weist jedoch regionale Schwankungen auf und steigt beispielsweise in der Westpazifik Region

und Süd-Ost-Asien auf bis zu 4:1 an (2). Männer weisen hingegen häufig eine schnellere Krankheitsprogression auf (11). Die Ursache hierfür wird unter anderem auf hormoneller sowie auf chromosomaler Ebene vermutet (11).

## **1.2 Ätiologie**

Die genauen Entstehungsursachen der MS sind noch nicht vollständig geklärt (12). Im Folgenden sollen jedoch zentrale Risikofaktoren – ein Zusammenspiel aus Genetik, Umwelteinflüssen und Lebensstil – umrissen werden (12).

Aufgrund familiärer Häufungen sowie der Abnahme des Erkrankungsrisikos mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad und der geringeren Anfälligkeit bestimmter Bevölkerungsgruppen trotz Wohnsitz in Regionen mit hoher Prävalenz, liegt die Annahme nahe, dass der MS eine genetische Prädisposition zugrunde liegt (1,12,13). Die Anfälligkeit, an MS zu erkranken, steht in enger Verbindung mit Genen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex – MHC) auf Chromosom 6 (14). Das HLA-DRB1\*1501-Allel zeigt hierbei den stärksten Einfluss auf das MS-Risiko (14). Dieses Allel wird besonders häufig von Personen kaukasischer Abstammung und Frauen getragen (13). Es wird angenommen, dass der MHC auch eine Schlüsselrolle im Geschlechterverhältnis der MS spielt (15). Patsopoulos et al. beschreiben neben den krankheitsassoziierten Varianten im HLA-DRB1-Gen, die vermutlich durch strukturelle Veränderungen in der Peptidbindungsfurche das T-Zell-Repertoire beeinflussen, weitere Risikoallele in der MHC-Region, welche über Zytokin vermittelte Mechanismen ebenfalls zur MS-Anfälligkeit beitragen könnten (14).

Die oben beschriebenen geografischen Unterschiede in der Prävalenz in Zusammenhang mit den Breitengraden lassen sich jedoch nicht ausschließlich durch Genetik erklären, da auch Personen mit der gleichen ethnischen Herkunft entlang verschiedener Breitengrade ein unterschiedliches MS-Risiko aufweisen können, was vermutlich auf Unterschiede in der Sonnenexposition zurückzuführen ist (10,13). Hierbei gibt es Anhaltspunkte dafür, dass UV-Strahlung und Vitamin D unabhängige Einflussfaktoren sind (16). Von zentraler Bedeutung scheint jedoch der Vitamin D Spiegel zu sein (16). Hierbei gibt es Hinweise, dass ein hoher 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zum Zeitpunkt eines ersten demyelinisierenden Ereignisses mit einem niedrigeren Risiko, an MS zu erkranken, assoziiert ist und Vitamin D darüber

hinaus die Krankheitsprogression positiv beeinflussen kann (17,18). Als Mechanismus werden immunmodulierende Eigenschaften sowie eine Gen-Umweltinteraktion zwischen Vitamin D und dem MS-assoziierten HLA-DRB1\*1501-Allel angenommen (13).

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) scheint eine weitere wichtige Rolle als Risikofaktor für MS zu spielen (19,20). 99,5% aller MS-Patient\*innen sind EBV-seropositiv, wobei auch ein Großteil (94,2%) der Kontrollpopulationen eine asymptomatische EBV-Infektion durchgemacht haben (19,20). Auffällig ist, dass MS-Patient\*innen höhere Antikörperspiegel gegen das Epstein-Barr-Nuclear-Antigen-1 (EBNA1), insbesondere gegen das Fragment 385-420 haben, welches unter anderem mit dem oben beschriebenen DRB1\*15 interagiert (21,22). Weiters weist eine Studie von Levin et al. aus dem Jahr 2010 darauf hin, dass bei initial EBNA1-negativen Personen eine Serokonversion vor dem Ausbruch der MS stattfindet (23). Neben der asymptomatischen Verlaufsform kann sich EBV klinisch als infektiöse Mononukleose manifestieren, was das Risiko an MS zu erkranken verdoppelt und somit jene Verlaufsform der EBV-Infektion ist, die am stärksten mit einer MS-Erkrankung in Zusammenhang steht (20,24). Hierbei ist anzumerken, dass der Zeitpunkt der Infektion ebenfalls eine entscheidende Rolle für das MS-Risiko spielt, da EBV-Infektionen in der Adoleszenz und im erwachsenen Alter ein höheres Risiko als in der Kindheit bürden (25).

In Bezug auf den Lebensstil wird das Tabak-Rauchen als zentraler Risikofaktor beschrieben (26). Sowohl die Erkrankungswahrscheinlichkeit als auch das Ausmaß der Symptome sollen durch Zigarettenrauchen negativ beeinflusst werden (26). Der genaue zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht bekannt (26). Rauchen kann jedoch zu verschiedenen entzündlichen und immunmodulierenden Prozessen führen, wobei eine chronische Aktivierung des Immunsystems zu Autoimmunerkrankungen, wie MS führen kann (26). Eine schwedische Studie aus dem Jahr 2015 zeigte, dass sowohl Rauchen als auch Passivrauchen dosisabhängig mit einem erhöhten MS-Risiko assoziiert sind und 20,4% der MS-Fälle damit zusammenhängen (27). Bei Trägern des HLA-DRB1\*15 und gleichzeitigem Fehlen des HLA-A\*02 Gens konnten sogar 41% damit in Verbindung gebracht werden (27).

Abschließend soll die Adipositas als möglicher Einflussfaktor in der MS-Entstehung genannt werden. Alfredsson und Olsson beschreiben ein erhöhtes Risiko insbesondere bei Adipositas in der Adoleszenz und mit einem Body-Mass-Index (BMI) >27 (28). Als mögliche Ursache nennen sie, dass genetische Faktoren, die an der Entstehung eines hohen

BMI beteiligt sind, auch mit einem erhöhten MS-Risiko assoziiert sind. Weiters weisen auch hier Personen, die das HLA-DRB1\*15 Gen tragen und gleichzeitig HLA-A\*02 negativ sind, ein höheres Risiko auf (28). Der genaue Pathomechanismus ist auch hier noch nicht bekannt, es wird jedoch diskutiert, dass im Fettgewebe vermehrt Entzündungsmediatoren produziert werden, welche eine T-Helfer (Th)-1-basierte Immunantwort stimulieren und die Funktion von Treg-Zellen hemmen (28). Weiters sind die Leptinspiegel, welche proinflammatorische Prozesse fördern, bei Adipositas erhöht und die Bioverfügbarkeit von Vitamin D ist reduziert, was ebenfalls proinflammatorische Tendenzen aufweist (28).

### **1.3 Pathophysiologie**

Bei MS handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung des ZNS, deren genaue Pathomechanismen noch nicht vollständig nachvollzogen werden können (29). Es ist jedoch bekannt, dass die Symptomentwicklung auf Entzündungs- und neurodegenerativen Prozessen beruht und diese Mechanismen überlappend stattfinden und miteinander verbunden sind (29). Die inflammatorische Aktivität nimmt mit der Krankheitsdauer ab, während die axonale Schädigung zunimmt (29).

Die Entzündungsphase beginnt damit, dass Lymphozyten mit enzephalitogenem Potential über den MHC-II-Komplex von antigenpräsentierenden Zellen (APCs) in der Peripherie aktiviert werden (29,30). Die pathologische Autoimmunität entwickelt sich einerseits durch Verlust der Immunhomöostase sowie andererseits durch unspezifische virale/bakterielle polyklonale Aktivierung von T- und B-Zellen oder molekulare Mimikry (29,31). Die aktivierten T-Zellen wandern zum ZNS und passieren, über die Bindung von exprimierten Integrinen (v.a. alpha-4-Integrin) an Endothelrezeptoren (vascular cellular adhesion molecule - V-CAM), die Blut-Hirn-Schranke (BHS) (29,31). Beim Überschreiten der BHS werden Gelatinasen, die sogenannten Matrix-Metalloproteinasen (MMP) zur Lyse der subendothelialen Basallamina exprimiert (29,31). Weiters ist die Metalloproteinase ADAM 17/TACE an der Prozessierung von TNF-alpha beteiligt und hat somit eine entzündungsfördernde Wirkung (29,31). Es gibt darüber hinaus Anhaltspunkte dafür, dass MMPs auch unabhängig von einer fokalen Entzündung zu einer direkten axonalen Schädigung führen können (31,32). Nach dem Übertreten der BHS findet eine Reaktivierung der T-Zellen durch Myelinantigene statt (29). Im Zuge dieser Reaktivierung kommt es zur vermehrten Freisetzung von Chemokinen und zu einer gesteigerten Durchlässigkeit der BHS

sowie zur Chemotaxis, was auch den Übertritt von Antikörpern und Serumproteinen ins ZNS zufolge hat (29). Zusätzlich wird die Demyelinisierung über die Aktivierung von B-Zellen und die damit verbundene Antikörperreaktion vorangetrieben (29). Darüber hinaus haben die B-Zellen, insbesondere durch die B-cell-targeting Therapie und die Bildung von oligoklonalen Banden, an Bedeutung im Pathomechanismus der MS gewonnen (33). B- und T-Zellen interagieren sowohl peripher als auch im ZNS miteinander (34). EBV-infizierte B-Zellen können durch eine defekte B-Zell-Toleranz nicht mehr durch CD8+ T- und Treg-Zellen gehemmt werden (34). Die aktivierten B-Zellen differenzieren durch Interaktion mit Th-zellen in Keimzentren zu pathogenen Gedächtnis-Zellen, welche wiederum Th17-Effektorzellen aktivieren (34). Im ZNS kommt es dann zu einer klonalen Expansion der Entzündung sowie zu einem Angriff auf die Myelinscheide (34). Die Gedächtnis-B-Zellen differenzieren zu Plasmazellen und bilden eine große Anzahl potenziell schädlicher Antikörper, die oligoklonalen Banden (34).

Die Behinderung der neuronalen Reizleitung sowie die axonale Schädigung führen zum Fortschreiten der Erkrankung (30). Die Degeneration von Axonen kann bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten (29). Durchtrennte Axone werden auch in aktiven Läsionen gefunden und führen zu irreversiblen Schäden (29,30,35).

#### **1.4 Diagnostik und Krankheitsverlauf**

Die Erstsymptomatik der MS kann sich plötzlich oder schleichend und fulminant oder trivial äußern (29). Typische Symptome können beispielsweise Doppelbilder aufgrund einer internukleären Ophthalmoplegie oder einer Lähmung des sechsten Hirnnervs sowie eine einseitige progrediente Visusminderung, eine asymmetrische Schwäche der Gliedmaßen, Ataxie oder Sensibilitätsstörungen sein (12,29,36). Ein klinischer Schub ist dadurch definiert, dass eine objektivierbare Symptomepisode auftritt, welche ein entzündliches, demyelinisierendes Ereignis im ZNS abbildet (12,37,38). Diese Episode darf nicht mit einem fieberhaften Infekt einhergehen und muss mindestens 24 Stunden andauern, wobei sich die Symptome völlig zurückbilden können, aber nicht müssen (12,37,38).

Die MS Diagnostik setzt sich aus der klinischen Symptomatik, Bildgebung (Magnetresonanztomographie; MRT), Laborbefunden und den aktuellen Diagnosekriterien, den überarbeiteten McDonald-Kriterien aus dem Jahr 2017, zusammen (12). Die McDonald-

Kriterien legen fest, dass für eine MS-Diagnose sowohl eine zeitliche als auch eine räumliche Dissemination gegeben sein muss (12,37,39). Die räumliche Dissemination bezieht sich darauf, dass Läsionen an verschiedenen Orten im ZNS vorliegen müssen (kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, periventrikulär oder auch im Rückenmark) (12,37,39). Das kann entweder durch mindestens zwei oben beschriebene Attacken, deren Symptome sich eindeutig im ZNS-Korrelat unterscheiden, oder aber durch mindestens zwei T2-hyperintense MRT-Läsionen gewährleistet werden (12,37,39). Mit der zeitlichen Dissemination ist gemeint, dass sich die Läsionen über einen zeitlichen Verlauf ausbreiten. Dies ergibt sich ebenfalls, wenn mehr als zwei eindeutige klinische Schübe vorliegen, oder wenn in einem Kontrastmittel-MRT (Gadolinium) sowohl aktive, kontrastmittelreiche, als auch chronische, kontrastmittelparme, Läsionen gleichzeitig auftreten, bzw. neue Läsionen im Vergleich zu älteren MRT-Untersuchungen hinzukommen (12,37,39). Tritt nur ein klinisches Schubereignis, bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens zwei Läsionen im MRT auf, so kann seit 2017 die MS-Diagnose auch über Liquor-spezifische oligoklonale Banden gestellt werden (12,37,39). Die oligoklonalen Banden werden hierbei für das Kriterium der zeitlichen Dissemination herangezogen (12,37,39). Sie spiegeln, wie oben beschrieben, zuverlässig eine intrathekale Immunglobulinsynthese wider und gehen mit einem signifikant gesteigerten Risiko eines weiteren Schubereignisses einher (12,37,39). Sind alle Kriterien erfüllt und gibt es keine andere plausible Erklärung der Symptome, so kann die MS-Diagnose gestellt werden (37). Wenn möglich sollte zum Ausschluss von Differentialdiagnosen und zur Verlaufsdokumentation bei jedem Verdacht auf Multiple Sklerose zumindest eine MRT-Untersuchung des Schädels durchgeführt werden (37). Weiters sind rückwirkend auch gut nachvollziehbare Schubereignisse aus der Vergangenheit, welche lediglich anamnestisch erhoben werden können, diagnostisch relevant (37).

Auf demECTRIMS-Kongress 2024 (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) wurden Überarbeitungen der McDonald-Kriterien zur Diagnose der MS vorgestellt (40). Die bisher gültigen McDonald-Kriterien von 2017 unterscheiden zwischen schubförmig remittierender MS (relapsing/remitting – RRMS) und primär progredienter MS (PPMS), wobei für die PPMS ein mindestens einjähriges Fortschreiten der Behinderung unabhängig von Rückfällen erforderlich ist, ergänzt durch weitere MRT- oder Liquor-Befunde (12). MS wird zunehmend als Kontinuum mit frühzeitigen entzündlichen und neurodegenerativen Prozesse verstanden, sodass unabhängig vom klinischen Verlauf

einheitliche Diagnosekriterien gelten sollten (40,41). Ziel der Überarbeitung ist eine frühere und präzisere Diagnose, unter anderem durch Einbeziehung moderner MRT-Technologien und neuer Biomarker wie der kappa-freien Leichtketten im Liquor, dem Zentralvenenzeichen und paramagnetischen Randsaumläsionen (40). Zudem wird die optische Kohärenztomographie (OCT) als weiteres bildgebendes Verfahren eingesetzt (40).

Tritt ein Schubereignis zum ersten Mal auf, spricht man häufig von einem klinisch isolierten Syndrom (clinically isolated syndrome – CIS) (37,38,42,43). So stellt das CIS bei etwa 85% der Patient\*innen die erste Manifestation der MS dar, wobei seit der Erstellung der überarbeiteten McDonald Kriterien von 2017 aufgrund der oligoklonalen Banden kein weiteres Schubereignis zur Diagnosestellung einer MS abgewartet werden muss (6). Die häufigste Verlaufsform der MS ist die RRMS (12,29,30). Sie macht 85% der Erstdiagnosen aus und ist dadurch gekennzeichnet, dass zwischen den Schubereignissen Phasen der Remission liegen, in denen sich die Symptome gänzlich oder teilweise wieder zurückbilden (12,29,30). Typischerweise bilden sich die Symptome mit steigender Erkrankungsdauer schlechter zurück (12,29,30). Das Risiko eines Übergangs der RRMS in eine sekundär progrediente MS (SPMS) steigt jährlich um etwa 2% (44). Bei unbehandelten Personen beträgt die Zeit bis zur Entwicklung einer SPMS im Mittel 20 Jahre, wobei die Spannweite bei 1-51 Jahren liegt (44). Die SPMS ist durch ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung gekennzeichnet, bei dem die Schübe nicht mehr im Vordergrund stehen, jedoch immer noch auftreten können (29,44). Während bei der RRMS die Entzündung im Vordergrund steht, schreitet bei der SPMS vor allem die Neurodegeneration der weißen und grauen Substanz voran (29,44). Wie oben beschrieben wird MS zunehmend als Krankheitskontinuum betrachtet, da sich die einzelnen Subtypen in pathologischen Merkmalen und Krankheitsmechanismen überschneiden (41,44). Die PPMS weist ebenfalls Ähnlichkeiten zur SPMS auf (44). Die PPMS macht 15% der MS-Erstdiagnosen aus und ist dadurch gekennzeichnet, dass sie mit einer kontinuierlichen Krankheitsprogression beginnt und Schübe eine durchwegs untergeordnete Rolle im Krankheitsverlauf spielen (29,30). Die PPMS weist im Vergleich zur RRMS jedoch einen schnelleren und schwereren Krankheitsverlauf auf (29,30). Das Geschlechterverhältnis ist bei der PPMS ausgeglichen und Patient\*innen sind durchschnittlich mit einem Alter von 40 Jahren bei Diagnosestellung älter als bei der RRMS (29,30). Die vierte und letzte Form der MS ist die progressive schubförmige MS (PRMS) (30). Sie tritt seltener als die anderen Formen auf und betrifft nur 5% aller MS-Patient\*innen (30). Sie beginnt wie die PPMS mit einer stetigen

Krankheitsprogression, ist im weiteren Verlauf jedoch zusätzlich durch intermittierende Schübe mit Remissionsphasen, ähnlich wie bei der SPMS, gekennzeichnet (30).

## **1.5 Erkennbare Symptome der MS**

Die physische Symptomatik der MS bezieht sich auf die objektive erkrankungsspezifische Beeinträchtigung von Patient\*innen. Die körperlichen Symptome variieren je nach Ort, an dem die Läsionen im ZNS liegen und nehmen mit fortschreitender Erkrankungsdauer zu. Neben den oben genannten häufigen Symptomen bei Erstmanifestation (Doppelbilder, einseitiger Visusverlust, asymmetrische Schwäche der Gliedmaßen, Ataxie, Sensibilitätsstörungen) gibt es weitere Beeinträchtigungen, welche zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten können (12,29,36,37).

In Abhängigkeit der Erkrankungsdauer liegt die Prävalenz einer Gangbeeinträchtigung, welche aufgrund von Muskelschwäche und Koordinationsproblemen auftritt, bei MS-Patient\*innen zwischen 50 und 91% (12,45). Zu den häufigsten Symptomen gehört auch die Harnfunktionsstörung, welche bei 90% der MS-Patient\*innen im Laufe ihrer Erkrankung auftritt (46). Sie entsteht aufgrund von Läsionen, welche in kortiko- und retikulospinalen Bahnen des Cervikalmarks liegen und zu einer Detrusor- und Schließmuskeldysfunktion führen (12). Ein weiteres häufiges Symptom ist die Spastizität (84%), welche aufgrund einer Schädigung der oberen Motorneurone zustande kommt (12,47). Bei etwa 73% der Patient\*innen tritt eine sexuelle Dysfunktion auf (48). Diese kann ebenfalls auf einer Sphinkterfunktionsstörung sowie auch Medikamentennebenwirkungen und psychologischen Faktoren basieren (12). Von einer Störung der Darmfunktion sind 52 bis 68% betroffen (49,50). Hierbei ist eine Kombination aus kortikaler Schädigung im Frontallappen und dem Rückenmark anzunehmen, welche zu einer Beckenboden-Dyssynergie führt (12). Tremor manifestiert sich im Laufe der Erkrankung bei 25 bis 58% (51,52). Der Tremor ist mit Schädigungen im Cerebellum und dessen Verbindungen assoziiert (12). Auch an der Dysphagie, die bei 38% auftritt, sind Kleinhirnschäden mitbeteiligt (12,53). Abschließend sind neuropathische Schmerzen zu nennen, welche bei 39,8% der MS-Patient\*innen aufgrund von demyelinisierenden Läsionen in nozizeptiven Bahnen entstehen (12,54).

## **1.6 Erhebung erkennbarer Symptome bei MS**

Zur Erfassung körperlicher Beeinträchtigung bei MS stehen verschiedene standardisierte Messmethoden zur Verfügung. Die gängigsten und dieser Arbeit zugrundeliegenden sind jedoch die Expanded Disability Status Scale (EDSS) sowie die Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (55). Letztere setzt sich neben dem Timed-25 Foot Walk (T25FW) aus dem 9-Hole Peg-Test (9-HPT) und dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)/Symbol Digit Modalities Test (SDMT) zusammen und bildet somit eine objektive Testbatterie für Arm-, Bein- und kognitive Funktionen von MS-Betroffenen (56). Wie oben beschrieben, treten Gangbeeinträchtigungen im Laufe einer MS-Erkrankung sehr häufig auf (12,45). Aufgrund der hohen Prävalenz bereits in frühen Erkrankungsstadien und der Zunahme im weiteren Krankheitsverlauf, wird die Gangbeeinträchtigung im Rahmen der EDSS über die maximale Gehstrecke und in der MSFC über die Ganggeschwindigkeit (GS) auf kurzer Distanz mit dem T25FW beurteilt (55).

### **1.6.1 Expanded Disability Status Scale**

Die Quantifizierung im Rahmen der EDSS von Kurtzke aus dem Jahr 1983 beruht auf einer Vergabe von 0 bis 10 Punkten, wobei 0 einer unauffälligen neurologischen Untersuchung und 10 dem Tod durch MS entspricht (57). Zur Evaluierung der körperlichen Beeinträchtigung unterscheidet Kurtzke acht verschiedene Funktionssysteme: Pyramidenbahn, Cerebellum, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion, zerebrale Funktion und „andere“. Sie grenzen sich neuroanatomisch voneinander ab und umfassen in der Gesamtheit die wichtigsten körperlichen Einschränkungen, welche bei einer MS-Erkrankung auftreten können (57). In Abhängigkeit der jeweiligen Beeinträchtigung wird jedes System mit 0 bis 5 (Cerebellum, Hirnstamm und zerebrale Funktion) oder 0 bis 6 (Pyramidenbahn, Sensorium, Blasen- Mastdarmfunktion und Sehfunktion) Punkten bewertet (57). Auch hier ist 0 ein unauffälliger neurologischer Befund und 5 bzw. 6 die maximale Ausprägung der Symptome (57). Das achte System „andere“ wird binär mit 0 und 1 bewertet und bezieht sich darauf, ob andere MS-spezifische neurologische Auffälligkeiten vorliegen oder nicht (57). Nach der Evaluation jedes einzelnen Systems wird die Gesamteinschätzung basierend auf den jeweils vergebenen Punkten durchgeführt (57). Daraus ergibt sich dann ein EDSS-Wert von 0-10, in Abstufungen von 0,5 Punkten (57).

EDSS-Werte von 0-3,5 beziehen sich auf völlig ambulante Patient\*innen, welche keine Einschränkungen in ihrer Mobilität haben (55,57). Ab EDSS 4 wird die Gehstrecke berücksichtigt und ab Stufe 5 sinkt die mögliche Gehstrecke auf 200m, bei 5,5 auf 100m (55,57). Ab einem EDSS von 6 wird eine einseitige, bei 6,5 eine beidseitige Gehhilfe und ab 7 ein Rollstuhl benötigt (55,57). Ab 9 tritt totale Bettlägerigkeit ein, hierbei liegt in den meisten Funktionssystemen ein Wert von mindesten 4 vor (55,57).

### **1.6.2 Timed 25-Foot Walk**

Während im Rahmen der EDSS Gangstörungen erst bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf klassifiziert werden, ist der T25FW ein kurzer, einfacher und leicht anzuwendender Test zur Quantifizierung von Gangbeeinträchtigungen, welcher zu jedem Zeitpunkt angewendet werden kann (57–60).

Für die Durchführung des T25FW werden lediglich eine Stoppuhr, ein Klemmbrett mit Aufzeichnungsformular und 25 Fuß (7,62m) freier und ebener Gehweg als Gehstrecke benötigt (58). Die Testperson wird angewiesen, so schnell aber sicher wie möglich die geradlinige Strecke zurückzulegen und erst nach dem Übertreten der Ziellinie langsamer zu werden (58). Es wird im Stehen gestartet und die instruierende Person betätigt die Stoppuhr, sobald der Fuß gehoben wird und stoppt die Zeit, sobald die Ziellinie mit einem Fuß übertreten wird (58). Anschließend wird ein zweiter Durchgang durchgeführt, ein Mittelwert in Sekunden aus den Zeiten der beiden Durchgänge gebildet und anschließend die GS in m/s berechnet, indem die Wegstrecke von 7,62m durch den Mittelwert in Sekunden dividiert wird (58). Wenn eine Gehhilfe benötigt wird, können Patient\*innen den Test auch damit absolvieren (58). Während mit dem T25FW zwar keine Aussage über die Gangqualität getroffen werden kann, wird jedoch die GS beurteilt, was von großer Relevanz für den Alltag von Betroffenen ist (58). Darüber hinaus weist er starke Korrelationen mit anderen Messungen der Gehfähigkeit und der Funktion der unteren Extremität auf (58).

## **1.7 Verborgene Symptome der MS**

Das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung von MS-Patient\*innen, wirkt sich stark auf die Lebensqualität aus (61). Darüber hinaus spielen jedoch auch weniger gut erkennbare

neuropsychologische und emotionale Symptome eine wichtige Rolle im Wohlbefinden der Betroffenen (61,62).

Unter MS-Erkrankten liegt die Prävalenz einer Depression bei 27-46% (63,64). Das Lebenszeitrisiko, an einer Depression zu erkranken, liegt bei MS-Patient\*innen schätzungsweise bei bis zu 50% und ist somit deutlich höher als in der Normalbevölkerung (65,66). Weiters treten Angststörungen bei 17-36% und kognitive Beeinträchtigungen bei 43-56% der MS-Betroffenen auf (64,67–70).

Die Fatigue ist jedoch jenes Symptom, welches häufig, unabhängig von der körperlichen Beeinträchtigung, am schwerwiegendsten empfunden wird (62,71,72). Hierbei handelt es sich um ein überwältigendes Gefühl von Ermüdung, welches über normale Müdigkeit hinausgeht und dazu führen kann, dass alltägliche Aufgaben nicht mehr durchgeführt werden können (71,73). Fatigue betrifft 50-97% der MS-Patient\*innen und wird von bis zu 56% als größte Einschränkung im Alltag wahrgenommen (71–74).

### **1.7.1 Fatigue vs. Fatigability**

Mills und Young beschreiben die Fatigue als einen reversiblen Zustand von motorischer und kognitiver Beeinträchtigung, welcher mit einem Motivationsverlust und einem Verlangen nach Erholung einhergeht (75). Dieser Zustand kann sowohl durch körperliche oder geistige Aktivität, Infektionen oder heißes und insbesondere feuchtes Wetter getriggert werden, als auch spontan auftreten (75). Die Fatigue tritt zwar zu allen Tageszeiten auf, wird aber für gewöhnlich nachmittags stärker und kann durch Pausen und Schlaf gebessert werden (75). Diese Definition deckt sich mit der Fatigue and Multiple Sclerosis Clinical Practice Guideline aus dem Jahr 1998, in welcher die Fatigue als subjektiver Mangel an körperlicher und/oder geistiger Energie beschrieben wird, welcher akut oder chronisch auftreten kann (76), wobei ein akuter Anstieg der Fatigue insbesondere mit Schubereignissen, Infektionen und Wetterumschwüngen einhergeht (76). Die MS-Fatigue kann also in zwei Kategorien unterteilt werden: motorische und kognitive Fatigue (75). Während sich die kognitive Fatigue vor allem durch Konzentrationsschwierigkeiten und eine erhöhte Fehleranfälligkeit bei geistig anspruchsvolleren Aufgaben bemerkbar macht, äußert sich die motorische Fatigue bei körperlicher Aktivität im Sinne einer schnelleren Ermüdung, eines Schwere- oder Schwächegefühls der Extremitäten oder einer Verschlechterung der Koordination im

Laufe des Tages (75). Überschneidungen zwischen kognitiver und motorischer Fatigue zeigen sich z.B. durch eine verstärkte mentale Belastung beim Ausüben von körperlichen Tätigkeiten (75).

Fatigue ist grundsätzlich eine subjektiv wahrgenommene Einschränkung, die sich stark von objektiv messbarer kognitiver oder motorischer Beeinträchtigung unterscheiden kann (77–79). Der Begriff Fatigability beschreibt hingegen die objektive Leistungsverminderung (79). Fatigability manifestiert sich beispielsweise beim Ausführen von Konzentrationstests oder Kraftmessungen (77–79). Sie kann durch periphere (Muskelschwäche aufgrund eines Energiemangels oder Entkopplung der Erregung z.B. bei Glykogenspeicherkrankheit oder Myasthenia Gravis) oder durch zentrale Faktoren (Dysfunktion kognitiver Netzwerke, z.B. bei MS oder Morbus Parkinson) begründet sein (79). Hingegen geht man bei der subjektiv wahrgenommenen Fatigue davon aus, dass sie auch auf psychologischen Einflussfaktoren (Stimmung und Motivation) sowie auf einem homöostatischem Ungleichgewicht (Störung der zentralen Regulation aufgrund energetischen, inflammatorischen und neuronalen Feedbacks) basiert (79). Basierend auf der individuellen Wahrnehmung wird die Fatigue mit Fragebögen zum physischen und kognitiven Einschränkungsempfinden quantifiziert (77–80).

### **1.7.2 Fatigue-Skala für Motorik und Kognition**

Aufgrund der Subjektivität der Fatigue ist es eine Herausforderung, objektiv vergleichbare Werte zu generieren (81). Die Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (Fatigue Skala für Motorik und Kognition, FSMC) ist eine der neuropsychologischen Skalen zur Quantifizierung motorischer, kognitiver und totaler Fatigue bei MS-Patient\*innen (81). Die FSMC setzt sich aus 20 Aussagen zusammen, wobei zehn die kognitiven Aspekte abdecken (z.B.: „Im Zustand der Erschöpfung nimmt meine Vergesslichkeit merklich zu“) und zehn die motorische Fatigue erfassen (z.B.: „Meine Bewegungen werden im Zustand der Erschöpfung deutlich ungeschickter und unkoordinierter“) (81,82). Jede Aussage soll von dem Patienten/der Patientin auf einer Skala von 1 (trifft gar nicht zu) bis 5 (trifft völlig zu) eingeordnet werden (81,82). So ergibt sich ein minimaler Wert von 20 Punkten und ein Maximum von 100 Punkten für die totale Fatigue. Gleichzeitig werden kognitive und motorische Werte auch separat berechnet, was die getrennte Überprüfung der motorischen und kognitiven Fatigue ermöglicht (81,82).

Die Fatigue wird in drei Schweregrade eingeteilt: leicht, mittel und schwer. Die Cut-off-Werte setzen sich wie folgt zusammen: totale Fatigue:  $\geq 43$  (leicht),  $\geq 53$  (mittel) und  $\geq 63$  (schwer); motorische Fatigue:  $\geq 22$  (leicht),  $\geq 27$  (mittel) und  $\geq 32$  (schwer); kognitive Fatigue:  $\geq 22$  (leicht),  $\geq 28$  (mittel),  $\geq 34$  (schwer) (81).

### **1.7.3 Fatigue – Pathophysiologie**

Fatigue ist grundsätzlich keine erkrankungsspezifische Erscheinung und kann im Rahmen verschiedener neurologischer Krankheiten auftreten (78). Sie wird in eine primäre und sekundäre Form unterteilt (72,73). Die primäre Fatigue tritt ohne erkennbare Einflussfaktoren auf und kann als Teil der zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung gesehen werden, während die sekundäre Fatigue aufgrund verschiedener Begleitsymptome (z.B.: Schlafstörungen oder Nebenwirkungen von Medikamenten) oder Begleiterkrankungen (z.B.: Anämie oder Schilddrüsendysfunktionen) auftreten kann (72,73).

Der Pathomechanismus der MS-Fatigue ist komplex und noch nicht zur Gänze verstanden (72). Manjaly et al. beschreiben vier zentrale Mechanismen, welche der Fatigue zugrunde liegen könnten: Strukturelle Schädigung der weißen und grauen Substanz, zentrale und periphere Entzündungen, Störungen aufgrund Rekrutierung neuronaler Netzwerke sowie Metakognition (83). Die strukturellen Schäden der grauen und weißen Substanz führen zu einer verminderten Leitungsgeschwindigkeit bzw. totalem Leitungsabbruch, was insbesondere in Arealen, die in Zusammenhang mit motorischer Planung und Ausführung stehen, mit Fatigue assoziiert ist (83). Gleichzeitig kann es zu einer atypischen Gehirnaktivierung im Sinne einer kompensatorischen Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Strukturen kommen, um Funktionen trotzdem aufrecht zu erhalten (83). Weiters haben sowohl periphere als auch zentrale Entzündungsreaktionen einen negativen Einfluss auf den Dopaminhaushalt, was mit verminderter Motivation und Belohnung einhergeht (83). Auf metakognitiver Ebene wird schließlich diskutiert, dass es zu einer Diskrepanz zwischen dem erwarteten und tatsächlichen Leistungsniveau sowie zu einer Störung der Interozeption oder empfundenen Anstrengung bei Bewegung kommt und daraus die wahrgenommene Fatigue resultiert (83).

## 1.8 Multiple Sklerose und Fatigue – Therapieansätze

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine eindeutig wirksame Therapie für Fatigue bei MS. Es gibt jedoch pharmakologische und nicht pharmakologische Ansätze, welche vor allem in Kombination Erfolge erzielen können (72).

Zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten bei Fatigue zählen Amantadin, Modafinil und Pemolin (72). Amantadin ist ein antivirales Medikament, dessen Wirkmechanismus bezüglich Fatigue noch nicht vollständig verstanden ist (72). Modafinil weist eine die Wachheit fördernde Wirkung auf, indem es auf hypothalamische Bahnen wirkt, welche beispielsweise bei Narkolepsie betroffen sind (72). Bei Pemolin handelt es sich um ein zentralnervös stimulierendes Medikament, welches auch im Rahmen des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) eingesetzt wird (72). Eine ausgeprägte Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei MS-Fatigue wird anhand der derzeitigen Studienlage jedoch nicht eindeutig belegt (73,84,85). Gleichzeitig gibt es Hinweise dafür, dass sich manche MS-Immuntherapien wie Glatirameracetat, Natalizumab sowie Teriflunomid positiv auf die Fatigue auswirken können (73).

Zusätzliche, nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeiten gestalten sich in Anbetracht der unzureichenden medikamentösen Optionen als besonders wichtig (73). Hierbei gibt es einerseits körperliche als auch neuropsychologische Ansätze, welche auf aktueller Studienlage zwar ebenfalls teils uneindeutige, aber trotzdem vielversprechende Ergebnisse liefern (73). In ihrer Übersicht nennen Penner et al. verschiedene physische Therapieoptionen, welche positive Effekte auf Fatigue haben können (73). Zu diesen Ansätzen zählen Kältetherapie, autogenes Training, progressive Muskelrelaxation, Yoga und Wassergymnastik sowie Ausdauertraining in Kombination mit Kraft- und Gleichgewichtstraining. Weiters werden neuropsychologische Therapiemöglichkeiten genannt, darunter die kognitive Verhaltenstherapie, das online Symptommanagement-Programm Elevida, welches ebenfalls auf kognitiver Verhaltenstherapie basiert, motorische Imagination, bei der sich Patient\*innen Bewegungen vor der Ausführung mental vorstellen, sowie Stressreduktion durch Achtsamkeitstraining und kognitive Rehabilitation im Sinne von Gedächtnistrainings (73).

Wie oben beschrieben, gilt die Fatigue als einer der Faktoren, welche die Lebensqualität von MS-Patient\*innen am stärksten negativ beeinflussen (61,62,71,72). Im Gegensatz dazu wird die Resilienz in der Literatur häufig als ein protektiver neuropsychologischer Faktor der Lebensqualität bei MS und anderen chronischen Erkrankungen genannt, wobei MS-Patient\*innen häufig eine niedrigere Resilienz aufweisen als die Normalbevölkerung oder andere chronisch Kranke (61,86,87). Hierbei gibt es auch Hinweise auf positive Effekte von Resilienz-Trainings auf die Steigerung der Resilienz und der Lebensqualität (61,86–90).

### **1.8.1 Resilienz**

Die Resilienz beschreibt die Fähigkeit eines Menschen, nach bzw. während belastenden Ereignissen wie Verlusten oder Krankheiten wieder „auf die Beine zu kommen“ – sich also mental und körperlich zu regenerieren, anzupassen und aus schwierigen Situationen zu wachsen (91). Resilientere Personen können ihr Verhalten gut an soziale Funktionen, moralische Werte und körperliche Gesundheit anpassen (91). Hierbei wird die Resilienz als ein Teil der Persönlichkeit gesehen, welcher als dynamisches Konzept verstanden wird, das sich im Laufe des Lebens aufgrund verschiedener Herausforderungen entwickeln und verändern kann (91). Typische Faktoren, welche mit einer hohen Resilienz einhergehen, sind gute zwischenmenschliche Beziehungen, die Bereitschaft, sich für andere einzusetzen, Optimismus und Humor, ein gutes Selbstwertgefühl sowie Selbstwirksamkeit, Zielsetzung, Kreativität, Neugierde und das Empfinden eines Sinns im Leben (91). Diese Eigenschaften sind sowohl Persönlichkeitsmerkmale als auch erlernte Strategien im Umgang mit Belastungen (91).

Eine Möglichkeit die Resilienz zu messen, besteht in der Resilienz Skala-13 (RS-13) (92). Sie ist eine Kurzversion der Resilienzskala-25 (RS-25) von Wagnild und Young aus dem Jahr 1993 (93). Im Rahmen dieser Skala wird die Resilienz als zweidimensionales Konzept, welches sich aus Akzeptanz des Selbst und des eigenen Lebens sowie persönlicher Kompetenz zusammensetzt, betrachtet (92). Die RS-13 setzt sich aus 13 Aussagen zusammen, welche die beiden Konzepte abdecken, wobei Aussagen wie: „Ich lasse mich nicht so schnell aus der Bahn werfen.“ für das Konzept der Akzeptanz stehen und Aussagen wie: „In mir steckt genügend Energie, um alles zu machen, was ich machen muss.“ das Konzept der Kompetenz abdecken (92). Jede Aussage des Fragebogens soll, ähnlich wie bei der FSMC, auf einer Skala von eins (nein ich stimme nicht zu) bis sieben (ja ich stimme

völlig zu) eingeordnet werden (92). Somit können mindestens 13 und maximal 91 Punkte erreicht werden. Die Resilienz wird in drei Kategorien geteilt: niedrig (13-66), moderat (67-72) und hoch (73-91) (92).

## **1.9 Zielsetzung**

Die Multiple Sklerose ist jene neurologische Erkrankung, welche am häufigsten zu körperlichen Beeinträchtigungen bei jungen Erwachsenen führt (2). Ein Symptom, das den Großteil aller MS-Patient\*innen betrifft, ist die Fatigue (62,71,72). Neben kognitiver und mentaler Ermüdung, spielt insbesondere die motorische Fatigue, eine rasch einsetzende körperliche Erschöpfung, welche Unabhängig von objektiver physischer Beeinträchtigung und Anstrengung auftreten kann, eine zentrale Rolle (75,79). Mehr als die Hälfte der Betroffenen fühlen sich durch Fatigue maßgeblich in ihrem Alltag eingeschränkt, was zu einer verminderten Lebensqualität führt und einen häufigen Grund für frühzeitige Pensionierungen darstellt (71–74). Trotz der hohen Prävalenz und des starken Leidensdrucks gibt es bis heute keine zufriedenstellende Therapie für die MS-Fatigue (73). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass neuropsychologische Faktoren wie die Resilienz als protektive Faktoren für die Lebensqualität chronisch kranker Menschen wirken und trainiert werden können (61,73).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz und Stabilität von motorischer Fatigue bei MS-Patient\*innen der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Graz zu untersuchen und darüber hinaus Korrelate zu motorischer Beeinträchtigung und der psychologischen Resilienz zu evaluieren. Die Kernfrage der Arbeit gliedert sich in vier Sub-Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der motorischen und totalen Fatigue an der Spezialambulanz für MS am LKH–Graz?
2. Wie stabil sind die Werte der motorischen und totalen Fatigue über eine Zeitspanne von 1 ½ Jahren?
3. Wie stark hängen motorische und totale Fatigue mit allgemeiner klinischer Beeinträchtigung (EDSS) zusammen? Wie stark ist der Zusammenhang mit einem kurzen Test zur Ganggeschwindigkeit (T25FW)?
4. Hat Resilienz einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen klinischer Beeinträchtigung und subjektiver motorischer Fatigue?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 ArchiMed-RDA und openMEDOCS**

Die RDA (Research, Documentation und Analysis) ist eine Datenbank, welche an der Medizinischen Universität Graz zur Sammlung von klinischen Daten für medizinische Forschung in verschiedenen Bereichen genutzt wird. Die MS-Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Graz nutzt diese Datenbank, um Daten von Patient\*innen aus klinischen Ambulanzbesuchen und neuropsychologischen Testungen für Forschungsprojekte zu dokumentieren.

Bei openMEDOCS handelt es sich um ein Dokumentations- und Kommunikationssystem, welches von allen Landeskrankenhäusern in der Steiermark genutzt wird und so krankenhausesübergreifenden Zugriff auf Informationen ermöglicht. Hier werden, unabhängig von Forschungszwecken, alle ambulanten und stationären Befunde von Patient\*innen dokumentiert.

Durch eine individuelle Nummer (Patient\*innen-ID) wird jeder Patient und jede Patientin pseudonymisiert. Über die ID können ggf. fehlende Daten in der RDA mit Informationen aus openMEDOCS ergänzt werden.

#### **2.1.1 Klinische Visite**

An der MS-Ambulanz werden fortlaufend medizinische Daten von Patient\*innen erhoben. Im Zuge von Ambulanzbesuchen wird neben einer Anamneseerhebung meist ein neurologischer Status und der T25FW durchgeführt sowie der EDSS-Wert ermittelt und ggf. Therapieanpassungen vorgenommen. Im Anschluss wird in der RDA unter der jeweiligen Patient\*innen ID ein neues Visitenformular mit den erhobenen Daten angelegt. Erfolgt die Dokumentation in der RDA nicht direkt im Anschluss an den Ambulanzbesuch, gibt es die Möglichkeit, die Visite nachzutragen. In manchen Fällen kann das Dokumentationsdatum der RDA-Visite aus diesem Grund wenige Tage nach dem eigentlichen Ambulanzbesuch, der in openMEDOCS vermerkt ist, liegen. Es wird jedoch eine exakte Übereinstimmung angestrebt.

In dem Visitenformular wird neben dem EDSS-Wert und den T25FW-Durchgängen auch die Therapiedauer, Dosierung, Darreichungsform und Frequenz der MS-spezifischen Medikation festgehalten. Weiters werden die Gesamtanzahl der Schübe, aktuelle Schübe und Schubereignisse seit der letzten Visite sowie die Verlaufsform der MS, die Gangstrecke und nicht MS-spezifische Medikation dokumentiert.

### **2.1.2 Neuropsychologische Untersuchung**

Zur Verlaufskontrolle werden unabhängig von akuten Symptomen einmal jährlich Kontrolltermine mit den MS-Patient\*innen abgehalten. Diese bestehen aus einer MRT-Bildgebung sowie deren Befundbesprechung. Im Zuge dieser Kontrolltermine besteht die Möglichkeit für Patient\*innen, am Tag der MRT-Untersuchung eine neuropsychologische Untersuchung zu absolvieren. Voraussetzung zur Teilnahme an der neuropsychologischen Testung ist die Zustimmung des Patienten/der Patientin und ein Alter von mindestens 18 Jahren. Die Testbatterie besteht dabei aus folgenden standardisierten Testverfahren: VLMT (Verbal Learning Memory Test) (94), SDMT (Symbol Digit Modalities Test) (95), BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test - Revised) (96), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (97), SWE (Selbstwirksamkeitserwartung) sowie RS-13, FSMC und 9HPT. Im Anschluss werden die MRT-Kontrollen sowie die Rohwerte und T-Normwerte bzw. Prozentränge der neuropsychologischen Testungen für die jeweiligen Patient\*innen-IDs unter dem entsprechenden Datum in der RDA eingetragen.

## **2.2 Studienkohorte und Datenaufbereitung**

Alle dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden aus der RDA-Datenbank extrahiert und bei Bedarf mit openMEDOCS vervollständigt oder kontrolliert. Zum Zeitpunkt der Extraktion gab es in der Datenbank 3260 dokumentierte klinische Visiten sowie 498 neuropsychologische Untersuchungen in einem Zeitraum von 01.01.2020 bis 04.10.2023. Die Visiten und neuropsychologischen Testungen wurden miteinander abgeglichen und dabei Patient\*innen herausgefiltert, die sowohl mindestens eine neuropsychologische Untersuchung als auch eine klinische Visite in zeitlicher Nähe hatten. Als Baseline (BL) wurde die jeweils älteste neuropsychologische Untersuchung definiert. Für Patient\*innen mit mehreren dokumentierten neuropsychologischen Untersuchungen, wurde die jeweils jüngste als Follow-Up (FU) festgelegt. Um bestmögliche Vergleichbarkeit zwischen den

neuropsychologischen Untersuchungen und klinischen Visiten zu schaffen, wurde ein maximales Zeitintervall von +/- 3 Monaten bestimmt, welches zwischen den beiden Terminen liegen durfte.

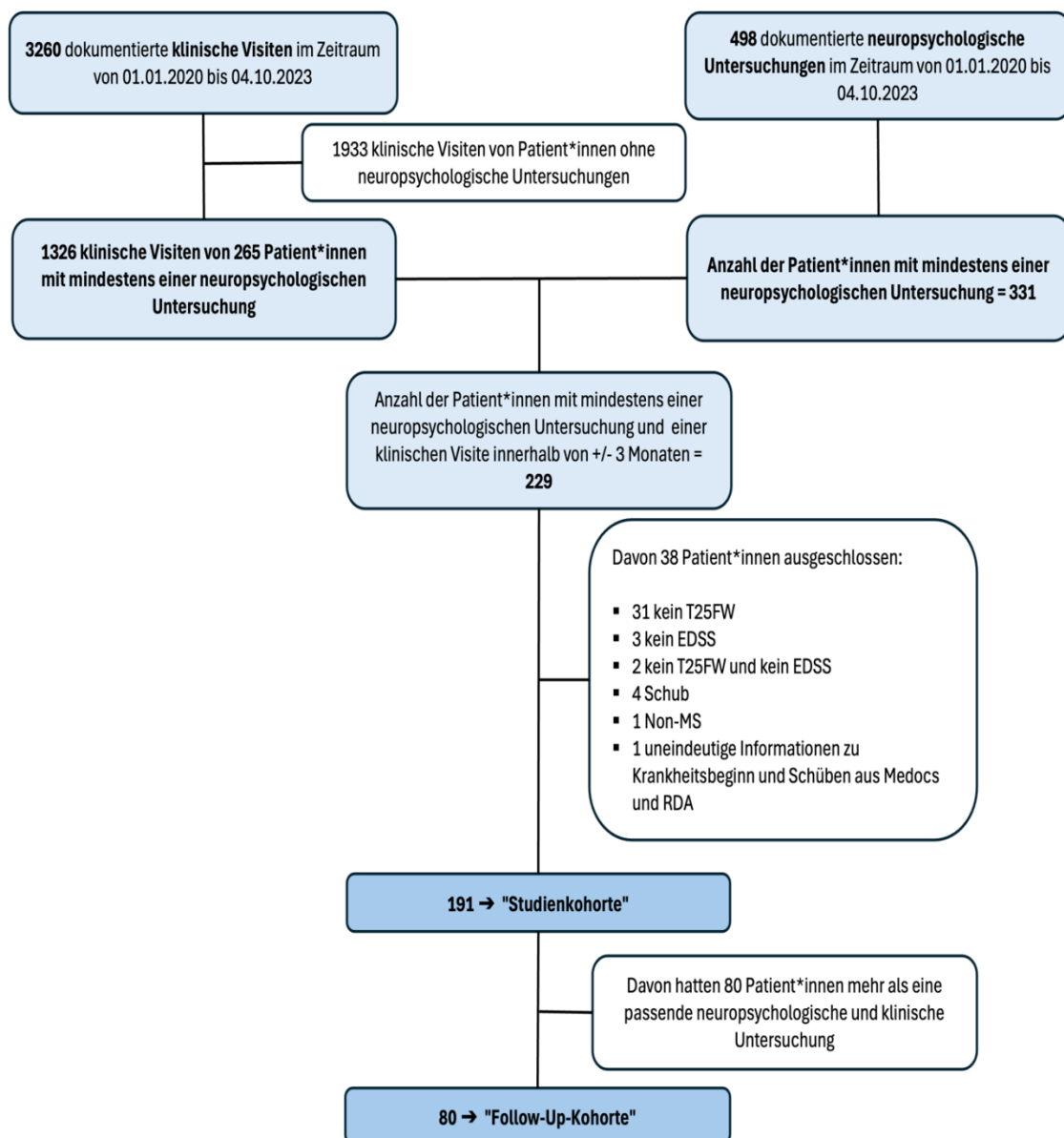
Ausgehend von den oben beschriebenen neuropsychologischen BL-Untersuchungen und dem genannten Zeitintervall konnten zunächst 195 Patient\*innen identifiziert werden, welche ebenfalls eine passende klinische Visite in der RDA hatten. Durch manuelle Kontrolle aller Patient\*innen ohne passende Visite in der RDA sowie derer mit mehreren neuropsychologischen Untersuchungen innerhalb des festgelegten Zeitintervalls, konnten weitere 34 Personen eingeschlossen werden.

Neben dem Zeitintervall war das Vorliegen eines klinisch isolierten Syndroms, einer schubförmigen oder progredienten Form der MS sowie die Dokumentation eines EDSS-Werts und des T25FW Voraussetzung für die Fragestellungen der Arbeit. Weiters wurde darauf geachtet, dass kein Schub zwischen der neuropsychologischen Untersuchung und der klinischen Visiten stattfand, um Verzerrungen des EDSS, des T25FW oder der Fatigue-Werte zu vermeiden. Basierend auf diesen Kriterien mussten 38 Personen ausgeschlossen werden, was zu einer Studienkohorte mit 191 Patient\*innen führte. Die genaue Aufschlüsselung der ausgeschlossenen Personen kann dem unten angeführten Flow-Chart (Abbildung 1) entnommen werden.

Von den 191 Patient\*innen hatten 83 mindestens eine weitere dokumentierte neuropsychologische Testung. Davon lag bei 55 auch eine vollständige, allen oben genannten Kriterien entsprechende, klinische Visite vor. Da sich die vorliegende Arbeit jedoch lediglich in einer Fragestellung auf das FU bezieht und die dafür relevanten neuropsychologischen Werte bei den anderen 28 Patient\*innen vollständig vorhanden waren, wurden zusätzlich 25 Personen mit erweiterten Einschlusskriterien für das FU miteinbezogen, um die Aussagekraft für diese Fragestellung zu erhöhen. 3 Personen konnten aufgrund eines Schubereignisses in zeitlicher Nähe der Visite nicht eingeschlossen werden. Von den 25 eingeschlossenen Personen hatten 8 eine vollständige klinische Visite außerhalb der 3-Monats-Grenze. Der Abstand zwischen neuropsychologischer Testung und klinischer Visite betrug bei diesen Patient\*innen durchschnittlich 6,35 Monate. Bei 16 Patient\*innen lag eine unvollständige klinische Visite innerhalb von 3 Monaten und bei einer weiteren Person eine unvollständige Visite mit einem Abstand von 5,9 Monaten zur neuropsychologischen Testung vor. Bei den insgesamt 17 unvollständigen Visiten fehlten

bei 4 Personen der T25FW, bei 2 der EDSS-Wert und bei 11 sowohl der T25FW als auch der EDSS-Wert.

Bei allen zusätzlich eingeschlossenen Patient\*innen wurde durch Kontrolle von Ambulanzbefunden darauf geachtet, dass es zwischen der neuropsychologischen Testung und der klinischen Visite keinen Hinweis auf eine Verschlechterung des EDSS gab. Bei den klinischen Visiten mit fehlendem EDSS wurde anhand vorhergegangener und nachfolgender Visiten mit konstanten EDSS-Werten der jeweilige Wert übernommen.



**Abbildung 1:** Flowchart – Selektion der Studienkohorte. Anmerkungen: EDSS= Expanded Disability Status Scale; MS=Multiple Sclerose; Medocs=klinisches Dokumentationssystem; RDA=Research-Datenbank; T25FW=Timed 25-Foot Walk

Für alle Visiten wurden das Alter, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der neuropsychologischen und klinischen Untersuchung, Diagnosedatum, die letzte Medikation, Verlaufsform der MS, Gesamtschubanzahl, Durchführungsdauer des T25FW, der EDSS- und RS-13-Wert sowie die Werte für motorische, kognitive und totale Fatigue aus der RDA extrahiert.

Im Zuge der Datenverarbeitung wurden fehlende Werte durch das Kontrollieren von Befunden aus openMedocs ergänzt. In der BL-Kohorte wurden bei 8 Personen der EDSS-Wert, bei 20 die T25FW-Werte, bei 6 die Verlaufsform der MS, bei 3 das Diagnosedatum und bei 4 Personen die Anzahl der Schübe nachgetragen. Bei 26 Personen wurde die gesamte klinische Visite aus openMedocs übernommen. In der FU-Kohorte wurden bei 2 Patient\*innen der EDSS-Wert, bei 3 Personen die T25FW-Werte, bei jeweils einer Person die Verlaufsform der MS und die Anzahl der Schübe sowie bei 10 Personen das Diagnosedatum aus Befunden nachgetragen. Von den klinischen Follow-Up-Visiten wurden 30 Visiten zur Gänze aus openMedocs übertragen.

Folgende Variablen wurden in Microsoft-Excel zusätzlich berechnet: Erkrankungsdauer in Jahren, Annualisierte Schubrate und GS in m/s. Die Erkrankungsdauer wurde aus der Differenz des Datums der klinischen Visite und des Diagnosedatums berechnet. Die annualisierte Schubrate wurde anschließend für 176 Personen aus einer Division der Gesamtanzahl der Schübe durch die Erkrankungsdauer errechnet. Hierfür wurden jene Personen, deren Erkrankungsdauer unter einem Jahr lag (n=8) nicht berücksichtigt, da eine Division in diesen Fällen eine Überschätzung der Schubrate zur Folge hätte. Weiters wurden Personen mit einer primär progredienten Verlaufsform ohne Schübe (n=7) ebenfalls nicht berücksichtigt. In der FU-Kohorte wurden 2 Patient\*innen aufgrund einer PPMS nicht in die Berechnung der annualisierten Schubrate miteinbezogen. Die GS wurde aus der Division der Gehstrecke (7,62 m) durch den Mittelwert der benötigten Sekunden für die zwei Durchgänge des T25FW berechnet. Aufgrund fehlender Daten konnte die GS für 15 Follow-Up-Visiten nicht berechnet werden.

## 2.3 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der Daten wurde SPSS (Statistical Package for Social Science, IBM, Version 29) verwendet. P-Werte  $<0,05$  wurden als signifikant angenommen. Demographische Daten, klinische sowie neuropsychologische Variablen wurden sowohl für die Baseline- als auch Follow-Up-Kohorte mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Für kategorielle Variablen wurden die absoluten Häufigkeiten und Prozentwerte zur Beschreibung herangezogen. Metrische Daten wurden durch Mittelwert und Standardabweichung (SD) beschrieben, während ordinal skalierte (EDSS) und schiefe Variablen (Erkrankungsdauer, Schubrate) mittels Median und Interquartilsabstand (IQR) charakterisiert wurden.

Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests und Shapiro-Wilk-Tests sowie graphisch durch die Beurteilung von Histogrammen und Q-Q-Diagrammen überprüft. Da das Kriterium der Normalverteilung für alle Analysen gegeben war, wurden für die Auswertungen parametrische Verfahren verwendet. Hierbei wurden zur Ausarbeitung der Fragestellungen T-Tests für abhängige Stichproben, Korrelationen nach Pearson sowie hierarchische lineare Regressionsmodelle verwendet. Zusätzlich wurde ein  $\text{Chi}^2$ -Test zur Überprüfung des Zusammenhangs von kategoriellen Variablen angewendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik – Studienkohorte

*Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der Studienkohorte*

<b>Demographische Daten</b>	
<b>Kohorte gesamt, n</b>	191
<b>Frauen, n (%)</b>	113 (59,2)
<b>Männer, n (%)</b>	78 (40,8)
<b>Alter in Jahren, Mittelwert (SD)</b>	38,91 (9,84)
<b>Klinische Merkmale</b>	
<b>Verlaufsform, n (%)</b>	
<b>CIS</b>	3 (1,6)
<b>RRMS</b>	172 (90,1)
<b>SPMS</b>	9 (4,7)
<b>PPMS</b>	7 (3,7)
<b>Krankheitsmodifizierende Therapie, n (%)</b>	
<b>Keine</b>	35 (18,3)
<b>Gering wirksam</b>	51 (26,7)
<b>Moderat wirksam</b>	79 (41,4)
<b>Hochwirksam</b>	26 (13,6)
<b>Erkrankungsdauer in Jahren, Median (IQR)</b>	8,3 (11,4)
<b>Annualisierte Schubrate (n=176), Median (IQR)</b>	0,33 (0,31)
<b>EDSS, Median (IQR)</b>	1,5 (2,5)
<b>Ganggeschwindigkeit in m/s, Mittelwert (SD)</b>	1,94 (0,48)
<b>RS-13 (n=184), Mittelwert (SD)</b>	72,93 (11,54)
<b>Neuropsychologische Merkmale</b>	
<b>Motorische Fatigue, Mittelwert (SD)</b>	26,4 (10,56)
<b>Kognitive Fatigue, Mittelwert (SD)</b>	24,47 (10)
<b>Totale Fatigue, Mittelwert (SD)</b>	50,87 (19,38)

*Anmerkungen: CIS=Klinisch isoliertes Syndrom; PPMS=Primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS=Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; RS-13= Resilienzskala 13; SPMS=Sekundär progrediente Multiple Sklerose*

Tabelle 1 gibt einen Überblick über demographische und klinische Daten der 191 MS-Patient\*innen der BL-Kohorte. Die Studienkohorte setzte sich hierbei aus 113 Frauen (59,2%) und 78 Männern (40,8%) zusammen. Das Alter der Patient\*innen lag zwischen 19 und 63 Jahren, wobei das Durchschnittsalter 38,91 Jahre betrug (Standardabweichung, SD=9,84).

Die häufigste Verlaufsform war die RRMS mit 90,1% (n=172), gefolgt von der SPMS mit 4,7% (n=9). 3,7% (n=7) der Studienkohorte zeigten die Verlaufsform einer PPMS und 1,6% (n=3) wiesen ein CIS auf.

Zum Zeitpunkt der BL-Visite nahmen 18,3% (n=35) keine Krankheitsmodifizierende Therapie ein. 26,7% (n=51) bekamen eine gering wirksame, 41,4% (n=79) eine moderat wirksame und 13,6% (n=26) eine hochwirksame Therapie. Die Einteilung der Medikation in Hochwirksam, moderat und gering wirksam wurde nach Hauser et al. vorgenommen (98). Hierbei sind von den Wirkstoffen, welche unter Hochwirksam fallen, Alemtuzumab, Natalizumab und Ocrelizumab vertreten. Moderat wirksame Wirkstoffe, welche in der untersuchten Kohorte vorkommen, sind: Fingolimod, Siponimod, Ponesimod, Ozanimod, Cladribin und Dimethylfumarat. Gering wirksame Wirkstoffe in der Studienkohorte sind Teriflunomid, Interferon beta-1a sowie Glatirameracetat.

Die Erkrankungsdauer lag zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung zwischen 0,29 und 39,12 Jahren, wobei der Median bei 8,3 Jahren lag (IQR=11,4). Für 176 Patient\*innen wurde basierend auf der Erkrankungsdauer und der Schubanzahl die annualisierte Schubrate berechnet. Diese lag zur Baseline zwischen 0,05 und 2,44 Schüben/Jahr, mit einem Median von 0,33 (IQR=0,31). Patient\*innen (n=15) deren Erkrankungsdauer weniger als ein Jahr betrug (n=8) oder welche aufgrund einer PPMS keine Schübe aufwiesen (n=7) wurden von der Berechnung der annualisierten Schubrate ausgeschlossen.

Zur Beschreibung der körperlichen Beeinträchtigung wurden der EDSS-Wert sowie die T25FW-Werte herangezogen, wobei aus den Mittelwerten der beiden Durchgänge im T25FW die GS in m/s berechnet wurde. Die EDSS-Werte lagen zwischen 0,0 und 6,0. Der Median bei 1,5 (IQR=2,5). Die GS lag im Mittel bei 1,94 m/s (SD=0,48), wobei die schnellste Messung 3,05 m/s und die langsamste 0,76 m/s ergab.

Die Werte der Fatigue wurden mittels der FSMC gemessen. Die Werte für totale Fatigue lagen zwischen 20 und 99, der Mittelwert bei 50,87 (SD=19,38). Die motorische Fatigue lag zwischen 10 und 50 mit einem Mittelwert von 26,4 (SD=10,56) und die kognitive Fatigue lag zwischen 10 und 49 mit einem Mittelwert von 24,47 (SD=10). Die erreichten RS-13-Werte von 184 Patient\*innen lagen zwischen 43 und 91. Im Mittel betrug die Resilienz-

Werte 72,93 (SD=11,54), was genau der Grenze zwischen moderater (67-72) und hoher (73-91) Resilienz entspricht (92).

### **3.2 Prävalenz der Fatigue**

In der untersuchten Studienkohorte (n=191) erreichten 38,2% (n=73) der Patient\*innen in der FSMC weniger als 22 Punkte und wiesen daher keine motorische Fatigue auf (Tabelle 2). 15,7% (n=30) der Patient\*innen lagen zwischen 22 und 26 Punkten, was einer leichten Fatigue entspricht. 13,6% (n=26) wiesen mit Punktwerten zwischen 27 und 31 eine mittlere und 32,5% (n=62) eine schwere motorische Fatigue mit FSMC-Werten  $\geq 32$  auf.

Im Vergleich dazu wiesen 37,2% (n=71) der Patient\*innen keine totale Fatigue auf (Tabelle 2). 19,4% (n=37) der Patient\*innen zeigten eine leichte (FSMC  $\geq 43$ ), 16,8% (n=32) eine mittlere (FSMC  $\geq 53$ ) und 26,7% (n=51) eine schwere totale Fatigue (FSMC  $\geq 63$ ).

Bei Frauen lag die Prävalenz für motorische Fatigue bei 65,5% und für totale Fatigue bei 69%. Die Fatigue-Prävalenz bei Männern lag in der Studienkohorte bei 56,4% (motorisch) und 53,9% (total). Tabelle 2 zeigt die demographischen Merkmale der einzelnen Fatigue-Gruppen (von keiner bis zu starker motorischer und totaler Fatigue). Hier waren in der Studienkohorte sowohl in der Gruppe der mittleren als auch starken motorischen und insbesondere totalen Fatigue, mehr Frauen als Männer vertreten. Das Geschlechterverhältnis lag für die Gruppen der mittleren und starken motorischen Fatigue bei etwa 1,5 bis knapp 2:1 (w:m). In den gleichen Gruppen lag das Geschlechterverhältnis bei der totalen Fatigue bei 2,5:1. Bei Patient\*innen ohne oder mit leichter Fatigue war das Verhältnis zwischen Frauen und Männern hingegen weitgehend ausgeglichen. Um den Zusammenhang zwischen Fatigue-Schweregrad und Geschlecht zu prüfen, wurde ein Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt. Dieser ergab keinen signifikanten Zusammenhang für motorische Fatigue und Geschlecht ( $\chi^2(3)=2,4$ ;  $p=0.498$ ), während der Zusammenhang zwischen totaler Fatigue und Geschlecht signifikant ausfiel ( $\chi^2(3)=10,5$ ;  $p=0.015$ ). Weiters waren Patient\*innen mit schwerer motorischer und totaler Fatigue im Mittel um etwa 5 Jahre älter als jene ohne Fatigue. In der Korrelationsanalyse zeigte sich zudem sowohl für motorische ( $r=0,212$ ;  $p=0,003$ ) als auch totale ( $r=0,184$ ;  $p=0,011$ ) Fatigue und Alter ein schwacher positiver Zusammenhang.

**Tabelle 2: Demographische Eigenschaften der Fatigue Schweregrade – Studienkohorte**

<b>Demographie der motorischen Fatigue</b>				
	Keine	Leicht	Mittel	Stark
Frauen, n (%)	39 (53%)	17 (57%)	16 (62%)	41 (66%)
Männer, n (%)	34 (47%)	13 (43%)	10 (38%)	21 (34%)
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	36,77 (8,84)	36,87 (8,4)	40,31 (11,35)	41,84 (9,98)
<b>Demographie der totalen Fatigue</b>				
	Keine	Leicht	Mittel	Stark
Frauen, n (%)	35 (49%)	18 (49%)	23 (72%)	37 (73%)
Männer, n (%)	36 (51%)	19 (51%)	9 (28%)	14 (27%)
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	37 (8,97)	39,27 (10,14)	37,28 (8,96)	42,33 (10,24)

Anmerkung: n=191

### 3.3 Übersicht Follow-Up-Kohorte und Stabilität der Fatigue

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten der Follow-Up-Kohorte

Demographische Daten		
	BL	FU
Frauen, n (%)	48 (60)	
Männer, n (%)	32 (40)	
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	37,83 (9,78)	39,24 (9,76)
Klinische Merkmale		
Verlaufsform, n (%)		
CIS	3 (3,8)	0
RRMS	70 (87,5)	72 (90)
SPMS	5 (6,3)	6 (7,5)
PPMS	2 (2,5)	2 (2,5)
Krankheitsmodifizierende Therapie, n (%)		
Keine	15 (18,8)	9 (11,3)
Gering wirksam	23 (28,7)	18 (22,5)
Moderat wirksam	32 (40)	37 (46,3)
Hochwirksam	10 (12,5)	16 (20)
Follow-Up-Zeitspanne in Jahren, Mittelwert (SD)	1,47 (0,64)	
Erkrankungsdauer in Jahren, Median (IQR)	6,2 (10,19)	8,2 (10,2)
Annualisierte Schubrate (n=75), Median (IQR)	0,32 (0,39)	0,29 (0,24)
EDSS, Median (IQR)	1 (2)	1 (2)
Ganggeschwindigkeit in m/s (n=65), Mittelwert (SD)	2,02 (0,46)	1,91 (0,41)
Neuropsychologische Merkmale		
RS-13 (n=76), Mittelwert (SD)	72,04 (11,3)	72,13 (12,5)
Motorische Fatigue, Mittelwert (SD)	25,03 (10,6)	25,5 (9,8)
Kognitive Fatigue, Mittelwert (SD)	23,35 (10,2)	24,49 (9,9)
Totale Fatigue, Mittelwert (SD)	48,39 (19,5)	50 (18,7)

Anmerkungen: n=80; CIS=Klinisch isoliertes Syndrom; PPMS=Primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS=Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; RS-13= Resilienzskala 13; SPMS=Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Klinische und demographische Daten der FU-Kohorte sind in Tabelle 3 ersichtlich. Insgesamt hatten 80 Patient\*innen (48 Frauen; 60%) eine FU-Untersuchung. Der Median der Zeitdifferenz zwischen BL und FU betrug 1,21 Jahre (IQR=1,05), der kürzeste Abstand lag bei 0,51 und der längste bei 3,13 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei der FU-Visite betrug 39,24 Jahre (SD=9,76), wobei die jüngste Person 20 und die älteste 58 Jahre alt war.

Auch im Follow-Up war die RRMS mit 72 Personen (90%), die am stärksten vertretene Verlaufsform. Weiters hatten 6 (7,5%) eine SPMS und 2 (2,5%) eine PPMS.

11,3% der FU-Kohorte nahmen zum Zeitpunkt der Visite keine Krankheitsmodifizierende Therapie ein. 20% (n=16) nahmen eine hochwirksame, 46,3% (n=37) eine moderat wirksame und 22,5% (n=18) eine niedrig wirksame Therapie ein. Bei 24 Patient\*innen

wurde zwischen BL- und FU-Visite eine Therapieänderung vorgenommen, wobei bei 8 Personen, welche zuvor keine medikamentöse Therapie hatten, eine solche eingeleitet wurde und bei 2 Personen die bestehende Therapie abgesetzt wurde. Weiters wurde bei 6 Personen eine Therapieeskalation von moderat auf hochwirksam und bei 5 Personen von gering auf moderat wirksam vorgenommen. Bei den übrigen 3 Patient\*innen wurden Wirkstoffe innerhalb der gleichen Potenzkategorie gewechselt (98).

Die Erkrankungsdauer lag in der FU-Gruppe zwischen 1,28 und 32,21 Jahren, mit einem Median von 8,2 (IQR=10,16). Die annualisierte Schubrate konnte für 78 Personen berechnet werden und lag zwischen 0,08 und 3,12 Schüben/Jahr, wobei der Median bei 0,29 (IQR=0,23) lag. Die EDSS-Werte lagen bei der FU-Visite zwischen 0,0 und 6,0 und der Median betrug 1 (IQR=2). Die GS konnte aufgrund fehlender Werte in den FU-Visiten nur für 65 Patient\*innen berechnet werden und lag hierbei im Mittel bei 1,9 m/s (SD=0,47), wobei die schnellste Person eine Geschwindigkeit von 2,54 m/s und die langsamste 0,66m/s erreichten.

Die Resilienz-Werte von 78 Patient\*innen lagen beim FU zwischen 37 und 91, mit einem Mittelwert von 72,13 (SD=12,47). Die totale Fatigue lag im Mittel bei 50 (SD=18,7) mit Werten zwischen 20 und 91. Die Werte der kognitiven Fatigue lagen im Mittel bei 24,49 (SD=9,91), wobei die Werte von 10 bis 45 reichten. Abschließend lagen die Werte der motorischen Fatigue zwischen 10 und 48. Der Mittelwert betrug hier 25,51 (SD=9,82). Hierbei wiesen 36,3% (n=29) der Patient\*innen keine, 20% (n=16) eine leichte, 17,5% (n=14) eine mittlere und 26,3% (n=21) eine schwere motorische Fatigue auf. Die Werte für totale Fatigue lagen hier im Vergleich zwischen 20 und 91 und der Mittelwert bei 50 (SD=18,7). 45% (n=36) hatten keine, 7,5% (n=6) hatten eine leichte, 20% (n=16) eine mittlere und 27,5% (n=22) eine schwere totale Fatigue.

Im Rahmen der FU-Visiten wiesen 64,6% der Frauen eine motorische und 60,4% zumindest eine leichte totale Fatigue auf. Hier bestand bei 62,5% der Männer eine motorische Fatigue und bei 46,9% eine totale Fatigue. In der FU-Kohorte war das Geschlechterverhältnis von 2,5:1 nur bei starker motorischer und totaler Fatigue zu beobachten. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die demographische Zusammensetzung der Fatigue-schweregrade im Vergleich zwischen den BL- und ihren FU-Untersuchungen.

**Tabelle 4: Demographische Eigenschaften der Fatigue Schweregrade – Baseline- und Follow-Up-Kohorte**

<b>Demographie der motorischen Fatigue</b>								
	Keine		Leicht		Mittel		Schwer	
	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL	FU
Weiblich, n (%)	21 (58)	17 (59)	4 (44)	8 (50)	6 (54)	8 (57)	17 (71)	15 (71)
Männlich, n (%)	15 (42)	12 (41)	5 (56)	8 (50)	5 (46)	6 (43)	7 (29)	6 (29)
Alter, Mittelwert (SD)	36 (9)	39 (10)	38 (9)	39 (9)	43 (12)	41 (12)	38 (9)	38 (9)
<b>Demographie der totalen Fatigue</b>								
	Keine		Leicht		Mittel		Schwer	
	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL	FU
Weiblich, n (%)	18 (51)	19 (53)	6 (43)	3 (50)	8 (73)	10 (62)	16 (80)	16 (73)
Männlich, n (%)	17 (49)	17 (47)	8 (57)	3 (50)	3 (27)	6 (38)	4 (20)	6 (27)
Alter, Mittelwert (SD)	36 (9)	40 (10)	41 (11)	35 (8)	37 (10)	39 (9)	39 (9)	40 (11)

Anmerkung: n=80

Um die Stabilität der Fatigue-Werte zwischen der BL- und FU-Kohorte zu berechnen, wurde mit den 80 BL-Patient\*innen mit passender FU-Visite ein T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Im Vergleich zwischen BL und FU zeigte sich über eine durchschnittliche Zeitspanne von 1,47 Jahren eine Verschlechterung der motorischen Fatigue im Mittel um 0,48 Punkte ( $p > 0,05$ ). Dies spiegelte eine leichte Verschlechterung der motorischen Fatigue wider, welche jedoch kein statistisch signifikantes Ausmaß annahm. Über denselben Zeitverlauf nahm die totale Fatigue im Mittel um 1,61 Punkte ( $p > 0,05$ ) zu, was ebenfalls eine leichte Verschlechterung ohne statistische Signifikanz ergab.

Abbildung 2 zeigt ein Boxplot-Diagramm, in welchem jeweils die Werte der motorischen und totalen Fatigue von den BL- und zugehörigen FU-Untersuchungen grafisch abgebildet werden ( $n=80$ ). Die y-Achse bildet hierbei die Punkte der FSMC ab, wobei die zu erreichenden Punkte bei motorischer Fatigue zwischen 10 und 50 und bei der totalen Fatigue zwischen 20 und 100 liegen (82).

Die Box umfasst alle Werte, welche zwischen dem 25. und 75. Perzentil liegen. Bei den BL-Untersuchungen lagen also 50% der Werte für motorische Fatigue zwischen 17 und 33, wobei der Median bei 25 Punkten lag und durch eine Linie in der Box markiert ist. Daraus lässt sich ableiten, dass 25% der Patient\*innen zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung FSMC-

Werte unter 17 hatten, was keiner motorischen Fatigue entspricht. Ebenso hatten 25% über 33 Punkte, was einer schweren motorischen Fatigue zuzuordnen ist (82). Der kleinste Wert lag bei 10 und der größte bei 48 (von 50 möglichen) Punkten. Im Vergleich dazu wiesen die Werte für motorische Fatigue im Rahmen der FU-Untersuchungen eine etwas geringere zentrale Streuung auf. Hier lagen 50% der Werte zwischen 19 und 32. Der Median lag bei 24. Der Mittelwert ist im Diagramm durch ein x markiert. Bei den FU-Testungen lag dieser mit 26 (SD=9,76) um einen Punkt höher als zur BL (25, SD=10,53). Der niedrigste Wert lag auch bei den FU-Visiten bei 10 und der höchste bei 48.

Die Werte der totalen Fatigue reichten bei den BL-Untersuchung von 20 bis 91. 50% der Werte lagen zwischen 32 und 62 Punkten. Der Median lag hier bei 48, genauso wie der Mittelwert (SD=19,39). Für die totale Fatigue lag der Mittelwert bei den FU-Untersuchungen mit 50 (SD=18,58) um 1,61 Punkte höher als bei der BL. Der Median hat sich mit 51 im Vergleich zur BL um 3 Punkte erhöht. Hier lagen 50% der Werte zwischen 34 und 64 Punkten. Das Maximum und das Minimum blieben mit 91 und 20 Punkten unverändert.

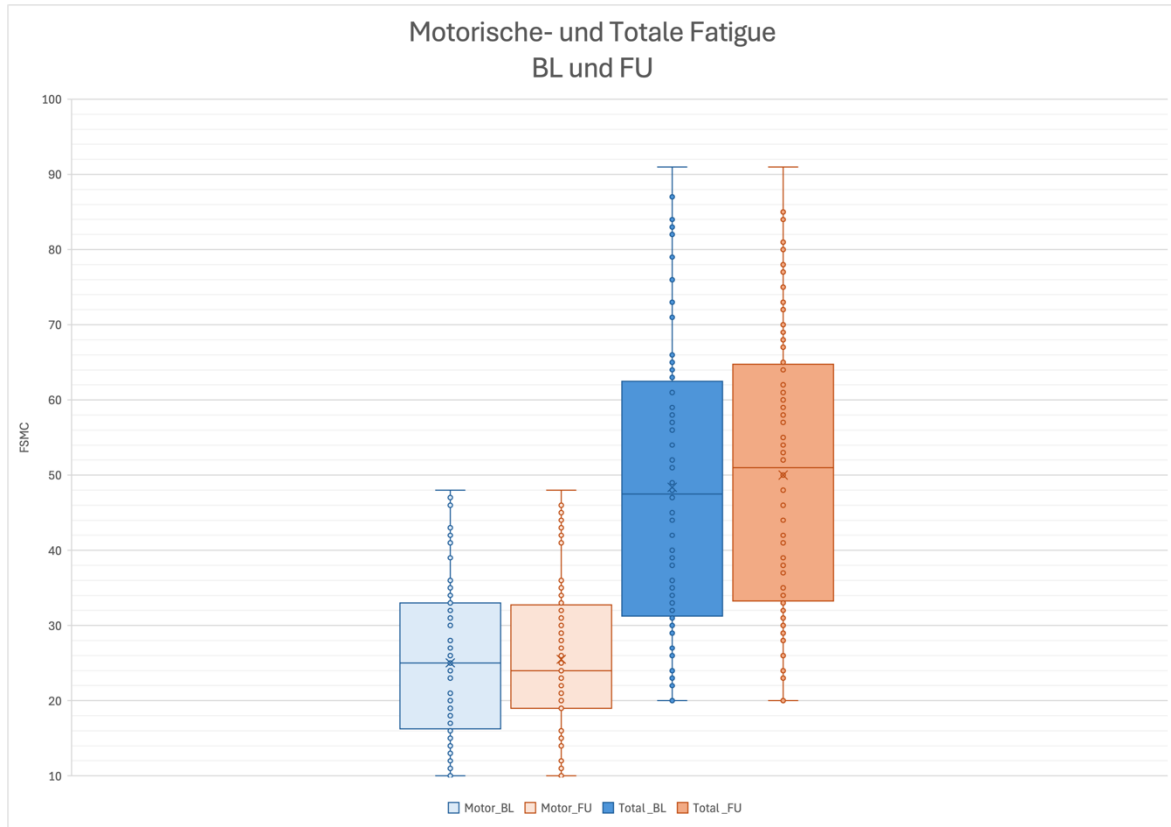


Abbildung 2: Boxplot – Gegenüberstellung motorischer und totaler Fatigue Baseline und Follow-Up. Anmerkung: n=80

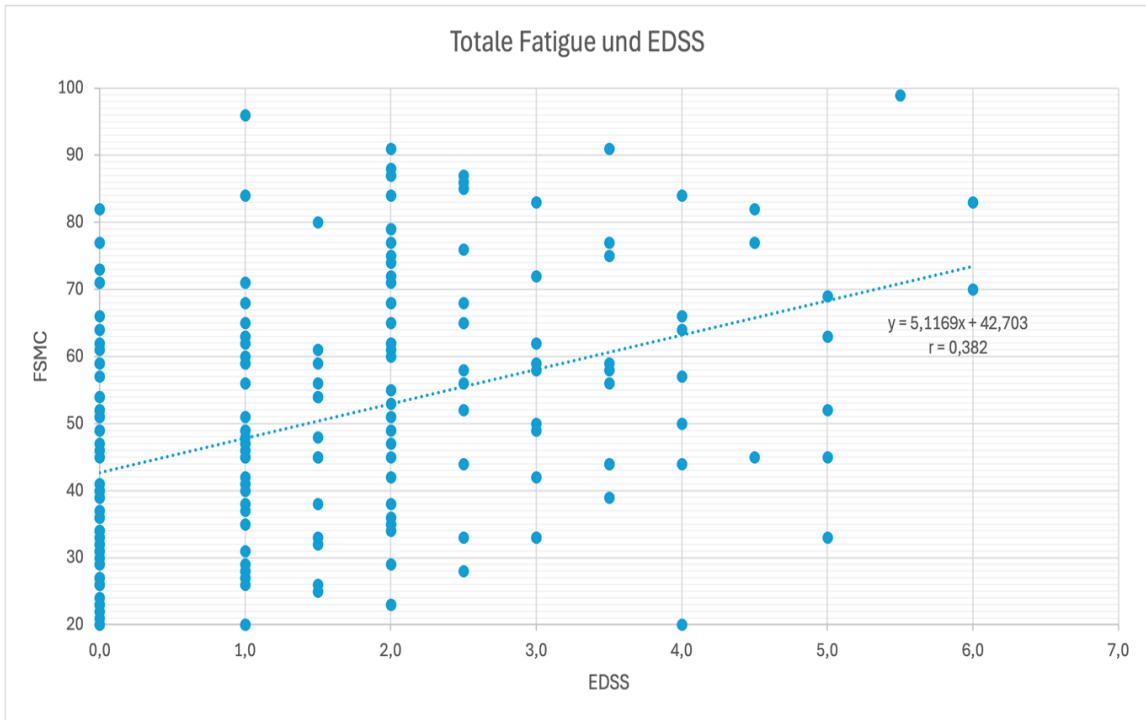
### **3.4 Fatigue und körperliche Beeinträchtigung**

Um den Zusammenhang der Fatigue mit körperlicher Beeinträchtigung zu überprüfen, wurden mit den Werten für motorische und totale Fatigue sowie EDSS und T25FW Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt.

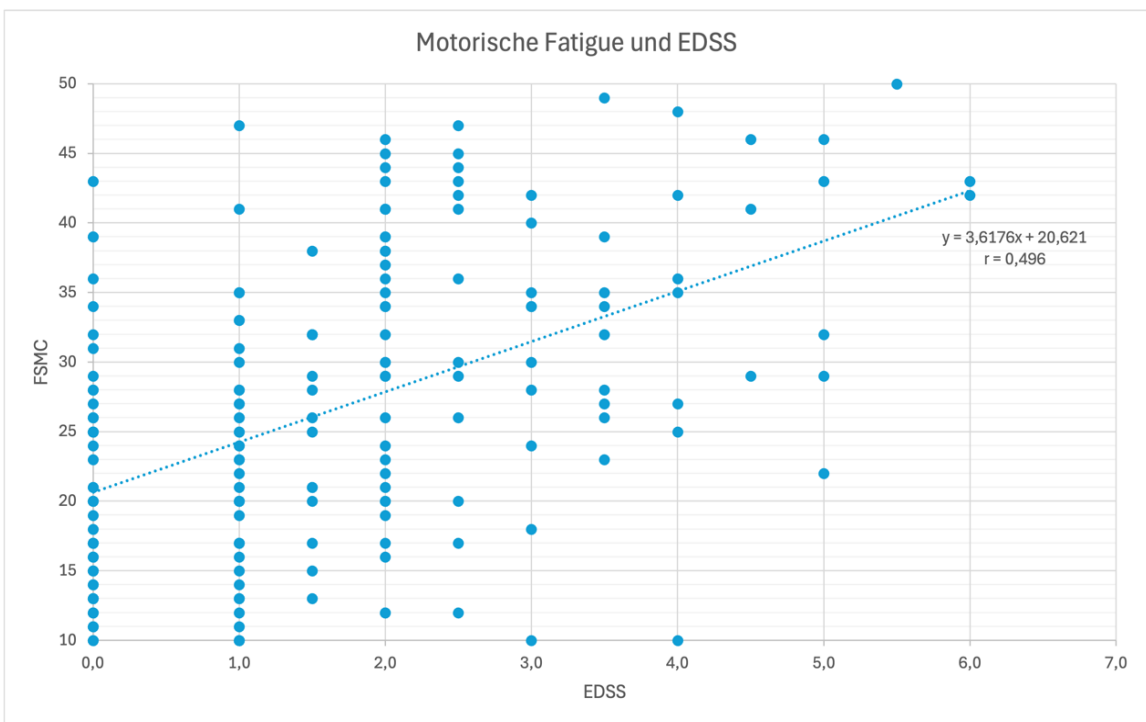
#### **3.4.1 Fatigue und EDSS**

Zur Überprüfung des Zusammenhangs (ZSMH) zwischen Fatigue und der allgemeinen körperlichen Beeinträchtigung wurden die FSMC-Werte für motorische und totale Fatigue als abhängige Variable definiert und die EDSS-Werte als unabhängige Variable. Die Korrelationsanalyse ergab hierbei sowohl für motorische als auch für totale Fatigue einen signifikanten direkten ZSMH mit den EDSS-Werten. Die Korrelation zwischen motorischer Fatigue und EDSS zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) von 0,496 ( $p < 0,001$ ) einen moderaten bis starken ZSMH. Die totale Fatigue wies hingegen einen etwas schwächeren, aber moderaten ZSMH mit der körperlichen Beeinträchtigung auf ( $r = 0,382$ ;  $p < 0,001$ ).

In den Abbildungen 3 und 4 werden die jeweiligen Zusammenhänge grafisch dargestellt. Aus den Regressionsgleichungen lässt sich ableiten, dass eine Erhöhung des EDSS um 1 eine Steigerung der motorischen Fatigue um durchschnittlich 3,62 Punkte zufolge hat. Die totale Fatigue erhöht sich durchschnittlich um 5,12 Punkte, wenn der EDSS um einen Punkt steigt. Weiters ist auffällig, dass die Werte sowohl für die motorische als auch die totale Fatigue stark streuen und es auch in den Bereichen niedriger EDSS-Werte sehr hohe Fatigue-Werte gibt. Trotz der Streuung lässt sich grafisch jedoch auch beobachten, dass besonders sehr niedrige Fatigue-Werte mit steigendem EDSS seltener vorkommen. Die Studienkohorte setzte sich aus vielen Patient\*innen mit niedrigen EDSS-Werten zusammen (Median 1,5; IQR=2,5), aus diesem Grund konzentrieren sich die Werte besonders in den niedrigen EDSS-Bereichen.



**Abbildung 3:** Streudiagramm – Korrelation motorische Fatigue und EDSS; Anmerkung: n=191



**Abbildung 4:** Streudiagramm – Korrelation totale Fatigue und EDSS; Anmerkung: n=191

### 3.4.2 Fatigue und T25FW

Um zu überprüfen ob auch ein Zusammenhang zwischen den Fatigue-Werten und einem kurzen, standardisierten Test zur Gangfunktion besteht, wurde die GS der Patient\*innen, erhoben mittels T25FW, für eine Korrelationsanalyse herangezogen.

Auch hier zeigten sowohl motorische als auch totale Fatigue einen signifikanten Zusammenhang mit der GS, welcher bei der motorischen Fatigue stärker ausgeprägt war. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,539$  ( $p < 0,001$ ) wies die motorische Fatigue einen starken negativen und signifikanten Zusammenhang mit der GS auf. Die totale Fatigue wies einen weniger starken, jedoch trotzdem signifikanten und moderaten indirekten Zusammenhang auf ( $r = -0,459$ ;  $p < 0,001$ ).

Abbildung 5 und 6 bilden die Korrelationen grafisch in einem Streudiagramm ab. Die Steigerung der GS um 1 m/s führt zu einer durchschnittlichen Abnahme der motorischen Fatigue um 11,78 Punkte. Bei der Totalen Fatigue ist es eine durchschnittliche Abnahme um 18,45 Punkte. Auch hier streuen die Fatigue-Werte stark. Sowohl bei motorischer als auch totaler Fatigue treten hohe FSMC-Werte trotz einer hohen GS auf. Im Allgemeinen ist jedoch auch hier zu beobachten, dass niedrige motorische und totale Fatigue-Werte mit einer Abnahme der GS seltener auftreten.

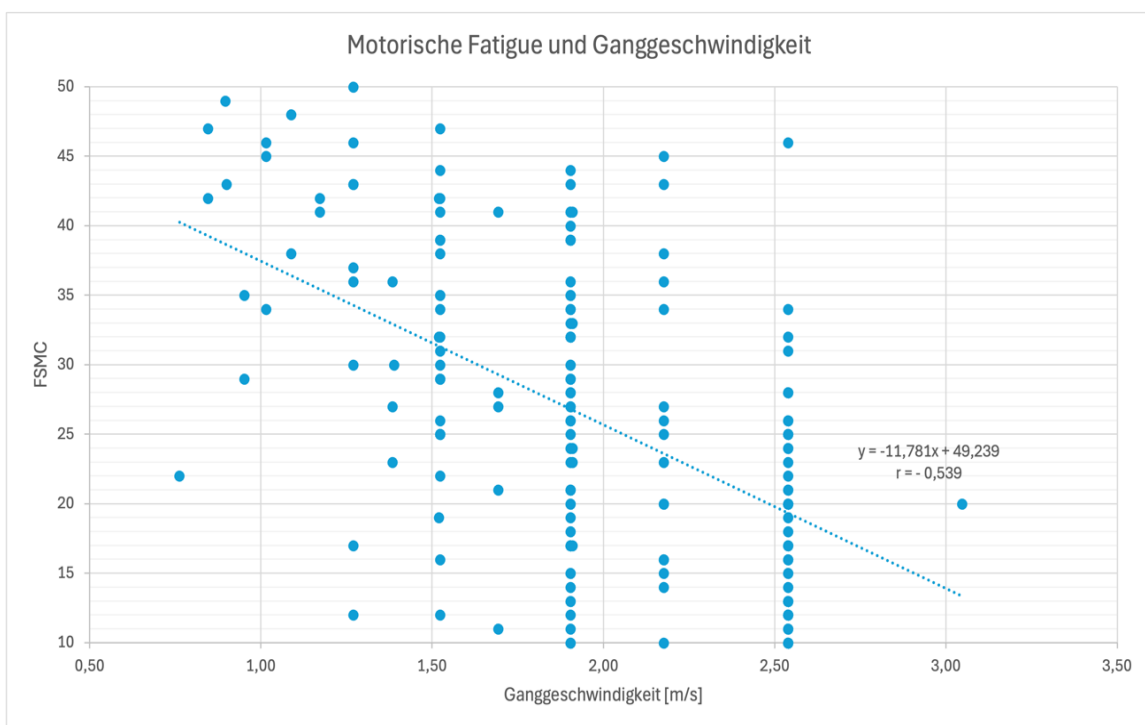


Abbildung 5: Streudiagramm – Korrelation motorische Fatigue und Ganggeschwindigkeit;  $n=191$

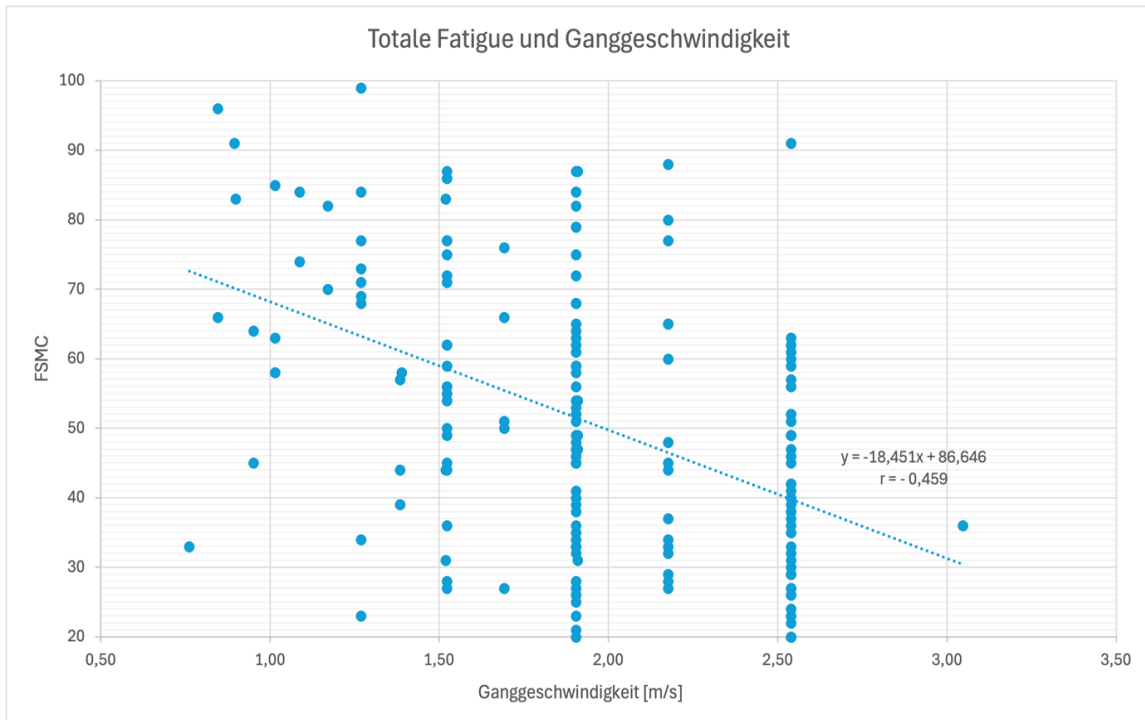


Abbildung 6: Streudiagramm – Korrelation totale Fatigue und Ganggeschwindigkeit; n=191

### 3.5 Einfluss der Resilienz auf motorische Fatigue

Die vierte Fragestellung dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob Resilienz einen möglichen moderierenden Einfluss auf den ZSMH zwischen motorischer Fatigue und körperlicher Beeinträchtigung hat. Dazu wurde in einem ersten Schritt in einem einfachen linearen Regressionsmodell untersucht, ob die Resilienz einen signifikanten Anteil an Varianz in der motorischen Fatigue erklären kann. Hierbei wurden die motorischen FSMC- und RS-13-Werte von 184 Patient\*innen verglichen, wobei die motorische Fatigue als abhängige und die Resilienz als unabhängige Variable definiert wurden. Die Regressionsanalyse ergab einen signifikanten moderaten negativen Zusammenhang zwischen motorischer Fatigue und Resilienz (Beta=-0,437;  $p < 0,001$ ). Durch die Resilienz konnten 19,1% der Varianz der motorischen Fatigue erklärt werden. Abbildung 7 stellt diesen Zusammenhang grafisch in einem Streudiagramm dar. Auf der y-Achse wird die motorische Punkteskala der FSMC abgebildet. Die x-Achse umfasst alle möglichen Werte der RS-13, wobei der niedrigste Wert in der Studienkohorte bei 43 lag. Die Werte weisen eine starke Streuung um die Regressionsgerade auf. Es ist zu erkennen, dass bei niedrigen RS-13 Werten seltener niedrige FSMC-Werte auftreten. Gleichzeitig gab es jedoch auch einige Patient\*innen mit hohen Resilienz-Werten, die trotzdem ebenfalls hohe FSMC-Werte aufwiesen.

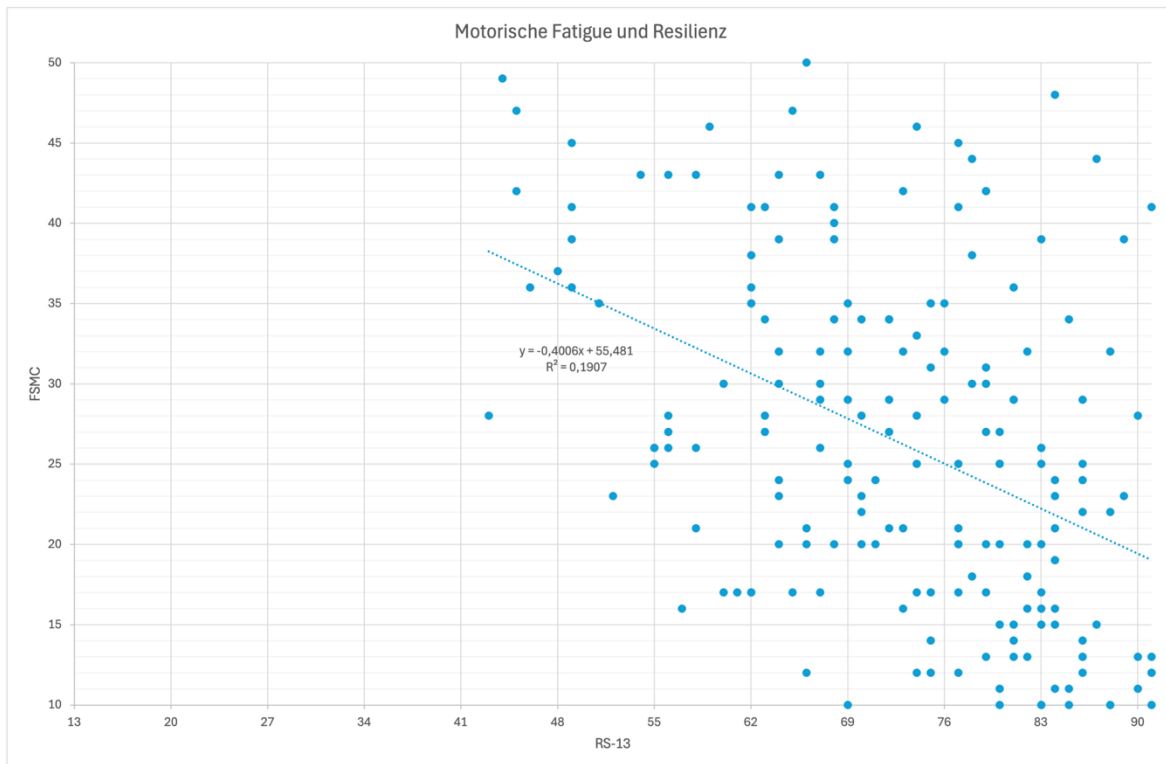


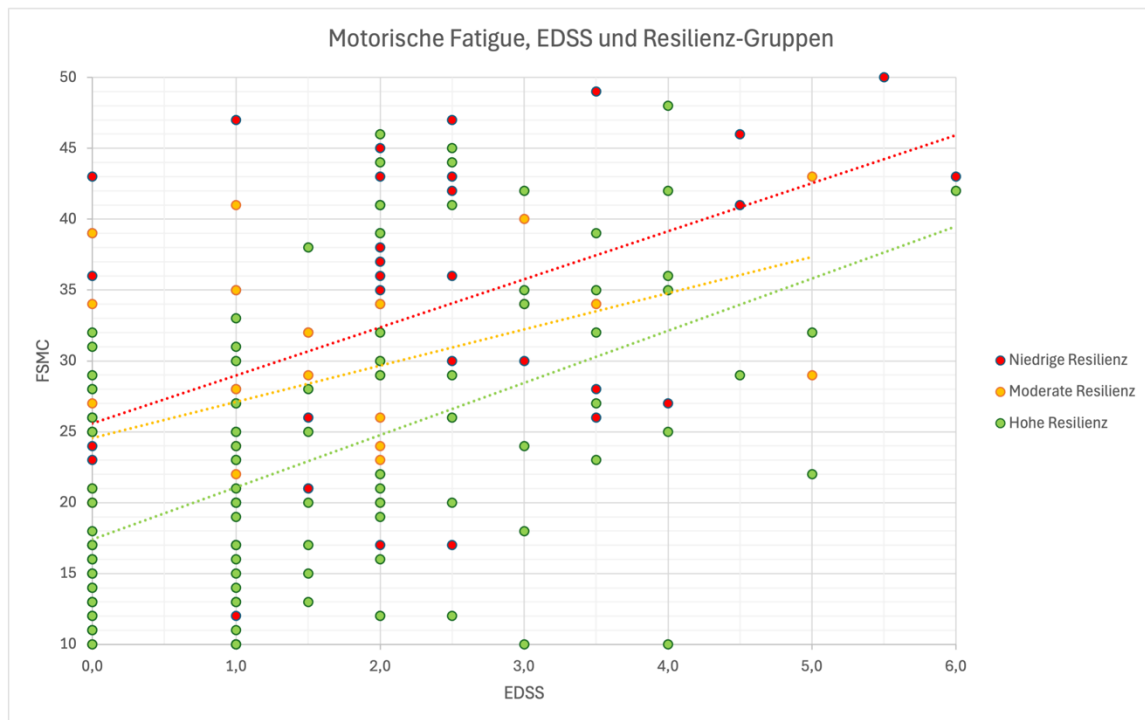
Abbildung 7: Streudiagramm – Zusammenhang motorische Fatigue und Resilienz; n=184

### 3.5.1 Resilienz und EDSS

Um den Einfluss der Resilienz auf motorische Fatigue und körperliche Beeinträchtigung (EDSS) zu untersuchen wurde eine Moderator-Analyse im Rahmen eines hierarchisch linearen Regressionsmodells angewendet. Hierbei wurden die EDSS- und Resilienz-Werte als unabhängige Variablen und die motorische Fatigue als abhängige Variable angenommen. Um den moderierenden Effekt der Resilienz zu untersuchen, wurde zusätzlich eine Variable (Moderator) durch Multiplikation der Mittelwertzentrierten RS-13- und EDSS-Werte berechnet. So gab es drei unabhängige Variablen im Regressionsmodell: EDSS, Resilienz und Moderator.

Die Berechnung ergab hierbei, dass Resilienz ( $\beta=-0,415$ ;  $p<0,001$ ) und EDSS ( $\beta=0,465$ ;  $p<0,001$ ) unabhängige, signifikante Prädiktoren der motorischen Fatigue waren und dass durch beide Variablen gemeinsam 39,9% der Varianz der motorischen Fatigue erklärt werden konnten. Darüber hinaus wies die Resilienz als Moderator jedoch keinen zusätzlichen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen EDSS und motorischer Fatigue auf (korrigiertes  $R^2=0,396$ ;  $\beta=0,006$ ;  $p>0,05$ ).

Das Streudiagramm in Abbildung 8 soll einen visuellen Überblick, über den nicht signifikanten moderierenden Effekt der Resilienz geben. Die Resilienz-Punkte der Studienkohorte wurden dafür anhand der für die RS-13 gültigen Cut-off-Werte in die Gruppen niedrig, moderat und hoch eingeteilt. Die FSMC-Werte für motorische Fatigue wurden als abhängige Variable auf der y-Achse und die EDSS-Werte als unabhängige Variable auf der x-Achse dargestellt. Anhand der unterschiedlichen farblichen Markierung wird ersichtlich, ob die Patient\*innen eine niedrige, moderate oder hohe Resilienz aufwiesen. Die eingezeichneten Trendlinien verlaufen für jede Resilienz-Ausprägung mit einer ähnlichen Steigung. Das veranschaulicht den nicht signifikanten Einfluss der Resilienz auf den Zusammenhang zwischen motorischer Fatigue und EDSS.



**Abbildung 8:** Streudiagramm – motorische Fatigue, EDSS und Resilienz-Gruppen; n=184. Für die Erstellung der Grafik wurden die Rohwerte der FSMC, des EDSS und der RS-13 herangezogen

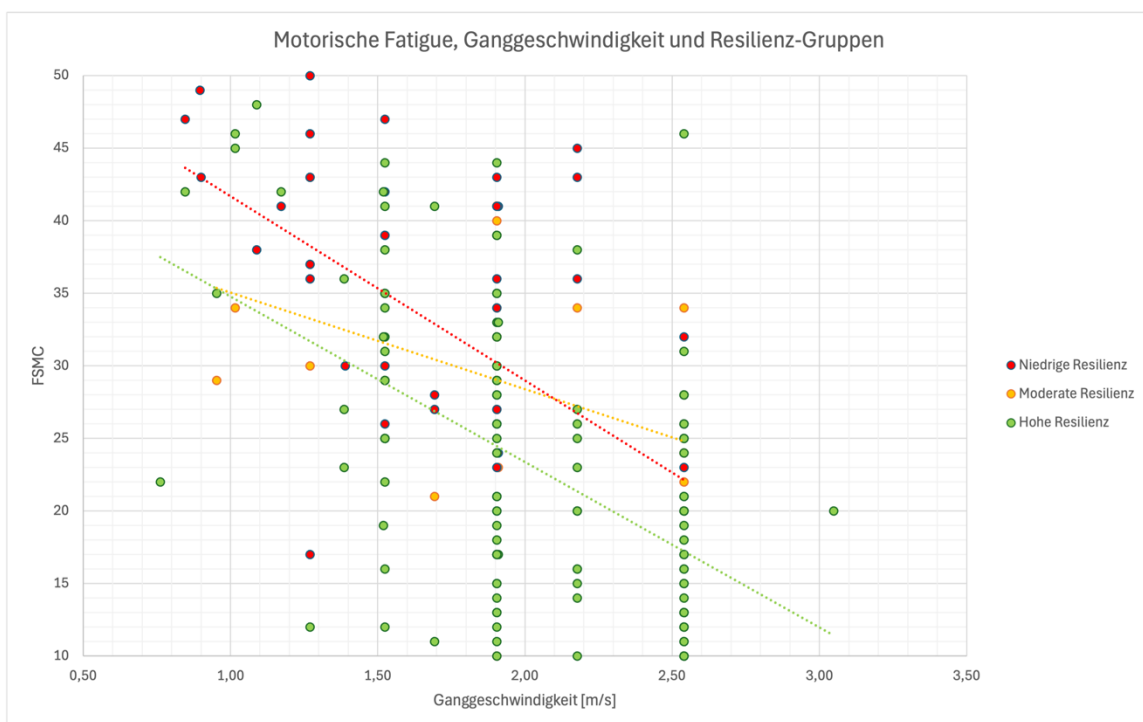
### 3.5.2 Resilienz und T25FW

Neben dem Einfluss der Resilienz auf motorische Fatigue und EDSS wurde auch der Einfluss auf motorische Fatigue und T25FW als weiteres Maß der körperlichen Beeinträchtigung untersucht. Für die Berechnung wurde die GS, welche auf den Messwerten des T25FW basiert, herangezogen. Der Moderator wurde auch hier aus dem Produkt der Mittelwertzentrierten Ganggeschwindigkeiten und Resilienz-Werte berechnet. Die

motorische Fatigue wurde als abhängige Variable und die GS, Resilienz und der Moderator als unabhängige Variablen definiert.

Auch hier waren Resilienz ( $\beta=-0,351$ ;  $p<0,001$ ) und GS ( $\beta=-0,472$ ;  $p<0,001$ ) unabhängig voneinander signifikante Prädiktoren und konnten gemeinsam 39,9% der Varianz der motorischen Fatigue erklären (korrigiertes  $R^2=0,399$ ). Die Resilienz wies darüber hinaus jedoch ebenfalls keinen zusätzlichen moderierenden Effekt auf den Zusammenhang zwischen GS und motorischer Fatigue auf (korrigiertes  $R^2=0,397$ ;  $\beta=-0,034$ ;  $p>0,05$ ).

In Abbildung 9 wird der Einfluss der Resilienz auf den Zusammenhang zwischen motorischer Fatigue und GS grafisch dargestellt. Wie in Abbildung 8 ist zu erkennen, dass insbesondere die Trendlinien der niedrigen und hohen Resilienz-Gruppen nahezu parallel verlaufen, was den geringen moderierenden Effekt der Resilienz widerspiegelt.



**Abbildung 9:** Streudiagramm – motorische Fatigue, Ganggeschwindigkeit und Resilienz-Gruppen;  $n=184$ . Für die Erstellung der Grafik wurden die Rohwerte der FSMC, Ganggeschwindigkeit und RS-13 herangezogen.

### 3.5.3 Explorative Zusatzanalyse

In einer explorativen Zusatzanalyse wurde untersucht, wie stark der Einfluss von relevanten demographischen und klinischen Merkmalen auf die Varianz der motorischen Fatigue ist. Hierfür wurden als demographische Variablen das Alter und das Geschlecht einbezogen.

Von den klinischen Merkmalen wurde die Medikamenteneinnahme (ja/nein) sowie die Erkrankungsdauer in Jahren berücksichtigt.

Die Regressionsanalyse ergab hierbei, dass die genannten demographischen und klinischen Variablen lediglich 4% der Varianz von motorischer Fatigue erklären (korrigiertes  $R^2=0,04$ ). Durch die Resilienz und den EDSS-Wert konnten zusätzlich weitere 36,4% der Varianz erklärt werden. Das Korrigierte  $R^2$  lag hier bei 0,404. Durch Resilienz und GS konnten zusätzlich zu den 4% weitere 34,9% (korrigiertes  $R^2=0,389$ ) der Varianz erklärt werden. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Regressionskoeffizienten der genannten Variablen und deren p-Werte.

*Tabelle 5: Hierarchisches lineares Regressionsmodell – Explorative Zusatzanalyse*

<b>Modell</b>	<b>Prädiktoren</b>	<b>Korrigiertes <math>R^2</math></b>	<b><math>\Delta R^2</math></b>	<b>Beta (<math>\beta</math>)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>1</b>	Alter	0,040	-	0,207	0,013
	Geschlecht			-0,122	0,096
	Medikamente (ja/nein)			0,022	0,766
	Erkrankungsdauer			0,014	0,861
<b>2a</b>	Modell 1 + RS-13, EDSS	0,404	0,364	-0,400, 0,463	<0,001
<b>2b</b>	Modell 1 + RS-13, GS	0,389	0,349	-0,350, 0,455	<0,001

Anmerkung:  $n=184$ , EDSS=Expanded Disability Status Scale; GS=Ganggeschwindigkeit basierend auf T25FW; RS-13=Resilienzskala 13

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die Prävalenz und Stabilität der MS-Fatigue in einer Kohorte von 191 Patient\*innen zu geben. Darüber hinaus sollten die Zusammenhänge von motorischer und totaler Fatigue mit körperlicher Beeinträchtigung sowie die Resilienz als möglicher Einflussfaktor auf diese untersucht werden.

### 4.1 Prävalenz der Fatigue

In der Studienkohorte (n=191) wiesen 62,8% (n=120) der Patient\*innen zumindest eine leichte totale Fatigue auf und 61,8% (n=118) der untersuchten Personen hatten eine leichte bis schwere motorische Fatigue.

Im Vergleich dazu wurde in einer dänischen Studie mit 79 Patient\*innen unter Verwendung der FSMC eine Prävalenz von 84% für totale Fatigue beschrieben (62). Die Erkrankungsdauer und die Verlaufsform der MS waren in dieser Studie mit unserer Kohorte gut vergleichbar. Die Erkrankungsdauer lag im Median bei 9 Jahren (IQR=10,5; Vgl. hier: 8,3 Jahre; IQR=11,4) und mit 90% war die RRMS im gleichen Ausmaß vertreten (62). Die untersuchte Stichprobe war in der dänischen Studie jedoch deutlich kleiner als die hier zugrundeliegende Kohorte und der EDSS fiel mit einem Median von 2,5 (IQR=2,25) höher aus (Vgl. hier: 1,5; IQR=2,5) (62). Weiters waren die Patient\*innen älter und das Geschlechterverhältnis stärker ausgeprägt – der Median für das Alter lag mit 42 Jahren (IQR=14,3) 4 Jahre über dem Median unserer Kohorte und 76% der Proband\*innen in der dänischen Studie waren Frauen (Vgl. hier: 59,2% Frauen) (62). In einer norwegischen Querschnitt-Kohortenstudie mit 1454 Proband\*innen lag die Fatigue-Prävalenz unter Verwendung der FSMC mit 81% für totale und 82% für motorische Fatigue ebenfalls höher als in der hier vorliegenden Diplomarbeit (99). Auch diese Kohorte war deutlich älter (medianes Alter von 52 Jahren; IQR= 13,2) und wies eine stärkere klinische Beeinträchtigung (EDSS von 2,5; IQR=3,5) auf als die Kohorte der hier vorliegenden Arbeit (99).

Diese Ergebnisse decken sich mit der Fatigue-Prävalenz von 50-97%, welche in der Literatur beschrieben wird (71,73,82,100). Die starke Varianz der beschriebenen Prävalenzschätzungen könnte neben den Unterschieden in der Zusammensetzung der Studienpopulationen auch auf verschiedene Messmethoden für Fatigue zurückgeführt

werden. In der erwähnten dänischen Studie zeigte sich beispielsweise ein Unterschied in der Fatigue-Prävalenz von 21% unter der Verwendung der FSMC (84%) und der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS; 63%) (62). Die FSMC weist eine besonders hohe Sensitivität (88,7%) und Spezifität (83%) für motorische und kognitive Fatigue auf (ROC-Area: 0,93, 90% KI: 0,91-0,95) und korreliert dennoch stark mit der MFIS ( $r=0.829$ ) sowie der Fatigue Severity Scale (FSS;  $r=0.797$ ), welche die beiden anderen gängigsten Fatigue-Fragebögen darstellen (81).

Englund et al. beschreiben in ihrer Querschnittstudie mit 2165 Proband\*innen einen engen Zusammenhang zwischen selbst eingeschätzter Fatigue (FSMC) und der Stärke der körperlichen Beeinträchtigung (101). Die Patient\*innen, deren Daten für diese Diplomarbeit herangezogen wurden, waren alle in ambulanter Behandlung und wiesen überwiegend eine relativ kurze Erkrankungsdauer sowie niedrige EDSS-Werte auf. Weiters waren die Probandinnen\*innen im Durchschnitt jünger als in den oben genannten Studien. Dies können mögliche Gründe dafür sein, dass die Fatigue-Prävalenz in unserer Kohorte im Vergleich zu den Werten der oben beschriebenen Studien niedriger ausfällt. Zudem zeigten 90% der untersuchten Patient\*innen die Verlaufsform einer RRMS, wobei es Hinweise dafür gibt, dass Fatigue stärker mit progredienten MS-Formen assoziiert sein könnte als mit einem schubförmigen Verlauf (102–104). Umgekehrt gibt es jedoch auch Studien, die diesen Zusammenhang in keinem signifikanten Ausmaß finden (99,101,105,106). Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass Xiaodong Yi et al. in ihrer Meta-Analyse einen abnehmenden Trend der Fatigue-Prävalenz insbesondere seit 2020 beschreiben, welchen sie auf Fortschritte in der Fatigue-Therapie zurückführen (104).

Die Studienkohorte setzte sich allgemein aus mehr Frauen ( $n=113$ ) als Männern ( $n=78$ ) zusammen, was der typischen Prävalenzverteilung der MS entspricht (2). Das Verhältnis lag mit 1,5:1 dennoch unter dem für Österreich beschriebenen Geschlechterverhältnis von 2,2:1 (9). In der Literatur wird neben der MS auch die Fatigue häufiger bei Frauen als bei Männern beobachtet (104,107). So wird sowohl in der oben genannten Meta-Analyse aus dem Jahr 2024 zur globalen Fatigue-Prävalenz bei MS als auch in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2023 zur Fatigue-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung eine höhere Prävalenz bei Frauen beschrieben (104,107). Diese Beobachtung konnte auch bei den von uns untersuchten MS-Patient\*innen gemacht werden. Die Fatigue Prävalenz in unserer Studienkohorte war unter den weiblichen Patient\*innen sowohl für motorische (65,5% vs. 56,4%) als auch totale (69% vs. 53,9%) Fatigue höher als bei Männern. Beim Vergleich der demographischen

Zusammensetzung der Fatigue-Gruppen (keine, leichte, mittlere und starke Fatigue) war mit stärkerer Ausprägung der Fatigue, insbesondere in der gesamten Studienkohorte, ein Anstieg im Geschlechterverhältnis zur weiblichen Seite zu beobachten. Während das Geschlechterverhältnis in den Gruppen ohne und mit leichter Fatigue ausgeglichen war, konnte eine Zunahme des Verhältnisses auf bis zu 2,5:1 (w:m) bei schwerer Fatigue beobachtet werden. Das stärker ausgeprägte Geschlechterverhältnis (2,5:1) bei schwerer Fatigue konnte auch in der kleineren Stichprobengröße der Follow-Up-Untersuchungen beobachtet werden. Ein signifikanter ZSMH dieser deskriptiven Beobachtung wurde jedoch nur für die totale Fatigue und das Geschlecht festgestellt. In der oben beschriebenen norwegischen Querschnitt-Kohortenstudie von Broch et al. wurde ebenfalls eine höhere Fatigue-Prävalenz bei Frauen (83% vs. 78%) beschrieben (99). Diese blieb auch unter Berücksichtigung der EDSS-Werte, des Alters sowie Depression und Angst signifikant (99). Lerdal et al. und Colosimo et al. beschreiben diese geschlechterspezifischen Prävalenzunterschiede der Fatigue bei MS-Patient\*innen hingegen nicht (103,106). Hierbei ist zu erwähnen, dass in beiden Studien die FSS genutzt wurde, wobei in der Studie von Colosimo et al. aus dem Jahr 1995 lediglich 3 ausgewählte Fragen der FSS verwendet wurden, was einen möglichen Selektionsbias darstellt und die Vergleichbarkeit einschränkt.

Die Studienlage zu den Ursachen der geschlechterspezifischen Prävalenz-Unterschiede bei Fatigue ist uneindeutig (104). In einem Artikel von Lasselin et al. wird, unabhängig von MS, ein mögliches Erklärungsmodell für verstärkte Fatigue bei Frauen diskutiert, welches auf einer erhöhten Anfälligkeit für negative Folgen immunvermittelter Verhaltensänderung basiert (108). Hierbei wird diskutiert, dass Frauen in in-vivo Experimenten eine stärkere Immunantwort als Männer aufweisen und insbesondere durch wiederholte Immunaktivierung aufgrund biologischer und hormoneller Faktoren anfälliger für Langzeiteffekte von Entzündungen sind. Darüber hinaus liegt bei Frauen möglicherweise eine stärkere Verbindung zwischen peripheren Entzündungsreaktionen und neuronaler Aktivierung, insbesondere der Insula vor, welche für interozeptive Signale verantwortlich ist (108). Dies könnte in Zusammenhang mit der Beobachtung von Hanken et al. auch ein mögliches Erklärungsmodell für stärkere Fatigue Betroffenheit bei MS-Patientinnen sein (109). In dieser Studie mit 136 Proband\*innen wird beschrieben, dass die Fatigue-Werte bei Schubereignissen, welche zu einer behandlungspflichtigen Hospitalisierung führten, im Rahmen der akuten Entzündung und sechs Wochen danach deutlich höher lagen als vor dem Ereignis (109). Da Frauen auch in der Allgemeinbevölkerung häufiger eine höhere Fatigue-

Belastung angeben (110), ist jedoch davon auszugehen, dass auch bei der MS-Fatigue neben spezifischen Pathomechanismen ein komplexes Zusammenspiel von biologischen, hormonellen sowie psychosozialen Faktoren maßgeblich an der Ausprägung von Fatigue beteiligt ist.

Beim Vergleich der demographischen Eigenschaften der Fatigue-Gruppen fiel weiters auf, dass das durchschnittliche Alter in den Gruppen mit schwerer motorischer (41,84 Jahre) und totaler (42,33 Jahre) Fatigue etwa 3 Jahre über dem Durchschnittsalter der gesamten Studienkohorte (38,91 Jahre) lag. Eine Korrelationsanalyse zeigte zudem sowohl für motorische als auch totale Fatigue und Alter einen schwach positiven signifikanten Zusammenhang. Diese Ergebnisse deuten jedoch lediglich auf einen leichten Zusammenhang zwischen Fatigue und Alter hin. Die Beobachtung im Altersunterschied konnte in den Follow-Up-Untersuchungen nicht gemacht werden. Dies könnte auf die deutlich kleinere Stichprobengröße des Follow-Ups im Vergleich zur Studienkohorte zurückzuführen sein.

In der Studie von Broch et al. wurde zwar auch ein Anstieg der Fatigue-Prävalenz mit steigendem Alter beobachtet, dieser war jedoch unter Berücksichtigung des Geschlechts, des EDSS sowie Depression und Angst nicht länger signifikant (99). In der Studie wird beschrieben, dass die Schwere der Erkrankung (EDSS) mit dem Alter zunimmt und sich die Fatigue wiederum mit steigendem EDSS erhöht (99). Diese Zusammenhänge stützen die oben genannte Annahme, dass die allgemeine Prävalenz für Fatigue in unserer Kohorte aufgrund der jungen Population mit milder körperlicher Beeinträchtigung niedriger ausfällt, weisen jedoch auch darauf hin, dass kein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen Fatigue und Alter besteht. In Konkordanz mit dieser Annahme steht der Umstand, dass im Rahmen der Follow-Up-Visiten kein offensichtlicher Altersunterschied zwischen den Patient\*innen ohne und mit Fatigue vorlag. Krupp et al. beschreiben in ihrem Review aus dem Jahr 1996 ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Fatigue und Alter (100).

## **4.2 Stabilität der Fatigue**

Im direkten Vergleich zeigten sich die Fatigue-Werte über eine durchschnittliche Zeitspanne von 1,5 Jahren sowohl für motorische als auch totale Fatigue stabil. Die motorische Fatigue hat zum Zeitpunkt der Follow-Up-Visiten mit durchschnittlich 0,48 Punkten und die totale

Fatigue mit 1,61 Punkten in einem leichten, jedoch nicht signifikanten Ausmaß zugenommen.

Zwischen den BL-Visiten und ihren FU-Visiten zeigte sich auch keine starke Veränderung in den Fatigue-Prävalenzen. Zur BL (n=80) wiesen 56% (n=45) eine totale und 55% (n=44) eine motorische Fatigue auf. Im Rahmen ihrer Follow-Up-Visiten lag die Prävalenz der totalen Fatigue bei 55% (n=44) und der Anteil der Patient\*innen mit motorischer Fatigue ist auf 63,7% (n=51) gestiegen. Der Anstieg der motorischen Fatigue könnte neben der Krankheitsprogression einzelner Patient\*innen auch auf eine Veränderung der individuellen Lebensumstände, der Wahrnehmung oder auch auf saisonale Schwankungen zurückzuführen sein (111). So stieg die Prävalenz der leichten motorischen Fatigue zwischen den BL und FU-Visiten von 11,3% auf 20%, während die schwere motorische Fatigue von 30% auf 26,3% sank. Zusammengefasst spricht das für keine signifikante Verschlechterung der motorischen Fatigue.

Da Fatigue in der Literatur meist als chronisches Symptom beschrieben wird (75), welches stark mit der Erkrankungsdauer und körperlicher Beeinträchtigung zusammenhängt (104), wurde aufgrund des kurzen Abstandes zwischen BL- und FU-Visiten sowie der milden körperlichen Beeinträchtigung in der untersuchten Kohorte, von einer nicht signifikanten Verschlechterung der Fatigue ausgegangen. Die stabilen Fatigue-Werte stimmen darüber hinaus mit den Ergebnissen einer Longitudinalstudie von Bernstein et al. überein. In dieser Studie mit 255 MS-Patient\*innen wurden unter Verwendung der Daily Fatigue Impact Scale ebenfalls keine signifikanten Schwankungen der Fatigue über einen Untersuchungszeitraum von 3 Jahren festgestellt (112).

### **4.3 Fatigue und körperliche Beeinträchtigung**

Im Rahmen der Korrelationsanalysen zwischen Fatigue und EDSS wurde für totale Fatigue ein moderater und für motorische Fatigue ein etwas stärkerer Zusammenhang mit dem EDSS gefunden. Diese Ergebnisse zeigen, dass Fatigue und insbesondere motorische Fatigue moderat bis stark mit der körperlichen Beeinträchtigung durch die MS zusammenhängen. Der stärkere Zusammenhang zwischen motorischer Fatigue und EDSS ist insofern zu erwarten, da im Rahmen des motorischen Teils der FSMC explizit nach Empfindungen, die mit körperlicher Erschöpfung verbunden sind, gefragt wird, während bei den totalen FSMC-Werten auch die Werte der kognitiven Fatigue vertreten sind (81). Hierbei ist zu erwarten, dass kognitive Erschöpfung weniger stark durch körperliche Beeinträchtigung beeinflusst

wird als motorische. Englund et al. untersuchen in ihrer Studie, unter Verwendung der FSMC, die Zusammenhänge zwischen kognitiver sowie motorischer Fatigue und der körperlichen Beeinträchtigung (101). Sie beschreiben, dass bei Patient\*innen mit EDSS-Werten von  $\geq 6$  die Werte der kognitiven Fatigue im Mittel um 7 Punkte höher ausfallen, als bei Patient\*innen mit EDSS-Werten zwischen 0-2,5, während die motorische Fatigue im Mittel um 11 Punkte höher liegt (101). Auch Broch et al. beschreiben einen signifikanten Unterschied in der Fatigue-Prävalenz in Abhängigkeit von der Höhe der EDSS-Werte. So wiesen in dieser Studie 66% der Personen mit einem EDSS von  $>3$  eine schwere Fatigue auf, während bei Personen mit einem EDSS  $<3$  nur 48% an einer schweren totalen Fatigue litten. Zudem blieb der EDSS in dieser Studie auch unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Depression sowie Angst ein unabhängiger signifikanter Prädiktor für die FSMC-Werte ( $\beta=0,243$ ;  $p<0,001$ ), wobei Depression und Angst in dieser Studie den stärksten Zusammenhang mit Fatigue aufwiesen ( $\beta=0,557$ ;  $p<0,001$ ) (99). Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Erkenntnissen einer Meta-Analyse von Xiaodong Yi et al., in welcher ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Fatigue und EDSS-Werten beschrieben wird (104).

Die Korrelationen zwischen der Fatigue und dem T25FW fielen in unserer Kohorte stärker aus als mit den EDSS-Werten. Hier lag zwischen totaler Fatigue und T25FW ein moderater negativer Zusammenhang vor, während die motorische Fatigue eine starke negative Korrelation aufwies. Dies legt die Annahme nahe, dass Fatigue besonders mit Schädigungen in den Subklassen des EDSS zusammenhängen könnte, die die Motorik beeinflussen wie z.B. der Pyramidenbahn und des Kleinhirns. Der EDSS ist ein breiteres Maß der körperlichen Beeinträchtigung und Gangbeeinträchtigungen werden erst ab Werten von 4 oder höher berücksichtigt (58), wobei in unserer Kohorte die meisten Patient\*innen EDSS-Werte unter 4 aufwiesen. Der T25FW ermöglicht hingegen zwar nur die Beurteilung der GS, ist jedoch allgemein ein objektiverer Test als die EDSS, der stärker auf der subjektiven Einschätzung der/des beurteilenden Expert\*in beruht (113). Die Annahme, dass Fatigue besonders mit der Gangbeeinträchtigung zusammenhängt, könnte an dieser Stelle dazu passen, dass in der Literatur häufig eine höhere Fatigue-Prävalenz bei Personen mit EDSS-Werten von 4 oder höher beschrieben werden (101,104).

## 4.4 Fatigue und Resilienz

Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde ein signifikanter moderater Zusammenhang zwischen motorischer Fatigue und Resilienz gefunden, wobei die Resilienz 19,1% der Varianz von motorischer Fatigue vorhersagen konnte. Zudem erklärten die Resilienz und der EDSS gemeinsam knapp 40% der Schwankungen der motorischen Fatigue. Es wurde darüber hinaus jedoch kein moderierender Effekt der Resilienz auf den Zusammenhang zwischen körperlicher Beeinträchtigung und motorischer Fatigue gefunden. Das gleiche Ergebnis zeigte sich für den Einfluss der Resilienz auf motorische Fatigue und T25FW. Auch hier erklärten die Resilienz und der T25FW gemeinsam knapp 40% der Varianz der motorischen Fatigue und es bestand darüber hinaus kein moderierender Effekt der Resilienz. Die Resilienz, der EDSS und der T25FW stellten jedoch auch jeweils unabhängige signifikante Prädiktoren der motorischen Fatigue dar. In einer explorativen Zusatzanalyse wurde zudem festgestellt, dass durch demographische Eigenschaften (Alter und Geschlecht) sowie klinische Faktoren (Medikamenteneinnahme: ja/nein und Erkrankungsdauer in Jahren) lediglich 4% der motorischen Fatigue erklärt wurden, während EDSS bzw. T25FW und Resilienz wiederum 36% bzw. 35% der Varianz erklärten.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass neben der körperlichen Beeinträchtigung die Resilienz als unabhängiger neuropsychologischer Faktor eine signifikante Rolle in der Ausprägung der motorischen Fatigue spielt, wobei dieser Zusammenhang auch unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht sowie Medikamenteneinnahme und Erkrankungsdauer bestehen bleibt. Die Beziehungen zwischen motorischer Fatigue und EDSS bzw. T25FW werden durch Resilienz jedoch nicht beeinflusst.

In Abbildung 8 wird ersichtlich, dass sowohl die Trendlinie der Gruppe mit hoher Resilienz als auch die der Gruppe mit niedriger Resilienz nahezu parallel verlaufen. Dies veranschaulicht, dass der Zusammenhang zwischen motorischer Fatigue und EDSS durch Resilienz nicht beeinflusst wird. Die Trendlinie der hohen Resilienz weist jedoch einen niedrigeren Ausgangspunkt auf der y-Achse (FSMC-Werte) auf und verläuft dann mit steigendem EDSS konstant unter der Trendlinie der Gruppe mit niedriger Resilienz. Aufgrund dieser grafischen Interpretation und den Ergebnissen der Regressionsanalysen könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass die Resilienz einen protektiven Einfluss auf motorische Fatigue haben könnte und Personen mit hoher Resilienz unabhängig von körperlicher Beeinträchtigung niedrigere motorische Fatigue aufweisen, was in der klinischen Praxis im Sinne von Resilienz-Trainings präventiv genutzt werden könnte. So

werden in einer Meta-Analyse zur Resilienzförderung bei Menschen mit chronischen Erkrankungen kognitive, problemorientierte sowie selbstwertsteigernde Interventionen als Therapieoptionen genannt, während Penner et al. kognitive Verhaltenstherapie und Achtsamkeitstraining als vergleichbare Ansätze zur Behandlung von MS-Fatigue beschreiben (73,89).

Ploughman et al. beschreiben in einer Gruppe von 743 MS-Patient\*innen im Alter zwischen 55 und 88 Jahren mit einer Erkrankungsdauer von mindestens 20 Jahren ebenfalls einen Zusammenhang zwischen hohen Resilienz-Werten und einer niedrigeren Fatigue (90). Die Fatigue wurde in dieser Studie mittels einer visuellen Analogskala und die Resilienz mittels einer Resilienz Skala mit 14 Fragen ermittelt, wobei Patient\*innen aus der Gruppe mit hoher Resilienz um 20% niedrigere Fatigue-Werte aufwiesen als jene aus der Gruppe mit niedriger Resilienz. In dieser Studie wurden Depression, Fatigue und Resilienz zudem als die drei wichtigsten Einflussfaktoren für ein gesundes Altern bei MS-Patient\*innen genannt (90). In einer israelischen Studie wurde die Connor Davidson Resilienz Skala zur Messung der Resilienz und die FSS als Maß für die Fatigue verwendet. 71,4% der Proband\*innen wiesen eine schwere Fatigue auf und die Resilienz fiel mit durchschnittlich 22 von 40 Punkten im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrig aus (87). Novak et al. beschreiben in dieser Studienkohorte ebenfalls einen signifikanten moderaten ( $r=-0,463$ ;  $p<0,001$ ) indirekten Zusammenhang zwischen den überwiegend sehr hohen Fatigue- und sehr niedrigen Resilienz-Werten (87). In der Studie von Kasser et al. wurde in einer Kohorte mit 359 Patient\*innen unter Verwendung der Brief Resilience Scale und der MFIS auch ein signifikanter starker ( $r=-0,54$ ;  $p<0,001$ ) Zusammenhang zwischen Resilienz und Fatigue und zudem ein positiver Zusammenhang zwischen Resilienz und Lebensqualität beschrieben (86). Die Erkenntnisse der beschriebenen Literatur stützen also das Ergebnis dieser Arbeit, dass ein Zusammenhang zwischen Resilienz und Fatigue besteht, was auf einen möglichen Nutzen von gezielt eingesetzten Resilienz-Trainings bei MS-Patient\*innen hindeuten könnte.

#### **4.5 Limitationen**

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen unter Berücksichtigung einiger methodischer Einschränkungen betrachtet werden. Wie oben erwähnt, stammen die Daten der untersuchten Patient\*innen aus ambulanten Routinekontrollen der MS-Ambulanz am Universitätsklinikum Graz. Dadurch ergab sich eine homogene Zusammensetzung der

Studienkohorte mit Patient\*innen aus einer ähnlichen urbanen Region, welche insgesamt jünger waren und mildere Krankheitsverläufe aufwiesen. Inwiefern sich die Ergebnisse für weitere Kohorten mit älteren und stärker beeinträchtigten Patient\*innen sowie Personen einer anderen ethnischen Herkunft generalisieren lassen, könnte man in zukünftigen Studien untersuchen. Es wurde auch keine einheitliche Folgevisiten-Dauer definiert, wodurch die Zeiten zwischen BL- und FU-Untersuchungen eine starke Varianz aufwiesen. Weiters wurden in dieser Arbeit keine physischen sowie psychischen Komorbiditäten berücksichtigt und darüber hinaus der mögliche Einfluss spezifischer MS-Therapien sowie anderer medikamentöser Therapien ebenfalls nicht einbezogen. Daher ließ sich ein Einfluss etwaiger Komorbiditäten und medikamentöser Therapien auf die Fatigue und den T25FW nicht ausschließen. Schließlich lag auch keine Information darüber vor, ob Fatigue-Symptome bereits vor der MS-Diagnose bestanden, was die Einschätzung, inwieweit Fatigue als spezifisches Symptom der MS oder als prädisponierender individueller Faktor zu betrachten ist, erschwert.

#### **4.6 Conclusio**

Multiple Sklerose ist eine progressive, neuroinflammatorische Erkrankung mit neurodegenerativer Komponente, für die bis jetzt keine kurativen Therapieoptionen bestehen. Sie ist jene Erkrankung, die am häufigsten zu körperlicher Beeinträchtigung bei jungen Erwachsenen führt (2). Ein Großteil der MS-Patient\*innen wird im Laufe ihrer Erkrankung zumindest einmal mit Fatigue konfrontiert (71,73). Bei Fatigue handelt es sich um ein überwältigendes Gefühl der Ermüdung, das in keinem Verhältnis zu der geleisteten körperlichen oder geistigen Tätigkeit steht und über gewöhnliche Erschöpfung hinausgeht (71,73). Fatigue ist jenes Symptom, welches häufig als am stärksten beeinträchtigend wahrgenommen wird, einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen hat und zudem oft zu einer frühzeitigen Pensionierung führt (71,73). Trotz der großen Prävalenz und des Leidensdrucks eines großen Teils der MS-Patient\*innen ist die Fatigue bis heute nicht vollständig verstanden und es gibt keine zufriedenstellende Therapie (71,73). Aus diesem Grund war es das Ziel dieser Arbeit, die Fatigue-Prävalenzen der MS-Patient\*innen der Universitätsklinik Graz zu evaluieren und darüber hinaus deren Stabilität sowie Zusammenhänge mit körperlicher Beeinträchtigung und den Einfluss der Resilienz als potenziellen therapeutischen Angriffspunkt zu untersuchen.

In der untersuchten Kohorte von 191 MS-Patient\*innen lag die Fatigue-Prävalenz im Bereich der Werte, die in der Literatur beschrieben wurden, jedoch etwas niedriger als in anderen Studien. Dies könnte auf das Alter, die mildere Beeinträchtigung sowie kurze Erkrankungsdauer zurückzuführen sein. Darüber hinaus waren Geschlechterunterschiede erkennbar, wobei Frauen häufiger und stärker von Fatigue betroffen waren als Männer. Die Fatigue erwies sich über 1,5 Jahre als stabil und korrelierte moderat bis stark mit der körperlichen Beeinträchtigung (EDSS, T25FW), wobei der Zusammenhang mit der Gangbeeinträchtigung stärker ausfiel. Zudem zeigte sich, dass Resilienz einen unabhängigen positiven Einfluss auf motorische Fatigue hat, jedoch keinen moderierenden Effekt auf die Beziehung zwischen körperlicher Beeinträchtigung und Fatigue aufwies. Diese Erkenntnisse könnten für zukünftige präventive Maßnahmen, insbesondere mögliche Trainings, die sowohl auf die körperliche Funktion als auch auf die psychologische Resilienz abzielen, von Bedeutung sein.

Zukünftige Studien sollten in größeren Populationen mögliche Ursachen für die Prävalenzunterschiede der Fatigue zwischen Männern und Frauen untersuchen. Weiters gilt es den Einfluss motorischer Fatigue auf die Gangbeeinträchtigung (T25FW) genauer zu evaluieren, sowie den Einfluss von Resilienz auf Fatigue gezielt bei MS-Patient\*innen mit einer stärkeren körperlichen Beeinträchtigung zu untersuchen. Darüber hinaus sollten zukünftige Arbeiten der Frage nachgehen, inwieweit eine Kombination aus motorischen (z.B. Gangtrainings) und Resilienz-Trainings eine Verbesserung der Fatigue bedingen könnten und ob sie als präventive Maßnahme zur Reduktion von Fatigue eingesetzt werden könnten.

## Literaturverzeichnis

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–36.
2. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition [Internet]. 2020 Sep. Available from: [www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org)
3. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2024;403(10422):183–202.
4. World Health Organization. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO Press; 2008.
5. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. [Internet]. London; 2013. Available from: [www.msif.org](http://www.msif.org)
6. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Sühs KW, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald criteria 2017 on early diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:188.
7. Kingwell E, Leray E, Zhu F, Petkau J, Edan G, Oger J, et al. Multiple sclerosis: effect of beta interferon treatment on survival. *Brain*. 2019;142(5):1324–33.
8. European MS Platform. 2020 MS Barometer [Internet]. Brussels; Available from: <http://msbarometer.com/>
9. Salhofer-Polanyi S, Cetin H, Leutmezer F, Baumgartner A, Blechinger S, Dal-Bianco A, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology*. 2017;49:40–4.
10. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Van Der Mei IAF, Taylor B V. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:1193–200.
11. Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult Scler*. 2018;24(1):22–31.
12. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review. *JAMA*. 2021;325(8):765–79.
13. Handunnetthi L, Ramagopalan S V, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology*. 2010;74:1905–10.
14. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet*. 2013;9(11):e1003926.
15. Chao MJ, Ramagopalan DS V, Herrera DBM, Orton DSM, Handunnetthi DL, Lincoln MR, et al. MHC transmission: Insights into gender bias in MS susceptibility. *Neurology*. 2011;76:242–6.
16. Ascherio A, Munger KL, Giovannucci E. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011;77(14):1405–6.
17. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: Epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):246–51.
18. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):306–14.
19. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: A model for MS pathogenesis. *PLoS One*. 2009;4(2):e4565.
20. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan S V. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. Jacobson S, editor. *PLoS One*. 2010;5(9):e12496.

21. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Interaction with HLA. *Genes Immun.* 2012;13:14–20.
22. Sundström P, Nyström M, Ruuth K, Lundgren E. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1\*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009;215:102–7.
23. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(6):824–30.
24. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2006;59(3):499–503.
25. Ascherio A, Munger KL. EBV and autoimmunity. In: Münz C, editor. *Epstein Barr Virus Volume 1. Current Topics in Microbiology and Immunology.* Springer, Cham; 2015. p. 365–85.
26. Arneth B. Multiple sclerosis and smoking. *American Journal of Medicine.* 2020;133:783–8.
27. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2015;22(8):1021–6.
28. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9:a028944.
29. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: Genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron.* 2006;52:61–76.
30. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine.* 2024;103(8):e37297.
31. Steinman L, Martin R, Bernard C, Conlon P, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:491–505.
32. Newman TA, Woolley ST, Hughes PM, Sibson NR, Anthony DC, Perry VH. T-cell- and macrophage-mediated axon damage in the absence of a CNS-specific immune response: Involvement of metalloproteinases. *Brain.* 2001;124:2203–14.
33. Pröbstel AK, Sanderson NSR, Derfuss T. B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16576–92.
34. van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T cells driving multiple sclerosis: Identity, mechanisms and potential triggers. *Front Immunol.* 2020;11:760.
35. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278–85.
36. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: Progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336–46.
37. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–73.
38. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2014;21(12):2065–71.
39. Ömerhoca S, Yazici Akkaş S, Kale İçen N. Multiple sclerosis: Diagnosis and differential diagnosis. *Arch Neuropsychiatry.* 2018;55(Suppl 1):S1–9.
40. Montalbán X. Revisions of the McDonald Criteria. Presented at ECTRIMS congress. Scientific Session 1: New diagnostic criteria. Copenhagen, Denmark ; 2024.

41. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, Strijbis E, Schoof L, Killestein J, et al. Towards a unified set of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2025;97:571–82.
42. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Soelberg Sørensen P, Alan Thompson DmsJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
43. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157–74.
44. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: New insights. *Neurology*. 2021;97(8):378–88.
45. Fox RJ, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Prevalence of multiple sclerosis symptoms across lifespan: Data from the NARCOMS Registry. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(6 Suppl):3–10.
46. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. 1999;161:743–57.
47. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10(5):589–95.
48. Zorzon M, Zivadinov R, Bragadin LM, Moretti R, De Masi R, Nasuelli D, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *Neurol Sci*. 2001;187:1–5.
49. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis: A population survey. *Gastroenterology*. 1990;98(6):1536–42.
50. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol*. 1995;242:105–8.
51. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Rodriguez M, Matsumoto JY. Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Mov Disord*. 2004;19(12):1482–5.
52. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain PG. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain*. 2001;124:720–30.
53. Alali D, Ballard K, Bogaardt H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:227–31.
54. Boneschi FM, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(4):514–21.
55. Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. In: Day BL, Lord SR, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd ed. Elsevier B.V.; 2018. p. 237–50.
56. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999;122:871–82.
57. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
58. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(5):704–10.

59. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: The application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain*. 2000;123:1027–40.
60. Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(7):914–24.
61. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(11):e041249.
62. David Ruban S, Christina Hilt C, Petersen T. Quality of life in multiple sclerosis: The differential impact of motor and cognitive fatigue. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021;7(1):2055217321996040.
63. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, Zhang T, Patten SB, Kastrukoff L, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(15):e1316–23.
64. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: Frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler*. 2009;15(3):385–92.
65. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IML, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;46:628–32.
66. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012;21(3):169–84.
67. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2007;13(1):67–72.
68. Pham T, Jetté N, Bulloch AGM, Burton JM, Wiebe S, Patten SB. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19:35–9.
69. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology*. 1991;41:685–91.
70. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001;58:1602–6.
71. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Mult Scler*. 2003;9:219–27.
72. Rottoli M, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: An update. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(4):373–9.
73. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(11):662–75.
74. Fox RJ, Bacon TE, Chamot E, Salter; Amber R, Cutter GR, Kalina JT, et al. Prevalence of multiple sclerosis symptoms across lifespan: Data from the NARCOMS Registry. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(6 Suppl):3–10.
75. Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *Q J Med*. 2008;101:49–60.
76. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatigue and multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
77. Enoka RM, Almuklass AM, Alenazy M, Alvarez E, Duchateau J. Distinguishing between fatigue and fatigability in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(11):960–73.
78. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363:978–88.

79. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80:409–16.
80. Krupp LB, Elkins Leigh E. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000;55:934–9.
81. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC): Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. 2009;15(12):1509–17.
82. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis: Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin*. 2017;47:139–71.
83. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):642–51.
84. 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.
85. Brañas P, Fry-Smith JA, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: A rapid and systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4(27).
86. Kasser SL, Zia A. Mediating role of resilience on quality of life in individuals with multiple sclerosis: A structural equation modeling approach. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(7):1152–61.
87. Novak AM, Lev-Ari S. Resilience, stress, well-being, and sleep quality in multiple sclerosis. *J Clin Med*. 2023 Jan;12(2):716.
88. Giovannetti AM, Quintas R, Tramacere I, Giordano A, Confalonieri P, Uccelli MM, et al. A resilience group training program for people with multiple sclerosis: Results of a pilot single-blind randomized controlled trial and nested qualitative study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231380.
89. Kim GM, Lim JY, Kim EJ, Park SM. Resilience of patients with chronic diseases: A systematic review. *Health Soc Care Community*. 2019;27(4):797–807.
90. Ploughman M, Downer MB, Pretty RW, Wallack EM, Amirkhanian S, Kirkland MC, et al. The impact of resilience on healthy aging with multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 2020;29(10):2769–79.
91. Resnick BA, Inguito PL. The resilience scale: Psychometric properties and clinical applicability in older adults. *Arch Psychiatr Nurs*. 2011 Feb;25(1):11–20.
92. Leppert K, Koch B, Brähler E, Strauß B. Die Resilienzskala (RS)-Überprüfung der Langform RS-25 und einer Kurzform RS-13. *Klin Diagnostik u Evaluation*. 2008;1:226–43.
93. Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of the resilience scale. *J Nurs Meas [Internet]*. 1993 Dec [cited 2025 Feb 7];1(2):165–78. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fq0afc.han.medunigraz.at/7850498/>
94. Volz-Sidiropoulou E, Poll E, Forkmann T, Gauggel S. Erweiterte altersnormen zum verbalen lern- und merkfähigkeitstest (VLMT). *Klin Diagnostik u Evaluation*. 2010;3:226–43.
95. Benedict RHB, Deluca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the symbol digit modalities test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):721–33.
96. Benedict B, Schretlen D, Groninger L, Dobraski M, Shpritz B, Benedict RH, et al. Revision of the brief visuospatial memory test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychol Abstr*. 1996;8(2):145–53.

97. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatr scand.* 1983;67:361–70.
98. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: A review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-1390.e2.
99. Broch L, Simonsen CS, Flemmen HØ, Berg-Hansen P, Skardhamar Å, Ormstad H, et al. High prevalence of fatigue in contemporary patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021 Mar;7(1):2055217321999826.
100. Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol.* 1996;9:456–60.
101. Englund S, Kierkegaard M, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Predictors of patient-reported fatigue symptom severity in a nationwide multiple sclerosis cohort. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;70:104481.
102. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler.* 2002;8(6):523–6.
103. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso M, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand.* 1995;92:353–5.
104. Yi X, Zhang Y, Du Q, Kang J, Song S, Li T, et al. Global prevalence of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2024;15:1457788.
105. Vercoulen JHMM, Hommes OR, Swanink CMA, Jongen PJH, Fennis JFM, Galama JMD, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol.* 1996;53:642–9.
106. Lerdal A, Celius EG, Moum T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2003;9(5):509–14.
107. Yoon JH, Park NH, Kang YE, Ahn YC, Lee EJ, Son CG. The demographic features of fatigue in the general population worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2023;11:1192121.
108. Lasselín J, Lekander M, Axelsson J, Karshikoff B. Sex differences in how inflammation affects behavior: What we can learn from experimental inflammatory models in humans. *Front Neuroendocrinol.* 2018;50:91–106.
109. Hanken K, Sander C, Schlake HP, Kastrup A, Eling P, Hildebrandt H. Fatigue in multiple sclerosis is related to relapses, autonomic dysfunctions and introversion: A quasi-experimental study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101401.
110. Watt T, Groenvold M, Bue Bjorner J, Noerholm V, Rasmussen NA. Fatigue in the Danish general population: Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:827–33.
111. Grothe M, Gross S, Süße M, Strauss S, Penner IK. The seasonal fluctuation of fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:900792.
112. Marrie RA, Bernstein CN, Dolovich C, Bolton JM, Graff LA, Hitchon CA, et al. Within-person fluctuations over three years in depression, anxiety, fatigue, and health-related quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2023;29(11–12):1503–13.
113. Cohen M, Bresch S, Thommel Rocchi O, Morain E, Benoit J, Levraut M, et al. Should we still only rely on EDSS to evaluate disability in multiple sclerosis patients? A study of inter and intra rater reliability. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54.